

● Août 2010

La thérapie **antirétrovirale**

**pour les adultes infectés
par le VIH**

● Guide pour
les professionnels
de la santé du Québec

Québec 



La thérapie **antirétrovirale**

**pour les adultes infectés
par le VIH**

● Guide pour
les professionnels
de la santé du Québec

Santé
et Services sociaux

Québec 

Édition :

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

Le présent document s'adresse spécifiquement aux intervenants du réseau québécois de la santé et des services sociaux 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, 2010

Bibliothèque et Archives Canada, 2010

ISBN : 978-2-550-59889-3 (version PDF)

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

© Gouvernement du Québec, 2010

COMITÉ DE RÉDACTION

D^r Jean-Guy Baril

Médecin

Président du Comité consultatif
Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc
Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang, ministère de la Santé et des Services sociaux

D^{re} Danielle Rouleau

Microbiologiste infectiologue

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

D^r Pierre Côté

Médecin

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc
Programme national de mentorat sur le VIH/sida

M^{me} Marie Courchesne

Pharmacienne

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

D^r Claude Fortin

Microbiologiste infectiologue

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

M^{me} Josianne Gauthier

Pharmacienne

Institut thoracique de Montréal
Centre universitaire de santé McGill

M^{me} Danielle Gourde

Pharmacienne

Pharmacie Martin Duquette, Clinique médicale L'Actuel, Montréal

M^{me} Niamh Higgins

Pharmacienne

Institut thoracique de Montréal
Centre universitaire de santé McGill

D^r Richard Lalonde

Interniste infectiologue

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

D^r Normand Lapointe

Pédiatre et immunologue

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

M^{me} Suzanne Marcotte

Pharmacienne

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

M^{me} Marie-France Matte

Secrétaire du comité de rédaction

Recherche

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

D^r Jean-Pierre Routy

Hématologue

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

M. Stéphane Roux

Pharmacien

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

M^{me} Nancy Sheehan

Pharmacienne

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

M^{me} Rachel Therrien

Pharmacienne

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

D^r Benoît Trottier

Médecin

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

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

D^r Jean-Guy Baril

Président

Médecin

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement
et de soins sur le sida, Centre hospitalier de
l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc
Service de lutte contre les infections
transmissibles sexuellement et par le sang,
ministère de la Santé et des Services sociaux

D^r Pierre Côté

Médecin

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement
et de soins sur le sida, Centre hospitalier de
l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc
Programme national de mentorat sur le VIH/sida

D^r Patrice Junod

Médecin

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal

D^r Richard Lalonde

Interniste infectiologue

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

D^r Normand Lapointe

Pédiatre et immunologue

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

D^r Bernard Lessard

Médecin

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement
et de soins sur le sida, Centre hospitalier de
l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc
Membre liaison pour le Collège des médecins
de famille du Canada

M. Ken Monteith

Directeur général

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

D^r Alain Piché

Microbiologiste infectiologue

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

D^{re} Danielle Rouleau

Microbiologiste infectiologue

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

M^{me} Rachel Therrien

Pharmacienne

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

D^{re} Cécile Tremblay

Microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement
et de soins sur le sida, Centre hospitalier de
l'Université de Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu de
Montréal
Membre liaison pour l'Association des médecins
microbiologistes infectiologues du Québec

D^r Benoît Trottier

Médecin

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

D^{re} Sylvie Trottier

Microbiologiste infectiologue

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

M^{me} Irina Tsarevsky

Agente de recherche et de planification

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

D^r Chris Tsoukas

Interniste immunologue

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

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 et d'améliorer la qualité de vie.

Depuis la dernière édition du guide, plusieurs médicaments ont été commercialisés. Des outils comme les tests de résistance virale, le dosage plasmatique des médicaments, le test HLA B*5701 et le test de tropisme se sont implantés dans la pratique courante des cliniciens. En parallèle, les effets indésirables des médicaments et les interactions pharmacologiques complexifient le choix des traitements.

Le guide porte sur les principales recommandations relatives au traitement des personnes 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 aux principaux congrès sur le traitement du VIH. Les données les plus récentes utilisées pour cette mise à jour datent de juin 2009. Un membre du Conseil du médicament du Québec 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.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	11
1. LES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES : LA CHARGE VIRALE PLASMATIQUE ET LA NUMÉRATION LYMPHOCYTAIRE CD4.....	13
2. LES TESTS DE RÉSISTANCE AUX ANTIRÉTROVIRAUX ET LE TEST DE TROPISME.....	15
2.1. LES TESTS DE RÉSISTANCE	15
2.2. LE TEST DE TROPISME.....	16
3. LA PHARMACOMÉTRIE CLINIQUE DES ANTIRÉTROVIRAUX	17
3.1. INDICATIONS POUR LA PHARMACOMÉTRIE CLINIQUE	18
3.2. PRÉLÈVEMENTS ET COLLECTE DES DONNÉES.....	18
3.3. INTERPRÉTATION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES.....	19
4. LES PRINCIPES DE LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE.....	20
5. L'INFECTION AIGÜE PAR LE VIH	22
6. LES CLASSES D'ANTIRÉTROVIRAUX	25
7. INFECTION CHRONIQUE : LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION	26
7.1. QUAND AMORCER UNE THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE ?.....	26
7.1.1. Les personnes présentant des symptômes	26
7.1.2. Les personnes asymptomatiques	26
7.1.3. Situations particulières : néphropathie associée au VIH, co-infection par le virus de l'hépatite B et grossesse	27
7.2. CHOIX DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL DE PREMIÈRE INTENTION	28
7.2.1. Les combinaisons d'INTI	29
7.2.1.1. L'abacavir avec la lamivudine	29
Efficacité	29
Réaction d'hypersensibilité	30
Complications cardiovasculaires	31
7.2.1.2. Le ténofovir avec la lamivudine ou l'emtricitabine	32
7.2.1.3. Autres combinaisons d'INTI	33
7.2.2. Les INNTI	34
7.2.3. Les IP	35
7.2.3.1. Études de comparaison des IP entre eux.....	36
7.2.3.2. Études de comparaison des IP avec les INNTI	37
7.2.4. La combinaison d'un IIn et de deux INTI.....	39
7.2.5. La combinaison de trois INTI	39
7.2.6. Autres traitements combinés.....	40
7.2.7. Traitements à l'étude.....	41

7.3. SITUATIONS PARTICULIÈRES.....	42
7.3.1. Le syndrome de reconstitution immunitaire	42
7.3.2. L'instauration d'une thérapie antirétrovirale dans un contexte d'infection opportuniste aiguë.....	43
7.3.3. La thérapie antirétrovirale chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C ou de l'hépatite B	45
7.3.4. La thérapie antirétrovirale chez les patients présentant une néoplasie.....	47
8. LE TRAITEMENT DES FEMMES ENCEINTES	48
8.1. LES FEMMES ENCEINTES N'AYANT JAMAIS REÇU DE THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE	49
8.2. LES FEMMES SOUS THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE LORSQU'ELLES DEVIENNENT ENCEINTES	49
8.3. LES FEMMES ENCEINTES NON SUIVIES ET NON TRAITÉES, OU DIAGNOSTIQUÉES TARDIVEMENT	50
8.4. LES PARTURIENTES N'AYANT PAS REÇU DE THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE	50
8.5. LES NOUVEAU-NÉS DONT LA MÈRE N'A PAS REÇU DE THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE	51
8.6. LES ACCOUCHEMENTS PAR CÉSARIENNE.....	51
9. L'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE	52
9.1. LES RÉPONSES THÉRAPEUTIQUES DISCORDANTES	53
10. LA MODIFICATION DES THÉRAPIES	54
10.1. INTERRUPTIONS DE TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE CHARGE VIRALE INDÉTECTABLE	54
10.1.1. Interruption d'un INNTI	55
10.2. LES TRANSFERTS DE TRAITEMENT	56
10.2.1. La substitution des IP entre eux	56
10.2.2. La substitution des IP par l'éfavirenz, la névirapine ou l'abacavir	57
10.2.3. La substitution des INTI par l'abacavir ou le ténofovir	57
10.2.4. La substitution de l'enfuvirtide ou des inhibiteurs de protéase par le raltégravir	57
10.3. L'INTENSIFICATION DE LA THÉRAPIE	59
10.4. LE CHANGEMENT DE TRAITEMENT EN CAS D'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE, OU THÉRAPIE DE RELAIS	60
10.4.1. Marche à suivre en cas d'échec thérapeutique	60
10.4.2. Échec d'une thérapie composée uniquement d'INTI	61
10.4.3. Échec d'une thérapie combinant INNTI et INTI	61
10.4.4. Échec d'une thérapie antirétrovirale à base d'IP	62
10.4.5. Échec avec les trois classes d'antirétroviraux	62
10.4.6. Interruptions stratégiques de traitement en situation d'échec thérapeutique	64

11. L'ADHÉSION AU TRAITEMENT	67
12. LES COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES ASSOCIÉES AUX ANTIRÉTROVIRAUX	71
13. LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	72
13.1. MÉCANISMES	72
13.2. ANALYSE DES INTERACTIONS	73
13.3. LA POTENTIALISATION	73
13.4. LES PRODUITS NATURELS ET LES DROGUES ILLICITES	73
13.5. RÉFÉRENCES POUR LES INTERACTIONS	74

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Classification de l'infection par le VIH	75
Tableau 2. Risque de développer le sida à six mois en fonction des CD4 et de la charge virale.....	76
Tableau 3. Indications relatives au test de mesure de la charge virale pour les adultes infectés par le VIH	76
Tableau 4. Moment préconisé pour amorcer une thérapie antirétrovirale chez un patient asymptomatique	77
Tableau 5. Recommandations pour le choix des agents dans le traitement antirétroviral de première intention de l'infection par le VIH	78
Tableau 6. Avantages et désavantages des différentes combinaisons d'antirétroviraux	80
Tableau 7. Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention.....	81
Tableau 8. Résumé d'études sur les modifications de la thérapie	92
Tableau 9. Interactions des INTI avec les INNTI.....	108
Tableau 10. Interactions des IP avec les IP, les INTI et les INNTI	109
Tableau 11. Interactions des inhibiteurs d'entrée et d'intégrase avec les autres antirétroviraux	117
Tableau 12. Interactions des INTI avec d'autres médicaments	120
Tableau 13. Interactions des INNTI avec d'autres médicaments.....	123
Tableau 14. Interactions des IP avec d'autres médicaments.....	132
Tableau 15. Interactions des inhibiteurs d'entrée et d'intégrase avec d'autres médicaments.....	153
Tableau 16. Principales caractéristiques des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI).....	159
Tableau 17. Caractéristiques principales des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	163
Tableau 18. Caractéristiques principales des inhibiteurs de la protéase	166
Tableau 19. Caractéristiques principales des inhibiteurs d'entrée (IE) et des inhibiteurs d'intégrase (IIn)	170
Tableau 20. Posologies des principales combinaisons à base d'IP.....	172
Tableau 21. Posologies des principales combinaisons à base de maraviroc	176
Tableau 22. Posologies des principales combinaisons à base de raltégravir.....	178

Introduction

Ce 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. Les principales recommandations pour le traitement des adultes infectés par le VIH y sont présentées.

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

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

Les codes de classification des recommandations et leur signification

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

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

Dans le document sont abordés les aspects suivants :

- l'utilisation de la charge virale plasmatique et de 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 au traitement;
- les interactions médicamenteuses et les effets indésirables.

Depuis 2007, des données ont été ajoutées ou modifiées. Elles sont rappelées dans le tableau ci-dessous.

Données ajoutées ou modifiées depuis 2007	
Nouveaux médicaments et classes de médicaments	Rilpivirine Raltégravir Elvitégravir Maraviroc Lersivirine Inhibiteurs de fusion Antagonistes de corécepteurs Inhibiteurs d'intégrase
Abandon de médicaments	Lopinavir en capsules de gélatine molle
Nouvelles posologies et formulations	Lopinavir potentialisé en comprimés de 200/50 mg et de 100/25 mg Ténofovir + emtricitabine + éfavirenz (Atripla ^{MD})
Nouvelles recommandations pour l'instauration du traitement antirétroviral	Voir la section 7.1

Nouvelles recommandations pour les patients expérimentés aux antirétroviraux	
Reconnaissance de réactions indésirables importantes	
Combinaisons de médicaments à utiliser avec prudence	
Épreuves de laboratoire	Test HLA-B*5701 Test de tropisme

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

La décision de commencer ou de modifier une thérapie antirétrovirale repose sur la condition médicale du patient ainsi que sur sa charge virale plasmatique et sa numération lymphocytaire CD4. Ces marqueurs sont les paramètres biologiques servant à évaluer le statut immunovirologique et le risque de progression vers le sida¹ (voir le tableau 2).

La mesure quantitative de l'ARN du VIH (charge virale) informe de l'ampleur de la réplication virale qui cause la destruction des lymphocytes CD4 et permet d'évaluer l'efficacité des thérapies antirétrovirales. Au Québec, la mesure de la charge virale est effectuée au moyen de la technique d'amplification du signal de détection de l'ADN, une technique comparable à celles qui sont utilisées dans les essais cliniques. Le seuil de détection du test est de 50 copies/ml de plasma. Dans le cas de la personne non traitée, la mesure de la charge virale doit être effectuée au moment du diagnostic de l'infection par le VIH et ensuite tous les trois à six mois, selon l'évolution de sa condition (voir le tableau 3). Il en est de même pour la numération lymphocytaire CD4 (AIII). Lorsque la thérapie antirétrovirale est amorcée, la numération lymphocytaire CD4 et la mesure de la charge virale plasmatique doivent idéalement être effectuées à deux reprises pour confirmer les résultats (BIII). Si l'infection par le VIH en est à un stade avancé, on ne doit pas attendre le résultat du second test pour amorcer la thérapie.

La charge virale plasmatique doit être mesurée entre deux et huit semaines après l'instauration ou la modification du traitement (AIII), puis tous les trois ou six mois afin d'évaluer l'efficacité du traitement (AII).

Chez les patients soumis à une thérapie antirétrovirale hautement active, la charge virale devrait généralement diminuer d'au moins dix fois (1 log₁₀) après deux à huit semaines de traitement, puis décliner et devenir indétectable (soit inférieure à 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 (AII).

Pour la femme enceinte, une mesure de la charge virale chaque trimestre est recommandée, car la concentration plasmatique du VIH est corrélée avec le risque de transmission verticale du VIH (de la mère à l'enfant). L'objectif du traitement antirétroviral est une charge virale indétectable au moment de l'accouchement².

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^{1,3}. 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 départ⁴.

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 d'amorcer une thérapie antirétrovirale. La suppression virologique conduira à une augmentation moyenne 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. Le recours à des médicaments préventifs contre certaines infections opportunistes est fonction du nombre de CD4⁵.

Une variation de 30 % ou plus du nombre absolu de lymphocytes CD4 si la numération initiale est supérieure à 100 cellules/ μ l, et de 10 % si la numération initiale est inférieure à 100 cellules/ μ l, est significative. Un changement de plus de 3 % de la valeur relative des lymphocytes CD4 est également significatif.

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 sont des outils indispensables au traitement antirétroviral. Ils aideront le clinicien à choisir des médicaments efficaces tant au moment de l'instauration du traitement que d'une modification 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. Le délai pour un résultat varie de deux à quatre semaines.

Les indications cliniques pour le test de génotypage sont les suivantes :

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

Les tests phénotypiques coûtent beaucoup plus cher que les tests génotypiques et ont rarement une utilité supplémentaire pour la détermination de la résistance. Ils sont effectués dans des cas spéciaux après entente avec le laboratoire. Des tests génotypiques de résistance à l'enfuvirtide et aux inhibiteurs d'intégrase peuvent aussi être effectués sur demande spéciale. Ils sont réservés aux patients pour qui on envisage la réutilisation de ces médicaments après un échec thérapeutique.

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 l'expertise clinique⁶⁻⁹.

Pour plus d'information, voir le guide *Utilisation médicale et interprétation des résultats des tests de résistance du VIH aux antirétroviraux* destiné aux professionnels de la santé¹⁰.

2.2. Le test de tropisme

Pour se répliquer, le VIH doit pénétrer une cellule humaine. Il pénètre la membrane cellulaire en se fixant à un récepteur principal, le CD4, mais a aussi besoin d'un corécepteur, soit 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). En début d'infection, les souches virales sont généralement R5 mais avec le temps, elles peuvent devenir X4 ou bitropiques¹¹. Or il existe maintenant des antagonistes du 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'amorcer une thérapie avec un tel médicament.

Présentement, le seul test qui permet de déterminer le tropisme viral est le test phénotypique Trofile, commercialisé par Monogram. Une seconde version de ce test, plus sensible, a été lancée en 2008; elle a la capacité de détecter les souches X4 lorsque celles-ci représentent moins de 1 % de la population virale de l'individu. Trofile ne peut être utilisé que pour des patients dont la charge virale est d'au moins 500 copies/ml et le délai pour obtenir un résultat est d'environ quatre semaines car les épreuves sont effectuées aux États-Unis. Des équipes montréalaises travaillent actuellement à la mise au point d'un test de tropisme.

Recommandation pour le test de tropisme
Faire le test de tropisme lorsque l'utilisation d'un antagoniste de CCR5 est envisagée et si la charge virale est d'au moins 500 copies/ml (AI).

3. La pharmacométrie clinique des antirétroviraux

Malgré un arsenal thérapeutique croissant, les échecs thérapeutiques et le développement de résistance virale demeurent fréquents.

Cette réponse sous-optimale peut être une conséquence de la grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle des antirétroviraux, et résulter de plusieurs facteurs¹⁵⁻¹⁷ :

- interactions médicamenteuses;
- malabsorption;
- insuffisance hépatique;
- insuffisance rénale;
- jeune âge et vieillissement (pédiatrie, gériatrie);
- grossesse;
- polymorphismes pharmacogénomiques;
- problèmes d'adhésion au traitement.

Les antirétroviraux, en particulier les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et les inhibiteurs de protéase (IP), se prêtent bien à l'individualisation de la thérapie basée sur les concentrations plasmatiques, c'est-à-dire la pharmacocinétique ou la pharmacométrie clinique (*therapeutic drug monitoring*, ou TDM).

Il existe des corrélations entre l'efficacité virologique, la concentration minimale et la surface sous la courbe de ces antirétroviraux¹⁸⁻²³. De plus, les concentrations plasmatiques maximales de certains de ces antirétroviraux sont associées à de la toxicité (indinavir et néphrolithiase, éfavirenz et toxicité du système nerveux central, névirapine et hépatotoxicité, atazanavir et hyperbilirubinémie non conjuguée)²³⁻²⁶.

Quelques études prospectives démontrent les bienfaits de la pharmacométrie clinique des antirétroviraux. Elle permet en effet de réduire les échecs virologiques et de limiter la toxicité médicamenteuse^{18,27}.

La pharmacométrie n'est pas recommandée pour les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) car la réponse virologique est plutôt reliée aux concentrations intracellulaires, qui sont plus difficiles à mesurer²⁸.

3.1. Indications pour la pharmacométrie clinique

Un programme de pharmacométrie clinique des antirétroviraux a été instauré à l'intention des cliniciens du Québec. Dans le cadre du programme, les concentrations plasmatiques des IP et des INNTI sont mesurées au moyen de la chromatographie liquide et de la spectrométrie de masse.

Les indications pour la pharmacométrie clinique des antirétroviraux sont les suivantes:

- échec virologique;
- toxicité médicamenteuse;
- interactions médicamenteuses;
- grossesse;
- insuffisance hépatique;
- enfants et adolescents;
- validation de l'ajustement posologique.

Les cliniciens peuvent également prescrire des dosages plasmatiques des IP et des INNTI dans d'autres contextes cliniques, telles une malabsorption, l'insuffisance rénale ou une non-adhésion soupçonnée à la thérapie.

3.2. Prélèvements et collecte des données

Pour évaluer la réponse thérapeutique, des prélèvements devraient être faits idéalement à la fin de l'intervalle posologique, soit 12 heures après la prise de la dose dans le cas des régimes biquotidiens et 24 heures après la prise dans le cas des régimes unquotidiens.

Des études montrent que les concentrations en fin d'intervalle posologique peuvent être corrélées avec la toxicité²⁹.

Pour des raisons pratiques, il est cependant admis de mesurer une concentration plasmatique durant la phase d'élimination du médicament, soit au moins six heures après la prise de la dose dans le cas d'un régime biquotidien et au moins douze heures après la prise dans le cas d'un régime unquotidien.

Le prélèvement doit être accompagné d'un formulaire où seront précisés les données démographiques du patient, le type de test à effectuer, l'indication, la date et l'heure de la dernière prise du médicament à analyser, la date et l'heure du prélèvement, les médicaments concomitants et la présence de mutations de la protéase si l'analyse se rapporte à un IP.

3.3. Interprétation des concentrations plasmatiques

Les résultats de concentration plasmatique sont envoyés à un service centralisé d'interprétation. Un rapport de concentration plasmatique et un avis pharmacologique seront transmis au médecin requérant. La nature de l'avis dépend de la qualité des données fournies. Celles-ci sont indispensables pour interpréter correctement les concentrations plasmatiques et transmettre un rapport individualisé au clinicien. Les données génotypiques de l'analyse des concentrations plasmatiques des IP sont primordiales. Les concentrations cibles peuvent varier selon le degré de résistance virale.

La pharmacométrie clinique des antirétroviraux est un outil additionnel pour le suivi des patients. Le rapport d'interprétation repose sur les données les plus récentes de la littérature médicale et sur le formulaire de collecte de données individuelles. La décision finale quant à l'ajustement de la posologie incombe au médecin, selon la situation du patient. D'autres éléments, comme les effets indésirables, les traitements antirétroviraux antérieurs, l'adhésion à la thérapie, doivent en effet être considérés. Un second dosage plasmatique devrait être fait deux à trois semaines après la modification de la posologie afin de mesurer l'effet de l'intervention.

Des pharmaciens qui possèdent une expertise en pharmacométrie clinique des antirétroviraux offrent un soutien téléphonique aux cliniciens pour l'interprétation des résultats.

Ligne Consultation Sida : 514 849-5520 ou, sans frais, 1 800 363-4814.

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 dans le domaine du traitement antirétroviral influence le pronostic des personnes traitées³⁰. Cette collaboration est d'autant importante que l'évolution rapide des connaissances et des recommandations force à une adaptation constante 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 disponibles n'éradiquent ni l'infection par le VIH³¹, ni la réplication du virus. 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 verticale (mère-enfant) du VIH.

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

Toutes les personnes infectées par le VIH doivent être considérées comme potentiellement infectieuses et devraient recevoir une information adéquate sur les risques de transmission du virus (AII). Cela s'applique aussi aux personnes dont la charge virale est indétectable car même dans ce cas, une réplication virale de faible niveau peut subsister; il y a donc un risque théorique de

transmission du VIH³². À cet égard, la Commission fédérale suisse pour les problèmes liés au sida a statué qu'une personne séropositive suivant un traitement antirétroviral, ne souffrant d'aucune infection transmissible sexuellement et dont la virémie est entièrement supprimée ne peut transmettre le VIH par contact sexuel³³. La communauté médicale internationale n'appuie pas cette position car les données actuelles ne prouvent pas qu'un traitement antirétroviral efficace (c'est-à-dire qui rend la charge virale indétectable à long terme) empêche toute transmission du VIH³⁴. Même si la littérature n'atteste d'aucun cas de transmission par des individus ayant une charge virale indétectable^{35,36}, des cas de réplication virale dans le sperme en l'absence de réplication virale plasmatique ont été démontrés^{37,38}. Le traitement antirétroviral peut être considéré pour les couples sérodiscordants dans le but de diminuer le risque de transmission.

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 (UHRESS), la ligne téléphonique Consultation Sida 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 aiguë³⁹⁻⁴². 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, une pharyngite, des maux de tête, des diarrhées et des ulcérations sur le pénis ou la région anale⁴³. Les manifestations cliniques persistent entre une et quatre semaines.

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

- des antécédents de comportements à risque;
- les signes et symptômes du patient;
- les résultats de laboratoire, soit :
 - 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 des anticorps anti-VIH positif *de novo*.

L'épreuve de charge virale n'est pas validée 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 le traitement, ou pour le modifier en cas de résistance primaire à des médicaments. Au Québec, de 5 à 10 % des sujets séropositifs sont infectés par un virus résistant⁴⁴⁻⁴⁷.

Des experts préconisent le traitement antirétroviral en primo-infection, d'autres le déconseillent. Tant les arguments favorables que défavorables au traitement en phase aiguë doivent être évalués pour chaque patient^{48,49}.

Arguments en faveur du traitement en phase de primo-infection :

- 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 antirétrovirale^{50,51};
- réduction de la durée des symptômes, en particulier sous leurs formes graves : importante immunosuppression initiale (lymphocytes CD4 < 200), infections opportunistes (pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, candidose oropharyngée ou œsophagienne), encéphalopathie, syndrome de Guillain-Barré⁵²⁻⁵⁵;
- diminution de la transmission du virus car le sujet est très fortement virémique durant la primo-infection⁴⁵;
- la considération théorique que les futurs vaccins anti-VIH seront plus efficaces si le système immunitaire est moins altéré grâce à un traitement précoce⁵⁶.

Arguments contre le traitement en primo-infection :

- la toxicité des antirétroviraux;
- le risque de développer une résistance virale susceptible de limiter les options thérapeutiques;
- la possibilité de transmission de souches résistantes⁵⁷.

À l'heure actuelle, il n'existe aucune étude à répartition aléatoire sur le traitement en primo-infection. En outre parmi les études de cohorte, plusieurs n'ont pu démontrer les bénéfices cliniques à long terme du traitement précoce. Ces études portent notamment :

- sur des traitements précoces suivis d'interruptions⁵⁸⁻⁶⁰;
- sur des traitements précoces vs des traitements différés^{61,62};
- sur la déplétion en cellules CD4 au niveau intestinal⁶³⁻⁶⁵;
- sur des stratégies vaccinales au cours d'interruptions de traitement⁶⁵.

Certains experts traitent les patients dont l'infection aiguë par le VIH est confirmée par les tests de laboratoire ou fortement suspectée. En revanche, la durée optimale du traitement est encore inconnue. Le traitement antirétroviral précoce est semblable au traitement administré pendant la phase chronique de l'infection.

Pour les femmes enceintes, le risque de transmission verticale du VIH est plus élevé si elles présentent une haute charge virale à la fin de la grossesse, et davantage encore au moment de l'accouchement. C'est pourquoi un traitement antirétroviral leur est recommandé (AII).

Recommandation 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, si possible dans le cadre d'un essai clinique, et en concertation avec un médecin expert (CIII).

6. Les classes d'antirétroviraux

Les antirétroviraux homologués et expérimentaux actuellement disponibles au Québec se divisent en six classes :

- les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI);
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI);
- les inhibiteurs de protéase (IP);
- les inhibiteurs d'entrée (IE), qui comprennent deux classes :
 - les inhibiteurs de fusion (IF),
 - les antagonistes de chémokines (AC);
- les inhibiteurs d'intégrase (IIn).

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

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

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

Aux tableaux 16 à 19 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 amorcer une thérapie antirétrovirale ?

7.1.1. Les personnes présentant des symptômes

Il est recommandé d'instaurer une thérapie antirétrovirale indépendamment de la numération des CD4 et de la charge virale pour les personnes atteintes du sida (stade C de la classification des Centers for Disease Control de 1993; voir le tableau 1) ou présentant des symptômes cliniques persistants reliés au VIH (fièvre, toux, perte de poids, diarrhée, infection à levures et autres) (AI).

7.1.2. Les personnes asymptomatiques

L'amélioration de la survie associée à la thérapie antirétrovirale chez les patients présentant une immunodéficience importante est bien démontrée^{68,69}. Les personnes asymptomatiques dont la numération des CD4 est inférieure à 200 cellules/ μ l (ou une valeur relative de 15 % des lymphocytes totaux) courent un risque très important de progression vers le sida. Le traitement antirétroviral leur apporte des bénéfices^{70,71} et est recommandé (AI). Des études de cohorte démontrent un désavantage de survie chez les patients qui commencent un traitement antirétroviral alors que la numération des CD4 est inférieure à 100 cellules/ μ l par rapport à ceux dont la numération est supérieure à 200⁷².

Dans le cas des patients dont la numération de CD4 est supérieure à 200 cellules/ μ l, faute d'essais à répartition aléatoire sur le moment optimal pour commencer le traitement, les recommandations sont fondées sur des études observationnelles, sur la toxicité à long terme des antirétroviraux ainsi que sur le risque de développement de résistances virales^{73,74}. Dans le cadre de l'étude SMART⁷⁵ portant sur l'interruption de traitement (voir la section 10.1), une sous-étude a été menée dans le groupe des patients naïfs aux antirétroviraux ou non 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 chez les sujets qui avaient retardé le traitement jusqu'à une numération de 250 cellules CD4/ μ l, comparativement aux sujets dont la numération de CD4 s'élevait à plus de 350 cellules/ μ l au moment de débiter le traitement⁷⁶.

Des études de cohorte montrent des avantages à amorcer le traitement vers le seuil de 350 cellules/ μ l^{77,78}. L'étude prospective et multicentrique HOPS démontre ainsi que pour les patients dont la numération de CD4 se situe entre 201 et 350 cellules/ μ l, le taux de mortalité est significativement inférieur chez ceux qui commencent le traitement antirétroviral. Cette différence n'est pas significative pour les patients dont la numération de CD4 est plus élevée. Cependant, selon une autre étude, rétrospective celle-là, il y aurait amélioration de la survie chez les patients qui ont

commencé un traitement à plus de 500 cellules CD4/ μ l, comparativement à ceux dont le traitement avait été différé⁷⁹. Ces études comportent toutefois des biais de sélection, car les patients traités tôt présentent un profil différent de ceux qui ont été traités plus tardivement⁸⁰. Selon d'autres études de cohorte, 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^{81,82} et réduirait le risque d'effets indésirables comme la neuropathie, l'anémie et l'insuffisance rénale⁸³.

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^{84,85};
- une charge virale de 100 000 copies/ml ou plus^{71,85};
- un âge supérieur à 50 ans⁸⁵⁻⁸⁷;
- l'injection de drogues^{82,85};
- un diagnostic antérieur de sida⁸².

La numération des CD4 est donc le critère principal pour déterminer le moment de l'amorce du traitement. Le traitement des personnes asymptomatiques devrait être amorcé lorsque la numération des CD4 atteint 350 cellules/ μ l (AII). D'autres facteurs doivent cependant être pris en compte, soit :

- la motivation du patient à suivre un traitement⁷¹;
- la pente de décroissance des CD4⁸⁸;
- la valeur de la charge virale⁸⁹;
- la co-infection par le virus de l'hépatite C puisque le traitement antirétroviral précoce pourrait retarder l'évolution vers la fibrose^{90,91}.

Pour les patients dont la numération des CD4 est supérieure à 350 cellules/ μ l, le traitement antirétroviral sera considéré si cette valeur décline rapidement (baisse de plus de 100 cellules/ μ l par année) ou si la charge virale est supérieure à 100 000 copies/ml (CII).

7.1.3. 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^{92,93}. Le traitement des néphropathies à VIH au moyen d'antirétroviraux est donc recommandé sans égard au nombre de CD4 (AI).

Lorsqu'un traitement de l'infection à VHB est également requis, il est recommandé d'instaurer une thérapie anti-VIH puissante à base d'analogues des nucléos(t)ides qui agiront à la fois contre le VIH et le VHB (BII). On évitera ainsi d'exposer le VIH à des thérapies sous-optimales lorsqu'un traitement anti-VHB est requis et que la numération des CD4 est de 350 cellules/ μ l ou plus. À ce sujet, voir le document : *La prise en charge et le traitement des personnes co-infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite B (VHB). Guide pour les professionnels de la santé du Québec*⁹⁴.

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

7.2. Choix du traitement antirétroviral de première intention

De nouvelles études cliniques sur les traitements de première intention permettent d'affirmer que des 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 réalisées avec des patients naïfs 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 IIn.

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

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 IIn.

Note : Les schémas thérapeutiques sont détaillés au tableau 5.

Les **combinaisons préconisées** doivent être considérées en premier lieu. Les études cliniques démontrent pour celles-ci une efficacité et une durabilité optimales. Leur tolérabilité est acceptable et elles sont faciles d'utilisation. Les **solutions de rechange** doivent être considérées en second lieu en raison d'une efficacité moins probante ou d'une plus grande toxicité. Elles peuvent être utilisées lorsque les combinaisons préconisées sont contre-indiquées en raison de comorbidités, de conditions particulières ou de toxicité. Les **combinaisons non recommandées** sont à éviter, sauf si leurs bénéfices potentiels peuvent surpasser les risques. Les **combinaisons contre-indiquées** ne devraient jamais être utilisées.

7.2.1. Les combinaisons d'INTI

Dans le passé, la plupart des combinaisons d'INTI de première intention comprenaient un analogue de la thymidine, soit la zidovudine (AZT) ou la stavudine (d4T), en association avec la lamivudine (3TC). Ces combinaisons se sont avérées efficaces sur cinq ans⁹⁵⁻⁹⁷, mais la stavudine et la zidovudine ont été associées au développement de lipoatrophie. Cette toxicité survient plus précocement et plus fréquemment avec la stavudine qu'avec la zidovudine^{98,99}. Les analogues de la thymidine ne sont donc plus préconisés comme traitement de fond pour les patients naïfs. Ils ont été remplacés par les combinaisons abacavir/lamivudine, ténofovir/lamivudine et ténovofir/emtricitabine.

7.2.1.1. L'abacavir avec la lamivudine

Efficacité

L'étude CNA 30024¹⁰⁰ visait à comparer la combinaison abacavir/lamivudine avec la combinaison zidovudine/lamivudine lorsque l'éfavirenz est utilisé comme troisième agent. Ces deux combinaisons possèdent 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'étude ouverte ABCDE¹⁰¹ visait à comparer les combinaisons abacavir/lamivudine et stavudine/lamivudine lorsque l'éfavirenz est utilisé comme troisième agent. L'analyse révèle une plus grande efficacité de l'abacavir par rapport à la stavudine. En outre, la stavudine est associée à un taux plus élevé de lipoatrophie (mesurée subjectivement et objectivement), alors que les patients traités avec l'abacavir affichent un meilleur profil lipidique, en particulier pour le taux de cholestérol HDL et les triglycérides.

L'étude CNA 30021¹⁰² visait à comparer l'abacavir 300 mg BID (deux fois par jour) avec l'abacavir 600 mg DIE (une fois par jour) lorsque administrés avec la lamivudine et l'éfavirenz. Les deux posologies présentent une efficacité virologique similaire, et le taux d'hypersensibilité est de 7 à 9 % selon le groupe. Les réactions graves d'hypersensibilité sont plus fréquentes avec l'abacavir DIE¹⁰³. La coformulation à dose fixe d'abacavir (600 mg) et de lamivudine (300 mg) dans un comprimé DIE (Kivexa^{MD}) simplifie les régimes qui comprennent cette combinaison.

L'ACTG 5202¹⁰⁴ est une étude à répartition aléatoire réalisée auprès de patients naïfs au traitement antirétroviral. 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 réalisée en janvier 2008 démontre un taux plus élevé d'échecs virologiques avec la combinaison abacavir/lamivudine dans le groupe de participants dont 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 contre-partie, 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 000¹⁰⁵.

L'étude de phase IV HEAT¹⁰⁴ 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 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 est poursuivi 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 santé¹⁰⁶. Les symptômes de l'hypersensibilité ne sont pas spécifiques; celle-ci est confirmée par une réaction au test épicutané (application sur la peau d'une faible quantité d'abacavir)¹⁰⁷. Ce test est peu disponible et n'est pas recommandé 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 du HLA-B*5701 réduit grandement le risque d'hypersensibilité à l'abacavir et élimine l'occurrence d'hypersensibilité avec un test positif de réaction cutanée¹⁰⁸. La décision d'utiliser 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 (AI). Il ne faut jamais prescrire l'abacavir aux personnes porteuses de cet allèle. Les personnes qui prennent déjà l'abacavir et qui le tolèrent n'ont pas à être soumises au dépistage du HLA-B*5701.

Complications cardiovasculaires

Des données de l'étude de cohorte D:A:D¹⁰⁹ laissent suspecter un risque accru d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde) chez les patients traités avec l'abacavir (RC : 1,9) et avec la didanosine (RC : 1,49). Dans le cas de l'abacavir, ce risque est associé à l'utilisation courante ou récente (dans les six derniers mois) du médicament et il disparaît à l'arrêt. Sur une période plus longue, le risque de maladie cardiovasculaire est atténué (RC : 1,68) mais semble cumulatif.

Dans une sous-étude de l'étude SMART⁷⁶ (présentée plus haut), 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. L'abacavir 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'étude¹¹⁰. Le fait que des biomarqueurs de l'inflammation étaient plus élevés chez les sujets traités avec l'abacavir laisse croire à la présence d'un phénomène pro-inflammatoire dans le cas de ce médicament.

Une étude de cohorte française réalisée à partir de données hospitalières¹¹¹ démontre une association entre l'infarctus du myocarde et l'exposition à l'abacavir, dans la plupart des cas chez des patients non naïfs aux antirétroviraux. Cette association a été constatée seulement durant la première année de traitement à l'abacavir.

Un effet de cohorte n'est pas exclu pour expliquer les résultats inattendus de ces trois études. Le fondement biologique demeure controversé; en outre, les analyses rétrospectives de 52 études cliniques¹¹² et d'études ACTG¹¹³ ne soutiennent pas ces résultats. L'absence de lien avec les maladies cardiovasculaires se vérifie majoritairement parmi les patients qui ont reçu l'abacavir en traitement de première intention^{112,113}.

En somme, le risque de maladie cardiovasculaire induit par l'abacavir semble plus important dans les populations qui présentent préalablement un risque élevé de maladie cardiovasculaire. Compte tenu de la discordance des données et des toxicités potentielles 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. Le choix de l'abacavir commande la prudence dans le cas des patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire ou des patients dont la charge virale est supérieure à 100 000 copies/ml (BI).

7.2.1.2. Le ténofovir avec la lamivudine ou l'emtricitabine

L'essai Gilead 903¹¹⁴ visait à comparer les combinaisons ténofovir/lamivudine et stavudine/lamivudine, toutes deux administrées avec de l'éfavirenz. Les deux combinaisons ont une efficacité virologique similaire. Cependant, les risques d'hypertriglycémie, d'hypercholestérolémie et de toxicité mitochondriale sont plus élevés avec la combinaison stavudine/lamivudine. Le maintien de l'efficacité virologique de la combinaison ténofovir/lamivudine a été démontré dans une sous-étude de cet essai. Après sept ans, près de 80 % des sujets avaient conservé une charge virale indétectable, et la filtration glomérulaire n'était pas altérée¹¹⁵.

L'essai Gilead 934¹¹⁶ révèle pour sa part que la combinaison ténofovir/emtricitabine administrée avec de l'éfavirenz est significativement plus efficace que la coformulation à dose fixe de zidovudine et lamivudine (Combivir^{MD}). Les abandons de traitement sont plus nombreux dans le groupe Combivir^{MD} que dans le groupe ténofovir/emtricitabine. La raison principale en est la toxicité hématologique de la zidovudine. Dans les deux essais Gilead, le profil de toxicité rénale est similaire à celui du comparateur^{117,118}.

Les combinaisons ténofovir/emtricitabine et ténofovir/lamivudine utilisées avec la névirapine pourraient entraîner des échecs virologiques précoces, et sont présentement étudiées^{119,120}.

L'étude ACTG 5142 montre que le traitement de fond à base de ténofovir/lamivudine cause moins de lipoatrophie que ceux comprenant de la zidovudine ou de la stavudine¹²¹.

La coformulation à dose fixe de ténofovir et d'emtricitabine (Truvada^{MD}) simplifie les régimes comprenant cette combinaison.

L'emtricitabine (FTC) est un INTI qui peut être utilisé de façon interchangeable avec la lamivudine¹²². Son efficacité semble similaire à celle de la lamivudine lorsqu'elle est utilisée avec un autre INTI¹²³, soit la didanosine (essai FTC-301A)¹²⁴, et chez les patients déjà traités avec la lamivudine qui ont une charge virale indétectable (essai FTC-303/350)¹²⁵. Les combinaisons ténofovir/emtricitabine et ténofovir/lamivudine sont préconisées comme traitements de fond de première intention (AI). Leur utilisation avec la névirapine commande toutefois la prudence.

7.2.1.3. Autres combinaisons d'INTI

Dans un essai visant à comparer la lamivudine avec la didanosine lorsque administrées avec le ténofovir et l'éfavirenz, le groupe didanosine accusait un taux important d'échecs virologiques précoces¹²⁶. Des mutations de résistance ont été détectées chez 12,2 % des patients de ce groupe, mais chez aucun des patients du groupe lamivudine. Ces mutations sont diverses : comme la K65R et la L74V ainsi que des mutations de résistance aux INNTI, la plus fréquente étant la K103N. Deux autres études décrivent le même phénomène^{127,128}.

Certaines combinaisons d'INTI ne sont pas recommandées. C'est le cas de la combinaison stavudine/didanosine, qui a une haute incidence de toxicité, et en particulier de toxicité mitochondriale, dont les symptômes cliniques sont la neuropathie périphérique, la pancréatite et l'acidose lactique^{101,129,130}. Cette combinaison doit être évitée, sauf si des combinaisons précédentes d'INTI se sont soldées par un échec thérapeutique ou par de la toxicité, et les bénéfices potentiels doivent surpasser les risques.

Les combinaisons emtricitabine/lamivudine et zidovudine/stavudine sont contre-indiquées. La première est composée de deux médicaments sans effet antiviral additif et au profil de résistance identique. La seconde est composée de deux médicaments dont l'antagonisme a été bien démontré *in vitro* et *in vivo*^{131,132}.

Recommandations pour les combinaisons d'INTI en traitement de première intention

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

- ténofovir* + lamivudine (AI);
- ténofovir* + emtricitabine (AI);
- abacavir** + lamivudine (BI).

* Utiliser le ténofovir avec précaution chez les femmes enceintes et chez les patients ayant une fonction rénale altérée, ou lorsque le traitement comprend d'autres médicaments néphrotoxiques.

** Le test de dépistage du gène HLA-B*5701 doit être négatif. La recommandation est modérée car l'utilisation de l'abacavir exige des précautions dans le cas des patients présentant un risque de maladie cardiovasculaire ou ayant une charge virale de plus de 100 000 copies/ml.

7.2.2. Les INNTI

Les INNTI sont souvent préconisés pour les traitements antirétroviraux de première intention, car le nombre de comprimés à prendre est généralement moindre que pour les régimes à base d'IP. De plus, ils permettent de préserver la classe des IP et de retarder certains effets indésirables associés aux IP.

Le désavantage majeur des INNTI de première génération, comme l'éfavirenz (EFV), la névirapine (NVP) et la delavirdine (DLV), 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^{133,134}. Parmi les INNTI, l'étravirine (ETV) 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 limité^{135,136}. Mais comme elle n'a pas été testée chez des patients naïfs, elle 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, l'éfavirenz a été comparé avec des IP et la névirapine.

Dans l'étude pivot DMP 006¹³⁷, l'éfavirenz est comparé avec l'indinavir (IDV). Cette étude démontre la supériorité de l'éfavirenz sur l'indinavir non potentialisé. L'étude ACTG 384^{341,346} montre qu'un traitement de première intention composé de zidovudine, de lamivudine et d'éfavirenz retarde significativement l'échec virologique, comparativement au traitement composé de deux INTI et de nelfinavir (NFV).

L'étude 2NN¹³⁸, réalisée auprès de 1216 sujets, est la première étude clinique prospective à répartition aléatoire de grande envergure où sont comparés l'éfavirenz et la névirapine combinés avec la stavudine et la lamivudine en traitement de première intention. Les participants à l'étude ont reçu l'un des traitements suivants :

- névirapine deux fois par jour;
- névirapine une fois par jour;
- éfavirenz une fois par jour;
- névirapine et éfavirenz une fois par jour.

Les quatre traitements ont une efficacité similaire. Cependant, les échecs thérapeutiques et les abandons de traitement sont moins nombreux parmi les patients traités avec l'éfavirenz. Les toxicités hépatiques sont plus fréquentes parmi les patients traités avec la névirapine. Cette différence n'est cependant significative qu'entre les groupes ayant reçu la névirapine DIE (2,1 %) et l'éfavirenz (0,3 %). Deux décès ont par ailleurs été attribués à la névirapine : le premier lié à une hépatite fulminante et le

second à un syndrome de Stevens-Johnson. Une étude moins importante démontre également une efficacité similaire entre un régime à base d'éfavirenz et un régime à base de névirapine¹³⁹.

La névirapine a été comparée avec un IP dans deux études.

L'étude ATLANTIC¹⁴⁰ montre que le traitement à base de névirapine est aussi efficace que le traitement composé d'indinavir, et l'étude COMBINE¹⁴¹ montre que la névirapine est au moins aussi efficace que le nelfinavir.

Dans les six premières semaines de traitement avec la névirapine, le risque de toxicité hépatique symptomatique est élevé chez les femmes ayant une numération de CD4 supérieure à 250 cellules/ μ l et chez les hommes ayant une numération de CD4 supérieure à 400 cellules/ μ l^{142,143}.

La delavirdine n'a pas été comparée avec des régimes 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 en traitement de première intention
L'INNTI préconisé en traitement de première intention est l'éfavirenz (AI).

7.2.3. Les IP

Les traitements antirétroviraux à base d'IP sont largement reconnus pour leur puissance et leur efficacité. La potentialisation d'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 démontrée, notamment dans l'étude BEST portant sur l'indinavir¹⁴⁴ ou encore dans l'essai A 1424-089 portant sur l'atazanavir¹⁴⁵. Les IP potentialisés sont parfois associés à un taux plus élevé d'effets indésirables, mais à moins de résistance virale^{145,146}.

7.2.3.1. Études de comparaison des IP entre eux

L'étude clinique à répartition aléatoire M98-863¹⁴⁷ visait à comparer le lopinavir potentialisé (LPV/r) et le nelfinavir lorsque combinés avec la stavudine et la lamivudine comme traitement de fond. Le traitement avec le LPV/r s'avère plus efficace, mais est associé à une détérioration du profil lipidique. En revanche, l'échec de ce traitement n'a pas entraîné de mutations de résistance de la protéase, alors que le tiers des cas d'échec au traitement à base de nelfinavir présentaient de telles mutations¹⁴⁸.

L'étude ouverte à répartition aléatoire M05-730¹⁴⁹ visait à comparer les posologies unique et biquotidienne de lopinavir en comprimés combiné avec du Truvada^{MD}. La non-infériorité de la posologie unique a été confirmée à 48 semaines, ce qui corrobore les résultats de l'étude Abbott 418¹⁵⁰.

Dans l'étude A1424-008 l'atazanavir (ATV) non potentialisé s'est avéré non inférieur au nelfinavir lorsque combiné avec la stavudine et la lamivudine comme traitement de fond¹⁵¹. De plus, les sujets traités avec l'ATV présentaient un meilleur profil lipidique.

L'essai à répartition aléatoire BMS 043¹⁵² montre que l'atazanavir non potentialisé est moins efficace que le lopinavir/r chez des sujets expérimentés.

L'étude ouverte et multicentrique à répartition aléatoire Castle¹⁵³ visait à comparer l'atazanavir/r avec le lopinavir/r en capsules BID lorsque associés à un traitement de fond à base de Truvada^{MD} chez des sujets naïfs. Les résultats à 48 semaines démontrent la non-infériorité de l'atazanavir/r, et ont été confirmés à 96 semaines¹⁵⁴. L'atazanavir/r a aussi été comparé avec le lopinavir/r chez les patients expérimentés; il semble avoir une efficacité similaire au lopinavir/r tout en ayant moins d'effets délétères sur le profil lipidique¹⁵⁵.

L'étude SOLO¹⁵⁶ visait à comparer le fosamprénavir/r DIE et le nelfinavir lorsque combinés avec l'abacavir et la lamivudine. L'efficacité et le profil de toxicité générale du fosamprénavir/r sont similaires à ceux du nelfinavir. La diarrhée est le seul effet indésirable plus fréquent dans le groupe nelfinavir.

L'étude NEAT¹⁵⁷ visait à comparer le fosamprénavir non potentialisé et le nelfinavir lorsque combinés avec l'abacavir et la lamivudine. Le fosamprénavir s'est avéré plus efficace que le nelfinavir. La diarrhée est plus fréquente dans le groupe nelfinavir.

L'étude KLEAN¹⁵⁸ visait à comparer le fosamprénavir/r BID et le lopinavir/r lorsque administrés avec de l'abacavir et de la lamivudine chez des patients naïfs. L'efficacité et les effets secondaires étaient similaires dans les deux groupes. Cette étude établit la non-infériorité du fosamprénavir/r comme traitement de première intention.

L'étude GEMINI¹⁵⁹, où étaient comparés le saquinavir/r (1000 mg/100 mg BID) et le lopinavir/r (400 mg/100 mg BID) chez 268 patients naïfs, démontre la non-infériorité du saquinavir/r à 48 semaines.

L'étude ouverte et multicentrique à répartition aléatoire Artemis visait à comparer le darunavir/r DIE (800 mg/100 mg) et le lopinavir/r (DIE ou BID) lorsque associés à un traitement de fond à base de Truvada^{MD} chez des sujets naïfs. Les résultats à 48 semaines démontrent la non-infériorité du darunavir¹⁶⁰. Les résultats à 96 semaines confirment la non-infériorité du darunavir/r et démontrent que son efficacité virologique et sa tolérabilité sont supérieures à celles du lopinavir¹⁶¹.

7.2.3.2. Études de comparaison des IP avec les INNTI

L'étude FOCUS¹⁶² visait à comparer le saquinavir/r (capsules molles; 1600/100 mg DIE) et l'éfavirenz lorsque combinés avec la stavudine et la lamivudine. Le saquinavir/r était moins bien toléré que l'éfavirenz.

L'étude CLASS¹⁶³ visait à comparer l'amprénavir/r ou la stavudine avec l'éfavirenz lorsque associés à une combinaison d'abacavir et de lamivudine comme traitement de fond. Les résultats montrent que l'éfavirenz procure une meilleure suppression virale. Le traitement à base d'IP était moins bien toléré.

L'étude AI424-034¹⁶⁴ visait à comparer l'atazanavir avec l'éfavirenz lorsque associés au Combivir^{MD}. Le taux d'échec virologique avec l'éfavirenz s'est révélé inhabituellement élevé par rapport aux résultats antérieurs. Ce résultat peut s'expliquer par l'utilisation de tubes PPT pour le transport des échantillons^{164,165}. De fait, des mesures de charge virale effectuées à partir d'échantillons conservés dans des tubes contenant de l'EDTA ont permis de constater le taux de succès virologique habituel pour l'éfavirenz. Le groupe traité avec l'atazanavir affiche un taux de succès virologique similaire et un meilleur profil lipidique¹⁶⁴.

L'essai ACTG 5142¹⁶⁶ montre que parmi les patients naïfs, davantage auront une charge virale indétectable à 96 semaines avec l'éfavirenz qu'avec le lopinavir/r lorsque administrés avec deux INTI. L'augmentation médiane des CD4 est cependant plus élevée dans le groupe LPV/r. Dans cet essai qui permettait diverses combinaisons d'INTI, les participants du groupe LPV/r étaient moins nombreux à présenter des mutations de résistance à deux classes de médicaments ou la mutation K65R, comparativement au groupe éfavirenz.

Dans une étude ouverte à répartition aléatoire de 48 semaines réalisée 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 LPV/r. La différence est beaucoup plus grande parmi les sujets dont la numération lymphocytaire était inférieure à 50 cellules/ μ l¹⁶⁷.

L'étude PEARLS (ACTG 5175) est une étude multicentrique et ouverte à répartition aléatoire visant à comparer les combinaisons Combivir^{MD} (zidovudine/lamivudine) et éfavirenz, didanosine/emtricitabine/atazanavir et Truvada^{MD}/éfavirenz chez des sujets naïfs dont la numération lymphocytaire est inférieure à 300 cellules/ μ l. Au total, 1571 participants ont été sélectionnés, en majorité dans des pays en voie de développement. L'analyse intérimaire réalisée en mai 2008 montre l'infériorité de la combinaison didanosine/emtricitabine/atazanavir par rapport à la combinaison Combivir^{MD}/éfavirenz¹⁶⁸.

L'étude de cohorte D:A:D¹⁶⁹ 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 subsiste après ajustement par les lipides. Le risque d'infarctus 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 et l'indinavir mais pas avec le saquinavir ni le nelfinavir¹⁷⁰. Une étude de cohorte française (déjà citée) confirme ces données pour ce qui est du lopinavir en plus de montrer une association semblable pour le fosamprénavir et l'amprénavir¹¹¹. Il convient de souligner que les IP plus récents, comme l'atazanavir et le darunavir, ne sont pas considérés dans ces études.

En conclusion de certaines études et 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, sont associés à un risque accru de maladie cardiovasculaire qui pourrait être atténué partiellement par un contrôle optimal des anomalies lipidiques.

Recommandations pour le choix d'un IP en traitement de première intention

Les IP préconisés en traitement de première intention sont les suivants :

- atazanavir/r (BI);
- darunavir/r 800/100 mg DIE (BI);
- fosamprénavir/r BID (BI);
- lopinavir/r DIE ou BID (BI);
- saquinavir/r BID (BI).

Note : Le fosamprénavir et le lopinavir sont associés à un risque accru de maladie cardiovasculaire. Le risque de maladie cardiovasculaire n'a pas été étudié à ce jour pour l'atazanavir ni pour le darunavir.

7.2.4. La combinaison d'un IIn et de deux INTI

Le raltégravir est le premier inhibiteur d'intégrase à avoir été commercialisé. Sa non-infériorité par rapport à l'éfavirenz, lorsque administré avec deux INTI, a été démontrée dans une étude de phase II¹⁷¹ et une étude de phase III¹⁷². Dans l'étude 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.

Recommandation pour le choix d'un inhibiteur d'intégrase en traitement de première intention

L'inhibiteur d'intégrase préconisé en traitement de première intention est le raltégravir (BI).

7.2.5. La combinaison de trois INTI

La combinaison de trois INTI en traitement de première intention comporte des avantages potentiels, notamment un plus faible risque d'interactions médicamenteuses.

L'essai CNAAB 3005¹⁷³ montre que la combinaison zidovudine/lamivudine/abacavir est équivalente à la combinaison zidovudine/lamivudine/indinavir, sauf pour les patients dont la charge virale initiale est supérieure à 100 000 copies/ml. Ces résultats ont été confirmés par l'essai CNA3014¹⁷⁴. Les deux essais ont favorisé la prescription, au début des années 2000, du comprimé à dose fixe de zidovudine,

lamivudine et abacavir (Trizivir^{MD}) comme traitement de première intention pour les patients naïfs ayant une charge virale basse.

D'autres études ont cependant démontré, depuis, que plusieurs combinaisons de trois INTI avaient une faible activité virologique, comparativement aux traitements à base d'INNTI ou d'IP. Certaines de ces combinaisons sont associées au développement précoce de résistance^{140,173-175}.

L'étude ACTG A5095¹⁷⁵ visait à comparer les combinaisons zidovudine/lamivudine/abacavir, zidovudine/lamivudine/éfavirenz et zidovudine/lamivudine/abacavir/éfavirenz.

L'analyse préliminaire a démontré une différence défavorable dans le groupe zidovudine/lamivudine/abacavir par rapport aux deux autres groupes, différence suffisamment significative pour conduire au retrait de ce groupe.

Les études ATLANTIC¹⁴⁰ et CLASS¹⁶³ montrent que l'efficacité virologique des combinaisons stavudine/lamivudine/didanosine et stavudine/lamivudine/abacavir est inférieure à celle de leur comparateur.

Plusieurs études montrent en outre que les traitements à base de trois INTI entraînent un échec virologique précoce. Les combinaisons évaluées sont les suivantes :

- ténofovir/abacavir/lamivudine (deux études)^{176,177};
- ténofovir/didanosine/lamivudine (une étude)¹⁷⁸;
- stavudine/didanosine/abacavir (une étude)¹⁷⁹.

Par ailleurs, l'apparition précoce de la mutation K65R est fréquente avec ces combinaisons d'INTI lorsqu'elles comprennent du ténofovir^{176,177}.

Les combinaisons de trois INTI ne sont donc 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 sans IP.

7.2.6. Autres traitements combinés

Les bithérapies (et *a fortiori* les monothérapies) ne devraient généralement pas être prescrites, car elles n'ont pas la puissance virologique des trithérapies.

Aucune étude n'est suffisamment concluante pour permettre de recommander, comme traitement de première intention, l'une des combinaisons suivantes : 1 INTI + 1 INNTI + 1 IP; 2 IP; 1 INNTI + 2 IP; 1 INNTI + 1 IP/r; quatre médicaments ou plus. Selon l'étude pivot DMP 006¹³⁷, une plus faible proportion de patients présente une charge virale indétectable avec la combinaison indinavir et éfavirenz sans INTI qu'avec la combinaison de deux INTI et d'éfavirenz. L'essai Hippocampe¹⁸⁰ et l'essai A5116¹⁸¹ démontrent que la combinaison d'un IP et d'un INNTI sans INTI est sous-optimale par rapport à des trithérapies à deux classes comprenant deux INTI. En revanche, les résultats de l'essai ACTG 5142 à 96 semaines montrent qu'un régime à base d'éfavirenz et de lopinavir/r a une efficacité similaire à un régime composé de deux INTI et d'éfavirenz⁹⁹. L'essai ACTG 5095¹⁸² confirme qu'un régime à quatre médicaments (AZT + ABC + 3TC + EFV) n'est pas supérieur à un régime à trois médicaments (AZT + 3TC + EFV). Les monothérapies à base de lopinavir/r se sont habituellement révélées moins efficaces que leur comparateur^{183,184}.

7.2.7. Traitements à l'étude

Des médicaments qui ne sont pas encore autorisés au Canada pour les patients naïfs aux antirétroviraux, tels le maraviroc (antagoniste de corécepteur CCR5) et la rilpivirine (INNTI), font actuellement l'objet d'études pour cet usage.

L'essai Merit, qui visait à comparer le maraviroc avec l'éfavirenz, n'a pas réussi à 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 mixte. Une analyse des données avec un test de tropisme plus sensible (pour l'heure, la seconde version de Trofile commercialisée en 2008) pourrait permettre de réévaluer le rôle potentiel du maraviroc chez les patients naïfs¹⁸⁵.

La rilpivirine (TMC 278) a été comparée avec l'éfavirenz dans le cadre de l'étude C204¹⁸⁶, une étude de phase IIb à répartition aléatoire et en aveugle partiel. Le traitement de fond était soit une combinaison zidovudine/lamivudine, soit une combinaison ténofovir/emtricitabine. À 96 semaines, 71 % des sujets du groupe éfavirenz avaient maintenu une charge virale indétectable, comparativement à des proportions de 71 à 76 % pour les groupes rilpivirine.

Étant donné qu'à l'heure actuelle, le maraviroc et la rilpivirine sont à l'étude pour un usage chez les patients naïfs, ils ne peuvent faire l'objet d'aucune recommandation pour les traitements de première intention.

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 contre des pathogènes infectieux¹⁸⁷. La reconstitution immunitaire peut paradoxalement provoquer des manifestations inflammatoires très fortes liées à une infection opportuniste (IO) préexistante, mais devenue latente ou peu symptomatique en raison de l'immunosuppression. Ces manifestations cliniques peuvent survenir à distance des sites initialement infectés et donc révéler de nouveaux sites d'infection. Ce phénomène de plus en plus reconnu est appelé « syndrome de reconstitution immunitaire » (SRI).

La présentation clinique du SRI est variée et n'a pas encore été clairement définie dans la littérature. Ce syndrome rappelle la réponse paradoxale constatée au cours du traitement de la tuberculose et se produit d'ailleurs le plus souvent durant le traitement d'infections à mycobactéries. Cependant, le SRI a été décrit avec toutes les IO associées au sida, ou presque, comme la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, la toxoplasmose, les hépatites B et C, les infections à cytomégalovirus, à varicella-zoster et à herpès simplex, la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), la cryptococcose et les autres mycoses systémiques ainsi que le sarcome de Kaposi. Le SRI est en général caractérisé par de la fièvre et se manifeste dans les quatre à huit semaines suivant le début de la thérapie mais aussi, dans de rares cas, plus tardivement¹⁸⁷. 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 est généralement contre-indiqué.

Le traitement du SRI peut parfois nécessiter l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), voire de corticostéroïdes. Or les données actuellement disponibles ne permettent pas de formuler de recommandations claires sur l'utilisation des AINS dans un contexte de SRI. Un essai clinique récent 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 placebo¹⁸⁸. 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. Quant aux infections autres que la tuberculose pouvant être à l'origine de SRI, les données actuelles ne permettent pas de formuler de recommandations précises sur leur traitement^{187,189}.

Des études récentes ont permis d'identifier certains marqueurs du SRI. Le risque de SRI est fortement associé à une numération lymphocytaire CD4 basse au moment de l'instauration de la thérapie antirétrovirale¹⁹⁰. Une réponse virologique rapide est aussi prédictrice du SRI¹⁹¹. D'autres marqueurs ont été décrits : un nombre élevé d'IO antérieures, un jeune âge, ainsi qu'un ratio de la numération CD4/CD8 et un taux d'hémoglobine bas au moment de l'instauration de la thérapie antirétrovirale^{192,193}.

7.3.2. 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, dans le but :

- 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 cryptosporidiose¹⁹⁴⁻¹⁹⁷, des microsporidioses¹⁹⁸, de la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)¹⁹⁹⁻²⁰¹ et du sarcome de Kaposi²⁰²⁻²⁰⁴ grâce à l'amélioration de la fonction immunitaire, elle-même due à la thérapie antirétrovirale.

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

- la toxicité additive du traitement spécifique de l'infection opportuniste et des antirétroviraux, ainsi que les interactions médicamenteuses entre les composantes de ces deux thérapies;
- le risque de syndrome de reconstitution immunitaire.

Jusqu'à tout 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 existe un traitement spécifique, exception faite de la tuberculose. Or, des bénéfices ont été démontrés dans l'essai clinique ACTG 5164²⁰⁵. 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 à plus de six semaines du début du traitement de l'IO). Chaque groupe comptait 141 sujets. Le groupe traitement immédiat affichait un moins grand nombre de décès et de nouveaux événements définissant le sida que le groupe traitement différé (20 vs 34, $p = 0,035$). Aussi, le temps requis vers une progression de la maladie (décès ou nouvel événement définissant le sida) était plus long dans le groupe traitement immédiat que dans le groupe traitement différé ($RC = 0,53$, $p = 0,023$).

La pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* était l'IO majoritairement représentée dans cette étude (67 % des cas) et les cas de tuberculose étaient exclus.

Quoique l'essai ACTG 5164 clarifie la conduite à tenir en contexte d'IO, les facteurs favorables et défavorables à l'instauration d'une thérapie antirétrovirale doivent être considérés. La motivation du patient à suivre deux traitements doit aussi être évaluée.

En général, il est recommandé de commencer une thérapie antirétrovirale le plus tôt possible chez le patient atteint d'une IO pour laquelle n'existe aucun traitement efficace (cryptosporidiose, microsporidioses, LEMP et sarcome de Kaposi) (AI). Dans le cas des IO pour lesquelles existe un traitement (sauf la tuberculose), une thérapie antirétrovirale devrait être instaurée précocement après le début du traitement de l'IO, sauf si contre-indications (AI).

En ce qui concerne la tuberculose, plusieurs études montrent que l'administration concomitante d'un traitement d'induction antituberculeux (anti-TB) et d'une thérapie antirétrovirale est associée à un taux élevé d'effets indésirables, en particulier la neuropathie périphérique, les éruptions cutanées et l'hépatotoxicité²⁰⁶. En outre, le risque de SRI associé à la tuberculose est plus élevé si la thérapie antirétrovirale est amorcée précocement, notamment au cours des deux premiers mois du traitement antituberculeux, et les SRI semblent alors plus graves²⁰⁷⁻²⁰⁹. L'évolution de l'infection par le VIH (infection opportuniste et décès) n'est pas plus rapide si le traitement antirétroviral est instauré entre deux et six mois après les antituberculeux que durant les deux premiers mois du traitement anti-TB. En revanche, l'infection par le VIH évolue plus rapidement et la mortalité globale est plus élevée si le traitement antirétroviral est amorcé après la fin du traitement anti-TB²¹⁰⁻²¹². Il semble toutefois que les résultats optimaux soient obtenus avec l'instauration du traitement antirétroviral deux mois après le début du traitement antituberculeux (BIII). Il faut noter que plusieurs combinaisons d'antirétroviraux et de rifamycines requièrent un ajustement posologique puisque les rifamycines sont des inducteurs des cytochromes.

Le traitement intermittent de la tuberculose (une ou deux fois par semaine) est risqué pour les patients infectés par le VIH, en raison d'un taux plus élevé de développement de résistance aux rifamycines, particulièrement chez les plus immunosupprimés²¹³⁻²¹⁵. Pour ces patients, on préconise donc un traitement quotidien d'antituberculeux pendant la phase d'induction. Pendant la phase d'entretien, on peut utiliser soit un traitement quotidien, soit un traitement administré trois fois par semaine^{214,216}.

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. Dans ces cas, on doit d'abord envisager de modifier le traitement antirétroviral pour une combinaison plus adéquate.

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

Le taux d'hépatotoxicité des antirétroviraux est nettement majoré chez les individus co-infectés par le VHC et le VIH²¹⁷⁻²²¹. De plus, certains antirétroviraux semblent plus hépatotoxiques que d'autres, notamment le ritonavir à dose thérapeutique, la névirapine, la stavudine et la didanosine^{24,223-226}. La condition hépatique de ces patients doit donc faire l'objet d'un suivi étroit.

Pour la co-infection VIH-VHC, voir le guide consacré à ce sujet²²⁷.

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 ribavirine²²⁸⁻²³⁰.

La ribavirine peut aussi accroître le risque d'acidose lactique associé à la stavudine. La combinaison zidovudine/ribavirine entraîne une toxicité hématologique additive²³¹. Il est donc important de surveiller le taux d'hémoglobine en début de 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 VHB⁹⁴. Les éléments à considérer dans la décision de traiter l'hépatite B sont l'antigène de l'hépatite B (AgHBe), le niveau des transaminases sanguines, la charge virale et l'histologie hépatique à la biopsie²³².

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

- présence d'AgHBe, charge virale > 20 000 UI/ml et élévation de l'alanine aminotransférase (ALT);
- absence d'AgHBe, mais charge virale VHB > 2000 UI/ml et élévation de l'ALT;
- 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'ALT 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 d'amorcer la thérapie antirétrovirale contre le VIH (CIII). Cette stratégie vise à prévenir la résistance du VIH aux antirétroviraux et 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^{232,233}.

Dans le traitement simultané du VIH et du VHB, les combinaisons ténofovir/lamivudine et ténofovir/emtricitabine doivent être privilégiées (BII). 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 (BII);
- soit ajouter au traitement antirétroviral un des médicaments suivants : adéfovir, entécavir, telbivudine ou interféron pégylé (BII).

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 thérapeutique²³⁴.

Si un traitement comprenant de la lamivudine, de l'emtricitabine ou du ténofovir doit être cessé, il est essentiel de surveiller étroitement l'infection par le VHB par des tests de fonction hépatique fréquents et de considérer l'utilisation d'interféron, d'adéfovir ou de telbivudine afin d'éviter un syndrome de réactivation de l'hépatite B²³⁴. 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^{235,236}. 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*⁹⁴.

7.3.4. 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 antirétrovirale²⁰²⁻²⁰⁴ et de la diminution de son incidence depuis l'introduction des trithérapies hautement actives²³⁷. Cette néoplasie est induite par un virus, mais il n'existe pas de traitement antiviral spécifique. L'instauration d'une thérapie antirétrovirale est donc recommandée dans tous les cas (AII). Une chimiothérapie peut être indiquée si la maladie est non localisée. L'opinion d'un oncologue est conseillée.

Le traitement antirétroviral est associé à un meilleur pronostic chez les patients ayant un lymphome systémique ou un lymphome primaire du système nerveux central^{238,239}. Dans leur cas, un traitement antirétroviral doit donc être instauré 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 doit être modifié pour une combinaison plus adéquate.

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

- la toxicité additive des antirétroviraux et de la chimiothérapie;
- les interactions entre les antirétroviraux et les agents anticancéreux;
- les interactions entre le traitement de soutien, la chimiothérapie et les antirétroviraux.

Cette situation (traitements anticancéreux et antirétroviral) 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 (VPH), 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 cancer²⁴⁰⁻²⁴³.

8. Le traitement des femmes enceintes

Le traitement antirétroviral de la femme enceinte doit :

- prévenir la transmission de l'infection par le VIH au nouveau-né;
- être optimal pour la mère;
- préserver les options futures pour la mère et le nouveau-né;
- limiter les réactions toxiques chez la mère et le nouveau-né, y compris les réactions tératogènes éventuelles.

Des études réalisées auprès des femmes enceintes ont conduit à des données probantes sur l'efficacité et l'innocuité de la thérapie antirétrovirale. Il en résulte qu'une majorité de femmes enceintes reçoivent maintenant une trithérapie, du moins dans les pays industrialisés.

Selon l'essai PACTG 076²⁴⁴, l'administration de zidovudine à la mère depuis le deuxième trimestre de gestation jusqu'à l'accouchement ainsi qu'au nouveau-né (de huit à douze heures post-partum, et durant six semaines) réduit le risque de transmission, qui passe alors de 22,6 % à 7,6 %. Dans une étude de cohorte, l'ajout de lamivudine a réduit ce risque à 3,8 %, et l'ajout d'un inhibiteur de protéase l'a réduit davantage, à 1,2 %²⁴⁵. Des études réalisées en Afrique montrent que l'administration d'une dose simple de névirapine à la mère et à l'enfant peut contribuer à prévenir la transmission de l'infection au nouveau-né²⁴⁶.

Dans le cas de la femme non traitée durant la grossesse ou à l'accouchement, la zidovudine est associée à une diminution de la transmission si elle est administrée au nouveau-né dans les 24 premières heures de vie, et durant 6 semaines^{247,248}.

La transmission au nouveau-né est très rare lorsque la charge virale de la mère est indétectable ou inférieure à 1000 copies/ml^{245,249,250}. Même alors, la prophylaxie antirétrovirale (notamment la zidovudine) est associée à une diminution de la transmission²⁵¹. Dans le cas des femmes ayant une faible charge virale, la thérapie antirétrovirale peut être différée au deuxième trimestre en raison des effets possibles des antirétroviraux sur l'organogénèse. Durant cette période, l'éfavirenz est contre-indiqué en raison d'effets tératogènes potentiels.

Pour toutes les femmes enceintes ayant une charge virale détectable, on recommande un test de résistance du VIH aux antirétroviraux afin d'optimiser le traitement.

En raison de la fluctuation des concentrations plasmatiques au cours de la grossesse, le dosage plasmatique des INNTI et des IP est recommandé pour l'ajustement des doses(CIII).

8.1. Les femmes enceintes n'ayant jamais reçu de thérapie antirétrovirale

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

- l'indication d'instaurer un traitement est basée sur les mêmes critères que pour la femme non enceinte. La présence de symptômes, la numération des cellules CD4 et la charge virale sont les éléments à considérer (voir le tableau 4);
- une trithérapie comprenant de la zidovudine sera instaurée afin de prévenir la transmission au nouveau-né, et ce, sans égard à la numération lymphocytaire ou à la charge virale. Dans ce cas, et en particulier si la charge virale de la femme est inférieure à 1000 copies/ml, le traitement peut être amorcé après la douzième semaine de gestation afin d'éviter l'exposition du fœtus aux antirétroviraux durant le premier trimestre.

Une trithérapie composée de deux INTI et d'un IP est recommandée. Le premier choix est une combinaison comprenant du lopinavir potentialisé, les deuxièmes choix sont des combinaisons comprenant de la névirapine, du saquinavir potentialisé ou de l'indinavir potentialisé²⁵². La zidovudine sera administrée à la mère pendant le travail (par voie intraveineuse) et au nouveau-né pendant les six premières semaines de vie. Cette recommandation s'applique même en cas de résistance avérée ou suspectée à la zidovudine, car ce médicament a un effet protecteur indépendant de son effet sur la charge virale²⁵². Dans ces cas, d'autres médicaments seront ajoutés au traitement prophylactique du nouveau-né.

En revanche, l'éfavirenz et la combinaison stavudine/didanosine sont contre-indiqués. La névirapine doit être utilisée avec prudence et est contre-indiquée si la numération des CD4 est supérieure à 250 cellules/ μ l.

8.2. Les femmes sous thérapie antirétrovirale lorsqu'elles deviennent enceintes

Si une femme devient enceinte alors qu'elle reçoit une thérapie antirétrovirale, la thérapie doit être poursuivie. Si la mère décide d'abandonner la thérapie au cours du premier trimestre, l'administration de tous les antirétroviraux devrait être interrompue en même temps et reprise par la suite. Des recommandations particulières s'appliquent à l'interruption d'un régime comprenant un INNTI (voir la section 10).

Les critères habituels de succès virologique sont utilisés pour évaluer l'efficacité du traitement antirétroviral. Par conséquent :

- si le traitement de la mère ne comprend pas de zidovudine, l'ajout de zidovudine au traitement en cours ou le remplacement d'un INTI par la zidovudine sont conseillés, sauf en cas de contre-indication;
- la zidovudine devrait être administrée à la mère par voie intraveineuse durant le travail et au nouveau-né par voie orale.

L'éfavirenz et la combinaison d4T/ddI sont contre-indiqués. La névirapine doit être utilisée avec prudence.

8.3. Les femmes enceintes non suivies et non traitées, ou diagnostiquées tardivement

Lorsque la prise en charge est tardive mais précède le travail, la charge virale doit être supprimée rapidement. Une trithérapie combinant deux INTI (AZT et 3TC) et un IP potentialisé est recommandée. L'administration de zidovudine par voie intraveineuse à la mère durant le travail et par voie orale au nouveau-né durant six semaines est également recommandée. Si la charge virale excède 1000 copies/ml au troisième trimestre, une césarienne doit être envisagée.

8.4. Les parturientes n'ayant pas reçu de thérapie antirétrovirale

Dans le cas d'une parturiente qui n'était pas sous traitement antirétroviral, quatre options thérapeutiques sont possibles :

- l'administration de zidovudine par voie intraveineuse à la mère durant le travail (une dose), et par voie orale au nouveau-né pendant six semaines;
- l'administration de zidovudine et de lamivudine par voie orale à la mère durant le travail (une dose), et par voie orale au nouveau-né pendant six semaines;
- l'administration à la mère d'une dose de névirapine par voie orale au début du travail, et l'administration au nouveau-né d'une dose de névirapine par voie orale dans les 48 premières heures de vie. Une sélection de la résistance aux INNTI a été associée à la prise d'une dose de névirapine chez les femmes enceintes, ce qui entraîne une efficacité moindre des traitements futurs. Des études montrent que l'administration simultanée de zidovudine et de lamivudine par voie orale à la mère pendant trois à sept jours diminue la sélection de résistance²⁵³⁻²⁵⁷;

- l'administration à la mère d'une dose de névirapine et de zidovudine par voie intraveineuse durant le travail, et l'administration au nouveau-né de zidovudine par voie orale pendant six semaines. Dans le cas du nouveau-né, l'ajout d'autres antirétroviraux est également considéré^{258,259}.

8.5. Les nouveau-nés dont la mère n'a pas reçu de thérapie antirétrovirale

La zidovudine doit être administrée le plus rapidement possible au nouveau-né dont la mère n'a jamais reçu d'antirétroviraux (jusqu'à l'accouchement). Cet INTI sera donné dans les six à douze heures suivant la naissance, avec ou sans autres antirétroviraux, pour une période de six semaines. Les études actuelles sont muettes quant au bénéfice que comporte l'ajout d'autres antirétroviraux à la zidovudine, mais cette option doit être considérée, surtout si la mère présente un risque de résistance à la zidovudine.

8.6. Les accouchements par césarienne

La césarienne pratiquée avant la rupture des membranes et avant le début du travail a été associée à une réduction de 50 % du risque de transmission verticale²⁶⁰⁻²⁶². Les césariennes pratiquées dans d'autres circonstances ne modifient pas le risque de transmission. Les études ne démontrent pas de bénéfices supplémentaires de la césarienne pour les femmes sous trithérapie dont la charge virale est inférieure à 1000 copies/ml au moment de l'accouchement.

La césarienne peut être indiquée dans les cas suivants :

- la mère n'a pas reçu de soins prénataux;
- la mère n'a pas reçu de traitement antirétroviral durant la grossesse;
- malgré un traitement antirétroviral, la charge virale à la fin du troisième trimestre de grossesse est à plus de 1000 copies/ml.

La césarienne sera pratiquée à la 38^e semaine. On s'assure ainsi de réduire les risques d'une rupture des membranes ou d'un début de travail prématurés. La zidovudine sera administrée par voie intraveineuse à la mère trois heures avant la césarienne, et par voie orale au nouveau-né durant six semaines. L'ajout d'antirétroviraux est également considéré pour le nouveau-né, surtout si la mère présente un risque de résistance à la zidovudine.

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 immunovirologique, par tout changement de traitement (en raison d'une intolérance ou autre) et par une progression clinique sous traitement. Tel que défini par divers groupes d'experts, l'échec virologique correspond à une charge virale supérieure à 1000 copies/ml à 16 semaines, à une charge virale supérieure à 400 copies/ml après 24 semaines ou à une charge virale détectable après 48 semaines²⁶³⁻²⁶⁶. 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 défini comme une progression associée à l'infection par le VIH (voir le tableau 1). Cependant, il ne comprend pas le syndrome de reconstitution immunitaire.

L'échec immunologique, enfin, correspond à l'absence de réponse immunitaire, telle que définie par la numération lymphocytaire CD4 ou par la détérioration immunitaire sous traitement. Bien que ce type d'échec soit plus difficile à cerner, certains experts le définissent par l'absence de remontée des CD4 au-delà de 25 à 50 cellules/ μ l par rapport à la numération initiale, ou à un déclin de la numération lymphocytaire sous thérapie.

9.1. Les réponses thérapeutiques discordantes

Chez certains patients, la réponse immunovirologique est discordante, en raison d'une suppression virologique et d'une non-réponse immunitaire, ou l'inverse. La prévalence de ce phénomène varie selon la définition utilisée; des auteurs rapportent jusqu'à 20 % des patients traités²⁶⁷. Les données actuelles ne permettent pas de faire de recommandations pour les cas de suppression virologique qui n'ont pas de réponse immune. Des réponses immunes sous-optimales ont été constatées chez les patients traités avec la combinaison ténofovir/didanosine²⁶⁸ et les patients traités avec la zidovudine plutôt que l'abacavir¹⁰⁰. Les patients âgés ou co-infectés par le VHC pourraient aussi avoir une réponse immune sous-optimale^{269,270}.

Ces phénomènes demeurent en partie inexpliqués. Pour les patients dont la charge virale demeure détectable, mais dont les CD4 augmentent, il est recommandé de modifier le traitement pour viser la suppression virale lorsque c'est possible et ainsi, réduire la réplication et l'acquisition de résistance.

10. La modification des thérapies

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

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

Dans le cas des patients en échec virologique, il est parfois possible de simplement intensifier le traitement en cours mais le plus souvent, l'apparition de résistances nécessite une révision du traitement avec changement des médicaments. Cette stratégie s'appelle thérapie de relais.

10.1. 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.

Diverses stratégies d'interruption de traitement ont été expérimentées.

L'une consiste à provoquer une immunostimulation en exposant le système immunitaire à la réplication virale pour de courtes périodes, au cours d'interruptions sériées. Cette stratégie a procuré des bénéfices à des patients qui avaient commencé le traitement antirétroviral en phase aiguë de l'infection. Dans certains cas, le traitement a pu être interrompu pendant des périodes prolongées après quelques arrêts sériés de courte durée²⁷¹. Les interruptions sériées n'ont cependant pas procuré les mêmes bénéfices aux patients qui avaient commencé le traitement en phase chronique de l'infection^{272,273}.

Une autre stratégie consiste à interrompre les traitements de façon planifiée afin de diminuer la toxicité des médicaments ou les coûts des traitements. Différents schémas ont été évalués, soit :

- des périodes d'arrêt et de reprise des traitements avec des durées fixes, comme un traitement administré une semaine sur deux^{274,275}, un mois sur quatre²⁷⁶ ou deux mois sur quatre²⁷⁷;
- des périodes d'arrêt et de reprise dont la durée varie en fonction de la numération des CD4 ou de la charge virale. Les traitements sont interrompus lorsque la numération lymphocytaire CD4 augmente au-delà d'une valeur prédéfinie et sont recommencés lorsque les CD4 baissent en deçà d'une valeur seuil.

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 cliniques²⁷⁸. 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 secondaires²⁷⁸.

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, et particulièrement après l'arrêt d'un INNTI²⁷⁸⁻²⁸²;
- de 3 à 10 % des sujets qui ont interrompu le traitement ont présenté des symptômes semblables à ceux de la primo-infection par le VIH, et attribuables à la remontée rapide de la charge virale²⁸³;
- les études où le seuil de reprise de traitement a été établi à 250 CD4/ μ l montrent plus d'infections, de progression clinique vers le sida et de décès parmi les sujets qui ont interrompu le traitement²⁸⁴⁻²⁸⁵. 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/ μ l²⁸⁶.

Les arrêts de traitement semblent néanmoins plus sécuritaires pour les patients qui ont commencé une thérapie antirétrovirale au moment où la numération lymphocytaire était supérieure à 350 CD4/ μ l et qui ont maintenu ce niveau durant le cours de leur maladie. Le nadir des CD4 est un prédicteur de la vitesse de chute des CD4 pendant l'arrêt d'un traitement²⁸⁷. Les patients qui ont déjà eu un nombre de CD4 inférieur à 200/ μ l connaîtront une baisse accélérée de leur numération lymphocytaire CD4 à l'arrêt du traitement. Ceux qui ont toujours eu plus de 350 CD4/ μ l peuvent interrompre complètement le traitement pendant plus d'un an en moyenne^{286,288,289}.

10.1.1. 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 résistance²⁹⁰.

Ce phénomène a été constaté avec les INNTI dans les études sur l'arrêt de traitement^{279,284,285}. 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^{272,291}.

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 INNTI²⁹². La potentialisation vise à contrecarrer l'effet inducteur de l'éfavirenz sur le métabolisme des IP²⁹³. 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 définie²⁹⁵. D'autres suggèrent de remplacer tous les médicaments du régime par une monothérapie de lopinavir potentialisé durant 28 jours²⁹⁵.

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

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

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

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

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

10.2. Les transferts de traitement

10.2.1. La substitution des IP entre eux

Dans des essais cliniques, des IP ont été substitués entre eux dans le but de simplifier la posologie (prise quotidienne ou biquotidienne)^{144,296} ou d'atténuer les effets secondaires^{297,298}. Une étude de cohorte prospective non contrôlée montre que le remplacement du nelfinavir par l'atazanavir a permis de réduire les valeurs lipidiques sanguines²⁹⁸. Dans une étude contrôlée réalisée 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 aux patients qui avaient conservé leur IP de départ²⁹⁹. 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'efficacité^{300,301}. Cependant, cette stratégie n'a pas eu d'effet sur la lipohypertrophie³⁰¹. Le transfert d'un IP au fosamprénavir (potentialisé ou non) maintient la suppression virologique sans réduire les effets indésirables³⁰².

10.2.2. La substitution des IP par l'éfavirenz, la névirapine ou l'abacavir

Les thérapies avec un IP et deux INTI comportent souvent des effets secondaires tels que l'hyperlipidémie et la lipodystrophie. Des IP plus anciens impliquent aussi des posologies plus contraignantes (plusieurs prises quotidiennes, nombre élevé de comprimés et restrictions alimentaires). Pour ces raisons, la substitution des IP par des INNTI (éfavirenz ou névirapine) 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 n'augmente pas le taux d'échecs virologiques³⁰³⁻³¹⁴. Toutefois, pour les patients dont 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^{305,306,315}. 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 INNTI³⁰⁷.

Les substitutions d'un IP par l'abacavir ou la névirapine ont été accompagnées d'améliorations du bilan lipidique^{304,306-308,315-317}, mais une étude a montré que le traitement par des hypolipidémiants était plus efficace que le transfert aux INNTI³⁰⁹. Des études sur le transfert d'un IP montrent que les manifestations morphologiques de la lipodystrophie ont persisté³¹⁸. Les régimes simplifiés sont associés à une meilleure qualité de vie (évaluée par questionnaire)^{304,308,310} et à une meilleure adhésion^{303,307,311,316}, sans que cela démontre une supériorité thérapeutique. 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 (DII).

10.2.3. 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 lipoatrophie³¹⁸.

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 DEXA ou tomographie axiale³¹⁹⁻³²¹. Un essai contrôlé montre toutefois que chez la majorité des participants, ces

améliorations radiologiques ne se sont pas traduites par une amélioration cliniquement détectable³¹⁹, et ce, même après 104 semaines³²². 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^{321,323-326} et améliorer modestement le bilan lipidique³²⁵⁻³²⁷. Dans des études de cohorte et un essai aléatoire, on évoque la possibilité qu'un transfert à l'abacavir puisse augmenter le risque de maladie cardiovasculaire^{109,110,328}.

10.2.4. La substitution de l'enfuvirtide ou des inhibiteurs de protéase par le raltégravir

Le transfert de l'enfuvirtide au raltégravir chez des patients avirémiques a été évalué dans quelques études de cohorte et un essai prospectif³²⁹. Les résultats montrent un haut niveau d'efficacité antivirale à court terme pour cette stratégie et une amélioration de la qualité de vie des patients.

Dans le cas des patients qui présentent de fortes réactions aux sites d'injection du médicament, l'enfuvirtide peut être remplacé par le raltégravir à condition que la charge virale soit indétectable et que le patient n'ait jamais pris d'inhibiteur d'intégrase. Selon deux études de cohorte (n = 23, n = 35) et un essai, les patients qui ont eu un tel changement ont conservé une charge virale indétectable³²⁹⁻³³¹.

Les études à répartition aléatoire Switchmrk 1 et 2 visaient à démontrer chez des sujets ayant une charge virale 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 raltégravir, comparativement au groupe lopinavir, et la non-infériorité de l'efficacité virologique du transfert au raltégravir n'a pas pu être établie même si le transfert au raltégravir a été associé à une amélioration du bilan lipidique³³². Ces résultats peuvent être expliqués 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.

Recommandations pour les transferts de traitement

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

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

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

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

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

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

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

10.3. L'intensification de la thérapie

En matière d'intensification de la thérapie, les données sont parcellaires et cette stratégie n'est que rarement indiquée. Lorsqu'une thérapie antirétrovirale ne parvient pas tout à fait à rendre la charge virale indétectable ou lorsque celle-ci devient faiblement détectable, certains cliniciens tenteront d'intensifier la thérapie antirétrovirale sans modifier l'ensemble de la médication. Deux stratégies d'intensification ont été étudiées :

- l'augmentation de la concentration plasmatique d'un IP;
- l'ajout d'un médicament, comme l'abacavir, la didanosine ou le ténofovir.

La première stratégie consiste à exploiter l'inhibition du cytochrome P450 3A4 par le ritonavir. Elle vise l'augmentation des concentrations plasmatiques d'IP pour contrer un échec précoce³³³. Peu d'études ont validé cette stratégie, mais elle s'est avérée bénéfique chez des sous-groupes de patients participant à des études sur le dosage plasmatique^{18,25-29,334}.

Pour ce qui est de la seconde stratégie, il a été démontré que l'ajout d'un médicament d'une classe à laquelle le patient était déjà exposé procurait certains bénéfices.

L'intensification avec le ténofovir, dans les essais Gilead 902³³⁵ et 907³³⁶, a permis une réduction de la charge virale de 0,61 log10 après 24 semaines. Par ailleurs, l'intensification avec la didanosine, dans l'essai Jaguar³³⁷, a permis de réduire la charge virale de 0,56 log10 à quatre semaines et 31 % des sujets ont atteint une charge virale indétectable.

Ces stratégies d'intensification ne sont cependant pas validées par des études à long terme. En cas d'échec virologique, les stratégies d'intensification ne sont donc pas recommandées et le changement de thérapie devrait s'appuyer sur une nouvelle combinaison comprenant au moins deux médicaments auxquels le virus est encore sensible (AI).

Recommandation pour les stratégies d'intensification

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

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

En cours de traitement, un certain nombre de patients se trouveront en situation d'échec thérapeutique. Des études récentes démontrent que l'incidence des échecs aux traitements a diminué depuis 2002, possiblement en raison d'une simplification et d'une plus grande tolérance des traitements ainsi que d'une plus grande importance accordée à l'adhésion^{338,339}. Le traitement antirétroviral offert après l'échec d'une thérapie antirétrovirale hautement active est appelé « thérapie de seconde intention » ou « thérapie de relais ». L'expression « thérapie de sauvetage », utilisée par d'aucuns pour qualifier le traitement offert après une séquence d'échecs multiples, est mal définie et ne fait pas l'unanimité.

10.4.1. Marche à suivre en cas d'échec thérapeutique

En présence d'une situation 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 l'adhésion au

traitement. L'objectif du traitement est toujours la suppression virale à moins de 50 copies/µl 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 aux traitements.
- Procéder à des tests de résistance et interpréter les résultats à la lumière des thérapies antérieures.
- Si des désordres pharmacocinétiques sont soupçonnés, procéder au dosage plasmatique des IP et des INNTI*.
- Faire un test de tropisme si l'usage d'un antagoniste de CCR5 est envisagé.
- Déterminer les options thérapeutiques valables en fonction des comorbidités, des régimes thérapeutiques antérieurs du patient et des toxicités qui se sont déjà manifestées.

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

10.4.2. Échec d'une thérapie composée uniquement d'INTI

Une thérapie composée uniquement d'INTI n'est pas suffisamment puissante et est associée à un risque accru d'échec virologique. Peu d'études prospectives à répartition aléatoire portent sur l'efficacité des traitements administrés à la suite d'échecs de tels régimes. Les données démontrent toutefois l'efficacité d'une combinaison d'IP et d'INTI auxquels le patient n'a pas déjà été exposé ou qui n'ont pas de résistance croisée; au besoin, l'ajout d'un INNTI peut être envisagé³⁴⁰.

10.4.3. 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.

Des études rétrospectives montrent que l'échec d'un régime utilisant la delavirdine n'affaiblit pas la réponse ultérieure aux IP.

L'essai ACTG 384 montre qu'un traitement combinant deux nouveaux INTI et du nelfinavir est efficace après des échecs avec un premier régime comprenant de l'éfavirenz^{340,341}.

L'essai TMC125-C277 montre 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^{342,343}.

10.4.4. Échec d'une thérapie antirétrovirale à base d'IP

Plusieurs études portent sur les options de traitement pour les 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 359³⁴⁴ et ACTG 398³⁴⁵, le recours aux INNTI avec un ou deux IP et des INTI donne des résultats acceptables.

Après l'échec précoce d'un premier régime d'IP, le recours à deux nouveaux INTI plus un INNTI peut aussi être une stratégie valable. C'est ce que démontre l'étude ACTG 384, où l'éfavirenz et deux nouveaux INTI sont utilisés après un échec précoce au nelfinavir^{341,346}.

Des essais ont comparé les IP entre eux lorsque utilisés seuls avec des INTI après au moins un échec virologique.

Le lopinavir/r s'est révélé plus efficace que l'atazanavir non potentialisé (l'étude BMS 043¹⁵²), le fosamprénavir/r (étude Context³⁴⁷) et le saquinavir/r (étude MaxCmin 2³⁴⁸). L'étude BMS 045¹⁵⁵, 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 été comparé avec le darunavir/r dans l'essai Titan³⁴⁹. 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. 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 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 résistants au lopinavir au moment de l'entrée dans l'étude.

La réponse aux thérapies de relais est inégale, mais elle est 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 expérimentés, surtout en présence de résistance aux IP.

10.4.5. Échec avec les trois 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 (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 (IF), a été approuvée au Canada en juillet 2003. L'enfuvirtide (ENF), aussi connu sous le nom de T-20, est le premier médicament de cette classe à avoir été commercialisé. Les essais TORO 1³⁵⁰ et TORO 2³⁵¹ démontrent la supériorité d'un traitement optimisé auxquels on ajoute l'enfuvirtide, par rapport au même traitement sans IF. L'ajout de l'IF à au moins un antirétroviral auquel le virus du patient est sensible s'avère particulièrement efficace.

Le tipranavir³⁵² et le darunavir³⁵³ 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 (ETR) est un INNTI approuvé au Canada depuis avril 2008. Dans les études DUET 1³⁵⁴ et DUET 2³⁵⁵, 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 (MVC) 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 (IIn). Le premier médicament de cette famille, le raltégravir (RAL), 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 détection³⁵⁶⁻³⁵⁸.

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.

Enfin l'étude TRIO³⁵⁹ a récemment 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.

10.4.6. Interruptions stratégiques de traitement en situation d'échec thérapeutique

Les interruptions stratégiques de traitement ont aussi été étudiées chez les patients en échec thérapeutique, et avaient pour buts principaux:

- de vérifier si l'arrêt de médicaments permettrait la disparition des mutations conférant de la résistance à ces médicaments;
- de vérifier si un congé thérapeutique augmenterait 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^{360,361}. Certaines rapportent même une accélération de la progression de la maladie^{360,361}.

Un essai clinique à répartition aléatoire visait à comparer, chez des patients en échec thérapeutique porteurs de la mutation M184V, l'interruption de tous les antirétroviraux avec le maintien de la lamivudine (3TC) en monothérapie³⁶². Cette stratégie s'avère plus efficace pour maintenir une charge virale basse et contrôler le système immunitaire en raison d'un effet résiduel possible du 3TC ou d'une baisse de la capacité répliquative du virus attribuable à la persistance de la mutation M184V. Ces bénéfices se maintiennent à long terme³⁶³.

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 (AI), et de trois médicaments actifs lorsque c'est possible (BI).
- Le maraviroc peut être utilisé en présence d'un virus à tropisme R5 (AI).
- En présence de résistance aux INNTI et en l'absence de résistance significative à l'étravirine, utiliser l'étravirine préféablement avec un IP actif comme le darunavir/r, le lopinavir/r et le saquinavir/r et d'autres médicaments actifs (BI).
- Combiner les nouvelles classes de médicaments entre elles (BII).
- Éviter d'utiliser un médicament d'une nouvelle classe lorsque celui-ci apparaît comme le seul médicament actif du régime thérapeutique (DII), sauf si l'état du patient est sérieusement compromis à court terme (CIII).
- 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 (CIII).
- L'interruption de traitement n'est pas recommandée pour les patients en échec thérapeutique (DI). Mais si le patient doit faire une pause thérapeutique et qu'il est porteur de la mutation de résistance M184V, il est préférable de conserver la lamivudine (3TC) en monothérapie, puisque cette stratégie pourrait avoir un effet favorable sur les paramètres virologiques et immunologiques (CI).
- Consulter un expert afin de vérifier l'accessibilité de nouveaux médicaments par l'entremise d'essais cliniques ou de programmes d'accès compassionnel (CIII).

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

11. L'adhésion au traitement

La non-adhésion à la thérapie antirétrovirale est associée à une charge virale détectable, au développement de résistance aux antirétroviraux, à la progression de la maladie et à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité³⁶⁴⁻³⁷⁶.

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 durable³⁶⁶. À moins de 95 %, le traitement risque d'échouer³⁷⁷. Paradoxalement, en bas de 95 %, plus l'adhésion est forte, plus le risque d'apparition de résistances est élevé³⁷⁷⁻³⁸⁰.

Dans le cas des régimes plus puissants (INNTI et IP potentialisés), les études montrent des corrélations différentes entre les degrés d'adhésion et la suppression de la charge virale^{377,379,381,382}.

Une étude prospective démontre que les INNTI peuvent entraîner une suppression de la charge virale même avec une adhésion intermédiaire, soit de 75-95 %³⁷⁷. À une adhésion de 76-95 %, 11,7 % des patients sous IP potentialisés étaient en échec thérapeutique, comparativement à 4,1 % des patients sous INNTI. À une adhésion de 55-75 %, les proportions d'échec sont de 25 % et 6,4 % respectivement. Les INNTI ont donc été identifiés comme étant des antirétroviraux plus robustes en cas d'omission de doses³⁸¹.

On observe en général (forte ou faible adhésion des patients) moins d'échecs et de résistances avec les IP potentialisés qu'avec les IP non potentialisés³⁷⁷. Une étude démontre ainsi qu'à n'importe quel degré d'adhésion, le risque de charge virale détectable et de résistance aux IP ou aux INTI est plus élevé avec le nelfinavir que le lopinavir/r³⁸³. 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 (75-95 %), et diminue lorsque l'adhésion est faible (moins de 75 %)³⁷⁷.

Les différences entre les classes, voire entre des agents de la même classe peuvent s'expliquer par divers facteurs : par exemple la demi-vie, la barrière génétique et le quotient d'inhibition. Les antirétroviraux à longue demi-vie (tels les INNTI) pris une fois par jour pardonnent plus facilement pour les doses prises tardivement ou oubliées³⁸⁴. En revanche, si ce médicament à longue demi-vie est associé à d'autres à courte demi-vie, 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 génétique^{377,379,385}. Les IP (potentialisés ou non) ont une demi-vie plus courte. Dans les situations de faible adhésion ou d'omission prolongée de dose (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^{377,379,385}.

Pour les nouvelles classes d'antirétroviraux, soit les inhibiteurs d'entrée et d'intégrase, les effets d'une non-adhésion ne sont pas encore tout à fait connus. Il est toutefois démontré qu'une adhésion incomplète contribue significativement à l'échec du traitement au maraviroc³⁸⁶.

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

- 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 important³⁸⁶;
 - relation médecin-patient : une bonne relation entre le médecin, l'équipe soignante et le patient aura un effet positif sur l'adhésion^{387,388}.
- Facteurs inhérents au patient : abus de drogues ou d'alcool, troubles de santé mentale (particulièrement la dépression), détresse psychosociale³⁸⁹⁻³⁹¹.
- Facteurs liés à la médication : coût, effets secondaires, complexité du traitement, changements morphologiques³⁹²⁻³⁹⁵; des schémas thérapeutiques simples à base de posologies uniquotidiennes ou biquotidiennes et un nombre minimal de comprimés favorisent l'adhésion à long terme^{311,396-398}.
- Facteurs propres à la maladie : la progression de la maladie peut amener le patient à se désintéresser de son traitement; en revanche, des complications de la maladie (ex. : infections opportunistes) amèneront certains patients à être plus observants^{393,394}.

Plusieurs types d'interventions sont nécessaires pour évaluer et favoriser l'adhésion. 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 autre³⁹⁹.

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 requiert avant tout la collaboration du patient à l'élaboration et à l'ajustement de son plan thérapeutique. L'enseignement doit commencer bien avant l'instauration de la thérapie, par l'information sur les options thérapeutiques, les effets indésirables, la prise en charge de ces effets, les objectifs à atteindre et l'adhésion requise. La connaissance des effets indésirables rend le patient

vigilant dès l'apparition de symptômes et permet un traitement rapide³⁹³. Idéalement, il faudrait amorcer 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 une prise en même temps qu'une activité routinière de la vie quotidienne (ex. : au moment du brossage des dents), l'utilisation d'un avertisseur sonore, un horaire d'administration ou un pilulier.

La **stratégie affective** vise l'élargissement du réseau de soutien du patient. Outre la contribution de tous les membres de l'équipe soignante, il faut inciter le patient à rechercher un soutien dans le réseau social (amis, famille, 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 souhaité⁴⁰⁰.

L'adhésion est difficile à évaluer et il n'existe pas de grille standard pour le faire⁴⁰¹⁻⁴⁰³. Toutefois, les questionnaires au patient (dont un conçu au Québec⁴⁰⁴) ont une bonne valeur prédictive et sont souvent utilisés. On recommande une combinaison de questions comprenant un rappel sur 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 indésirables⁴⁰⁵.

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 non adhérents ne le sont pas en effet, et les patients capables d'autocritique sont ceux dont l'adhésion peut être le plus facilement améliorée⁴⁰³. Des questions sur le nom et la posologie des médicaments ainsi que sur leur prise durant les vacances ou la fin de semaine aideront à évaluer l'adhésion 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 garantit que les médicaments sont 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'adhésion⁴⁰³.

Voici des conseils pratiques à donner aux patients :

- intégrer la médication dans le mode de vie, et non l'inverse;
- utiliser un pilulier. Si réfrigération nécessaire, un autocollant peut indiquer l'emplacement du médicament;
- préparer le médicament à l'avance;
- faire une liste pense-bête, se laisser des notes;
- utiliser une alarme;
- 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 en cas de besoin.

12. Les complications métaboliques associées aux antirétroviraux

Des réactions adverses inattendues sont associées à l'utilisation prolongée des traitements antirétroviraux.

Le syndrome de la lipodystrophie, qui représente peut-être un groupe de syndromes, est à la fois complexe et polymorphe. Il se caractérise par des troubles métaboliques et des modifications de l'aspect physique. Les changements physiques consistent en l'accumulation de dépôts graisseux (lipohypertrophie) principalement à la taille, aux seins et au niveau de la nuque (bosse de bison) ou en une perte de tissu adipeux (lipoatrophie) principalement aux bras, aux cuisses, au visage et aux fesses. La lipoatrophie est surtout associée à l'usage des analogues de la thymidine (d4T et AZT).

Les troubles métaboliques les plus fréquents se rapportent aux lipides (augmentation des triglycérides et du cholestérol) et aux glucides (élévation de la glycémie, du peptide-C et de l'insuline, intolérance aux glucides, diabète, etc.).

Des manifestations telles que l'élévation de l'acide lactique, l'acidose lactique, la stéatose hépatique, l'ostéopénie et l'ostéoporose pourraient faire partie de ce syndrome. Bien qu'ils aient été signalés dans quelques cas avant l'utilisation des trithérapies, les troubles métaboliques et les changements physiques sont constatés de plus en plus souvent depuis qu'on a commencé à utiliser des inhibiteurs de la protéase. La prévalence de ces complications liées à la lipodystrophie peut aller jusqu'à 80 % des personnes traitées. Elles peuvent possiblement augmenter les risques de mortalité cardiovasculaire.

Plusieurs facteurs sont liés à l'apparition de lipodystrophie :

- certaines caractéristiques de l'infection par le VIH (durée, charge virale);
- l'âge;
- le poids corporel;
- la nature et la durée du régime thérapeutique.

Les mécanismes de la lipodystrophie sont partiellement connus et semblent avoir un lien avec la toxicité mitochondriale. Des cytokines et autres organelles cellulaires ainsi que l'expression de plusieurs gènes peuvent aussi être en cause. (Pour plus d'information, voir le guide sur la lipodystrophie conçu à l'intention des professionnels de la santé du Québec³¹⁸.)

13. 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 de diminuer l'efficacité de la thérapie antirétrovirale ou de la thérapie concomitante et causer des effets indésirables et toxiques⁴⁰⁶.

13.1. 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 du médicament ou une toxicité.
- 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 (Cmin) sont les principaux paramètres pharmacocinétiques utilisés pour évaluer l'efficacité, tandis que la concentration maximale (Cmax) 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 au niveau 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 compétition⁴⁰⁷. 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.

13.2. 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). Pour prédire une interaction, la démarche systématique exige de déterminer les voies métaboliques et l'influence de protéines de transfert telles que la P-gp pour chacun des médicaments. Il faut déterminer si ces médicaments ont un effet inducteur ou inhibiteur. Plusieurs facteurs sont à considérer, 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.

Il est important, aussi, 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 références de pointe régulièrement mises à jour doivent être consultées.

13.3. La potentialisation

La potentialisation consiste en l'utilisation du ritonavir aux doses de 100 ou 200 mg avec un autre IP. Le ritonavir n'est pas thérapeutique à ces doses, mais son effet inhibiteur sur le CYP3A4 et la P-gp permet d'augmenter les concentrations de l'autre IP et de réduire les variations interindividuelles⁴⁰⁸. Cela se traduit par une meilleure efficacité et, dans certains cas, par moins de prises quotidiennes. Toutefois, l'effet puissant du ritonavir sur le CYP3A4 nécessite souvent un ajustement de la posologie de la médication concomitante.

13.4. Les produits naturels et les drogues illicites

Plusieurs produits naturels peuvent interagir avec les antirétroviraux⁴⁰⁹. Le millepertuis et le chardon-marie ont entraîné une diminution des concentrations plasmatiques d'indinavir non potentialisé chez des sujets sains^{410,411}. Les suppléments d'ail ont entraîné une diminution des concentrations plasmatiques de saquinavir non potentialisé chez des sujets sains. L'échinacée a un effet inducteur sur le CYP3A4, ce qui diminue l'efficacité des IP⁴¹². Il est recommandé d'éviter ces quatre produits avec la

prise d'un IP. 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. Le site www.naturaldatabase.com (payant) présente l'information la mieux documentée sur les produits naturels tandis que le site www.catie.ca/supple-f.nsf présente de l'information accessible aux patients.

Les IP et les INNTI peuvent accroître la toxicité de certaines drogues illicites⁴⁰⁶. 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.

13.5. Références pour les interactions

Les principales interactions constatées avec les antirétroviraux sont présentées aux tableaux 9 à 15. Les tableaux ont été construits à partir de l'information diffusée dans les sites Internet suivants :

- www.guidetherapeutiquevih.com;
- www.hiv-druginteractions.org;
- http://www.hivclinic.ca/main/drugs_interact.html.

Les interactions avec trois médicaments ne figurent pas dans ces tableaux, mais se trouvent dans les sites donnés en référence. Les interactions majeures avec la chimiothérapie anticancéreuse et avec les immunosuppresseurs n'y figurent pas non plus car elles sont complexes, difficiles à prévoir et demandent la consultation d'un expert.

Les doses ajustées n'ont généralement pas fait l'objet d'études d'efficacité. Certaines recommandations d'ajustement de doses ne font pas partie des monographies des médicaments. Il faut donc être prudent dans l'ajustement des doses; le dosage plasmatique et l'avis d'un expert peuvent s'avérer nécessaires.

Tableau 1. 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
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 modérée à grave ou carcinome <i>in situ</i> du col utérin Zona (plus d'un dermatome récurrent) Neuropathie périphérique Symptômes constitutionnels : fièvre ($> 38,5^{\circ}\text{C}$) ou diarrhée durant plus d'un mois Angiomatose bacillaire Listériose Purpura thrombocytopénique idiopathique Salpingite compliquée d'abcès tubo-ovariens	Pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> Candidose œsophagienne Candidose trachéale, bronchique ou pulmonaire Rétinite à cytomégalo virus (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 2. Risque de développer le sida à six mois en fonction des CD4 et de la charge virale

CD4 (cellules/ μ l)	Charge virale (copies/ml)	Pourcentage de risque
≤ 200	$\leq 10\,000$	4,9 %
	10 001-29 999	12,7 %
	30 000-99 999	17,7 %
	$\geq 100\,000$	22,4 %
201-349	$\leq 10\,000$	0,5 %
	10 001-29 000	1,6 %
	30 000-99 000	3,2 %
	$\geq 100\,000$	4,7 %
≥ 350	$\leq 10\,000$	0,2 %
	10 001-29 000	0,5 %
	30 000-99 000	0,9 %
	$\geq 100\,000$	2,2 %

Tableau 3. 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 ou quatre 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 4. Moment préconisé pour amorcer une thérapie antirétrovirale chez un patient asymptomatique

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

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

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

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

Tableau 5. Recommandations pour le choix des agents dans le traitement antirétroviral de première intention de l'infection par le VIH

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

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

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

Tableau 6. Avantages et désavantages des différentes combinaisons d'antirétroviraux

Combinaisons	Avantages	Désavantages
2 INTI + 1 IP	• Efficacité prouvée sur les plans virologique (maintien d'une charge virale indétectable sur une période prolongée), immunologique (restauration immunitaire suffisante pour prévenir les manifestations et la progression de la maladie) et clinique (réduction de la morbidité liée au VIH) • Expérience prolongée avec cette combinaison • Action antivirale sur deux cibles différentes	• Complexité du traitement dans certains cas (nombre élevé de prises et de comprimés) • Effets secondaires fréquents • Toxicité à long terme • En cas d'échec, risque de résistance à l'ensemble des IP • Risque accru de maladie cardiovasculaire avec certains IP
2 INTI + 1 IP/r	• Mêmes avantages que 2 INTI+IP • Diminution du nombre de prises quotidiennes et des contraintes alimentaires (se traduit par une meilleure adhésion au traitement)	• Effets secondaires fréquents • Toxicité à long terme • Interactions médicamenteuses • Augmentation 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 • Possibilité de retarder le recours aux IP • Moins de risque de maladie cardiovasculaire que certains IP • Traitement 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 IP et le raltégravir (selon certaines études)
2 INTI + 1 IIn	• Efficacité virologique • Possibilité de retarder le recours aux INNTI et aux IP • Bonne tolérance	• Peu de patients naïfs traités • Données sur une courte période • Deux prises quotidiennes • Données seulement avec un traitement de fond à base de Truvada^{MD} • Coût élevé
3 INTI	• Possibilité de retarder le recours aux INNTI et aux IP • Schéma thérapeutique simplifié • Bonne tolérance	• Action antivirale sur une seule cible • Efficacité moindre • En cas d'échec, le risque de multirésistance peut compromettre l'utilisation ultérieure des INTI • Risque d'hypersensibilité avec l'abacavir • Toxicité à long terme (toxicité mitochondriale et lipodystrophie) • Augmentation possible du risque de maladie cardiovasculaire avec abacavir ou didanosine

Tableau 7. Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention

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

CNA 30024¹⁰⁰

Bras	Régime	N	Médiane	Médiane CV	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT*)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
			CD4					
A	ABC + 3TC + EFV	324	267	4,81 log10	74	70	14	Efficacité similaire des deux traitements.
B	AZT + 3TC + EFV	325	258	4,76 log10	71	69	18	

* ITT : analyse en intention de traiter.

CNAAB 3005¹⁷³

Bras	Régime	N	Médiane CD4	Médiane CV	% Sujets ARN VIH <400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	AZT + 3TC + ABC	282	359	4,85 log10	51	40	17	ABC est équivalent à IDV sauf chez les patients avec CV de base > 100 000.
B	ABC + 3TC + IDV	280	360	4,82 log10	51	46	22	

ABCDE¹⁰¹ (96 semaines)

Bras	Régime	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 + EFV	115	203	4,94 log10	ND	60,9	17,4	Le traitement de fond d4T + 3TC est moins efficace que ABC + 3TC en raison des interruptions dues à la lipotrophie. Étude ouverte.
B	d4T + 3TC + EFV	122	223	4,92 log10	ND	47,5	27	

CNA 30021 (ZODIAC)^{102,103}

Bras	Régime	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 600 mg DIE + 3TC + EFV	384	264	4,91 log10	ND	66	15	ABC 600 mg DIE est aussi efficace que ABC 300 mg BID. Les syndromes d'hypersensibilité sont plus importants avec ABC 600 mg DIE.
B	ABC 300 mg BID + 3TC + EFV	386	259	4,87 log10	ND	68	16	

GILEAD 903¹¹⁴ (144 semaines)

Bras	Régime	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 + 3TC + EFV	299	276	4,91 log10	70,6	67,9	ND	TDF est aussi efficace que d4T.
B	d4T + 3TC + EFV	301	283	4,91 log10	64,1	62,5	ND	Plus de toxicité avec d4T.

GILEAD 934¹¹⁶

Bras	Régime	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 + EFV	255	233	5,0 log10	84	80	4	TDF + FTC plus efficace que AZT/3TC.
B	AZT/3TC + EFV	254	241	5,0 log10	73	70	9	Plus de toxicité hématologique avec AZT/3TC.

ACTG 5142^{99,166} (résultats à 96 semaines)

Bras	Régime	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 log10	93	89	18	Davantage de patients naïfs auront une charge virale inférieure à 50 copies à 96 semaines et une durée plus longue 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 log10	86	77	18	
C	EFV + LPV/r	240	189	4,8 log	92	83	18	

FTC-301A¹²⁴

Bras	Régime	N	Médiane CD4	Médiane CV	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	FTC + ddl + EFV	286	312	4,8 log10	81	78	7	FTC est supérieur à d4T lorsque combiné avec ddl et EFV.
B	d4T + ddl + EFV	285	324	4,8 log10	68	59	15	

ACTG 384^{341,346}

Bras	Régime	N	Médiane CD4	Médiane CV	Probabilité de succès du régime	Échecs dus à la toxicité* (n)	Commentaires et conclusions
A	d4T + ddl + EFV	155	273	5,0 log10	55 %	20	Aucun bénéfice supplémentaire des régimes à 4 ARV comparativement au régime AZT + 3TC + EFV. La meilleure combinaison est AZT + 3TC + EFV.
B	d4T + ddl + NFV	155	264	5,0 log10	50 %	19	
C	AZT + 3TC + EFV	155	272	4,9 log10	80 %	11	
D	AZT + 3TC + NFV	155	307	4,9 log10	57 %	3	
E	d4T + ddl + NFV + EFV	178	274	5,1 log10	68 %	23	
F	AZT + 3TC + NFV + EFV	182	279	4,9 log10	77 %	12	

* N'importe quand durant le suivi.

2NN¹³⁸

Bras	Régime	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 log10	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 log10	65	21	
C	d4T + 3TC + EFV	400	190	4,7 log10	70	16	
D	d4T + 3TC + EFV + NVP	209	190	4,7 log10	63	30	

ATLANTIC¹⁴⁰

Bras	Régime	N	Médiane CD4	Médiane CV	% Sujets ARN VIH < 500 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	d4T + ddl + IDV	100	417	4,3 log10	57	55	5	Le régime d4T + ddl + 3TC est inférieur aux régimes à base de NVP ou d'IDV pour le critère CV < 50 copies/ml.
B	d4T + ddl + NVP	89	394	4,3 log10	58	54	7	
C	d4T + ddl + 3TC	109	396	4,2 log10	59	46	6	

COMBINE¹⁴¹

Bras	Régime	N	Médiane CD4	Médiane CV	% Sujets ARN VIH < 200 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 20 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	AZT + 3TC + NFV	70	347	5,21 log10	60	50	21	NVP est au moins aussi efficace que NFV lorsque combinée avec Combivir ^{MD} .
B	AZT + 3TC + NVP	72	378	5,07 log10	75	65	25	

M98-863^{147,148}

Bras	Régime	N	Médiane CD4	Médiane CV	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	d4T + 3TC + LPV/r	326	260	4,89 log10	75	67	3,4	LPV/r est supérieur à NFV lorsque combiné avec le traitement de fond d4T + 3TC.
B	d4T + 3TC + NFV	327	258	4,2 log10	63	52	3,7	

Étude 418¹⁵⁰

Bras	Régime	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 + LPV/r DIE	115	214	4,8 log10	ND	70	12	LPV/r DIE et LPV/r BID ont une efficacité similaire.
B	TDF + FTC + LPV/r BID	75	232	4,6 log10	ND	64	8	LPV/r peut être administré DIE aux patients naïfs. Le traitement de fond TDF + FTC peut être utilisé avec le LPV/r.

SOLO¹⁵⁶

Bras	Régime	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 + FPV/r (1400/200 DIE)	322	166	4,8 log10	68	56	9	FPV/r DIE non inférieur au NFV lorsque combiné avec ABC + 3TC.
B	ABC + 3TC + NFV	327	177	4,8 log10	65	52	6	

NEAT¹⁵⁷

Bras	Régime	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 + FPV (1400 BID)	166	214	4,82 log10	66	58	6	FPV BID non inférieur au NFV avec un traitement de fond ABC + 3TC.
B	ABC + 3TC + NFV	83	212	4,85 log10	51	42	5	

KLEAN¹⁵⁸

Bras	Régime	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 log10	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 log10	73	66	12	

CASTLE^{153,154}

Bras	Régime	N	Médiane CD4	Médiane CV	% Sujets ARN VIH < 400 (OT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (n)	Commentaires et conclusions
A	TDF + FTC + ATZ/r	440	205	5,01 log10	88	78	10	L'ATZ/r est non inférieur au LPV/r à 48 et 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 log10	97	76	14	

Gemini¹⁵⁹

Bras	Régime	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 log10	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 log10	73	63,5	7	

Artemis¹⁶¹ (résultats à 96 semaines)

Bras	Régime	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 + DRV/r QD	343	228	7,08 log10		79	4	La non-infériorité du DRV/r QD est démontrée à 48 et 96 semaines. À 96 semaines, DRV/r QD présente une meilleure efficacité.
B	TDF + FTC + LPV/r	346	218	6,21 log10		71	9	Légèrement plus d'effets secondaires gastro-intestinaux avec LPV/r.

CLASS¹⁶³ (résultats à 96 semaines)

Bras	Régime	N	Médiane CD4	Médiane CV	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (N)	Commentaires et conclusions
A	ABC + 3TC + EFV	97	307	4,90 log10	96	88	3	Plus grande efficacité dans le bras EFV que dans les deux autres selon le critère CV < 50 copies/ml.
B	ABC + 3TC + APV/r	96	306	4,85 log10	89	79	7	
C	ABC + 3TC + d4T	98	296	4,81 log10	92	71	3	

AI424-034¹⁶⁴

Bras	Régime	N	Médiane CD4	Médiane CV	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	AZT + 3TC + ATV	404	286	4,87 log10	70	32	6	ATV non inférieur à EFV lorsque combiné avec traitement de fond AZT + 3TC.
B	AZT + 3TC + EFV	401	280	4,91 log10	64	37	8	Le taux de réponse très bas dans les deux groupes a été expliqué par un problème technique de mesure de CV.

ACTG A5095¹⁷⁵

Bras	Régime	N	Médiane CD4	Médiane CV	% Sujets ARN VIH < 400 (ITT)	% Sujets ARN VIH < 50 (ITT)	Arrêts dus à la toxicité (%)	Commentaires et conclusions
A	AZT/3TC/ABC	382	234	4,85 log10	74	61	ND	AZT/3TC/ABC inférieur à AZT/3TC + EFV et à AZT/3TC/ABC + EFV.
B et C	AZT/3TC + EFV et AZT/3TC/ABC + EFV	765	242	4,86 log10	89	83	ND	

STARTMRK¹⁷²

Bras	Régime	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 log10	86.1	1.1	RAL non inférieur à EFV lorsque combiné avec traitement de fond TDF + FTC.
B	TDF + FTC + EFV	282	217	5 log10	81.9	3.9	

Tableau 8. Résumé d'études sur les modifications de la thérapie

Transfert de traitements chez des patients avirémiques							
Étude	Réf.	Type de transfert	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Transfert entre inhibiteurs de la protéase							
Arnaiz Étude BEST	(144)	IDV TID → IDV/r BID	Oui	323	48 sem	Plus grande avec IDV TID en analyse ITT	Plus d'abandons avec IDV/r en raison des effets indésirables.
Cardiello Étude HIVNAT 001.3	(296)	SQV BID → SQV/r DIE	Non	74	24 sem	Maintien de la suppression	Maintien des creux plasmatiques au-dessus de la valeur cible.
Vaughn Étude PLATO	(297)	IP ou INNTI → LPV/r immédiat ou différé de 4 semaines	Oui	827	8 sem	Similaire pour les deux groupes	Diminution des effets secondaires présents au départ. Population sélectionnée.
Wood Étude BMS 044	(298)	NFV → ATV	Non	63	24 sem	Maintien de la suppression	Amélioration des valeurs lipidiques.
Gatell Étude SWAN	(299)	IP ou IP/r → ATV	Oui	407	48 sem	Moins d'échecs virologiques ou thérapeutiques dans le bras ATV	Diminution des symptômes de diarrhée et des lipides avec ATV.
Mallolas Étude ATAZIP	(300)	LPV/r → ATV	Oui	248	52 sem	Similaire pour les deux groupes	Baisse des triglycérides (TG) et du cholestérol total avec ATV.
Moyle Étude REAL	(301)	IP/r → ATV	Oui	200	48 sem	Similaire pour les deux groupes	Baisse des TG, du cholestérol total et LDL Pas d'effet sur la lipohypertrophie.
Young Étude ELECT	(302)	IP ou IP/r → Fos-APV ou Fos-APV/r	Oui	304	24 sem	Similaire pour les deux groupes	Pas de différences dans les effets indésirables.
Transfert d'un inhibiteur de la protéase à l'éfavirenz							
Becker Étude DMP049	(303)	IP → EFV	Oui	346	24 sem	Meilleure avec EFV en analyse ITT	Meilleure adhésion avec EFV.

Étude	Réf.	Type de transfert	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Molina Étude ALIZE	(311)	2 INTI + IP → ddI/FTC/EFV DIE	Oui	355	48 sem	Similaire	Augmentation du cholestérol HDL avec EFV. Meilleure adhésion avec EFV.
Katlama Étude DMP027	(312)	IP → EFV	Oui	165	24 sem	Meilleure avec EFV en analyse ITT	Pas de différences pour le niveau de cholestérol total.
Martínez	(313)	IP → EFV	Oui	93	52 sem	Similaire	Augmentation du cholestérol HDL avec EFV.
De Jesus Étude BMS 073	(314)	2 INTI + IP ou INNTI → TDF/FTC/EFV	Oui	300	48 sem	Similaire	Adhésion au traitement similaire dans les deux bras. Baisse des TG dans le bras TDF/FTC/EFV.
Transfert d'un inhibiteur de la protéase à la névirapine							
Ruiz	(308)	d4T/3TC/IP → d4T/ddI/NVP	Oui	106	48 sem	Similaire	Baisse du cholestérol et des TG avec NVP. Meilleure qualité de vie (QV) avec NVP.
Barreiro	(310)	IP → NVP	Oui	138	24 sem	Meilleure avec NVP	Meilleure adhésion avec NVP. Meilleure QV avec NVP.

Étude	Réf.	Type de transfert	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Transfert d'un inhibiteur de la protéase à l'abacavir							
Opravil	(315)	2 INTI + IP → Combivir ^{MD} + ABC ou Trizivir ^{MD}	Oui	163	84 sem	Similaire en analyse ITT	Plus d'échecs virologiques avec ABC chez les sujets avec une thérapie sous-optimale avant de commencer un traitement puissant comprenant un IP. Baisse du cholestérol et des TG et meilleure adhésion avec ABC.
Clumeck Étude CNA 300 17	(316)	IP → ABC	Oui	211	48 sem	Meilleure avec ABC en analyse ITT	Baisse du cholestérol et des TG avec ABC. Meilleure adhésion avec ABC.
Katlama Étude TRIZAL	(317)	2 INTI + 1 IP (63 % des sujets) 2 INTI + 1 INNTI (19 %) 3 INTI : (17 %) → Trizivir ^{MD}	Oui	209	48 sem	Similaire en analyse ITT	Baisse du cholestérol et des TG avec ABC. Bonne adhésion dans les deux groupes.
Transfert d'un inhibiteur de la protéase à l'éfavirenz, à la névirapine ou à l'abacavir							
Negredo	(304)	IP → IP ou EFV ou NVP	Oui	77	48 sem	Similaire	Baisse des TG et du cholestérol LDL avec NVP. Amélioration de la QV avec EFV et NVP.
Martínez Étude NEFA	(305)	IP → ABC ou NVP ou EFV	Oui	460	48 sem	Similaire en analyse ITT	Augmentation des échecs virologiques avec ABC chez les sujets avec une thérapie sous-optimale avant de commencer un traitement puissant comprenant un IP.

Étude	Réf.	Type de transfert	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Maggiolo	(306)	IP → ABC ou EFV	Oui	209	104 sem	Meilleure avec ABC ou EFV en analyse ITT	Augmentation des échecs virologiques avec ABC chez les sujets avec une thérapie sous-optimale avant de commencer un traitement puissant comprenant un IP. Plus grande diminution du cholestérol avec ABC.
Transfert d'un inhibiteur de la protéase à l'éfavirenz, à la névirapine ou à l'abacavir							
Casado	(307)	IP→ EFV ou NVP	Non	100	48 sem	Similaire	Amélioration de l'adhésion. Baisse du cholestérol. Échecs virologiques avec INNTI surtout chez les sujets avec une thérapie sous-optimale avant de commencer un traitement puissant comprenant un IP.
Calza	(309)	IP → IP + hypolipidémiants ou EFV ou NVP	Oui	130	52 sem	Similaire	Meilleure efficacité sur l'hyperlipidémie avec l'addition de pravastatine ou de bezafibrate qu'avec le transfert à un INNTI.
Transfert d'un inhibiteur de la transcriptase inverse à l'abacavir, à la zidovudine ou au ténofovir							
Carr Étude MITOX	(319)	d4T ou AZT → ABC	Oui	111	24 sem	Similaire	Augmentation de la masse graisseuse appendiculaire mesurée par Dexa Scan avec ABC.

Étude	Réf.	Type de transfert	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Mc Comsey Étude TARHEEL	(320)	d4T → ABC ou AZT	Non	118	48 sem	Maintien de la suppression	Diminution de la lipoatrophie.
Moyle Étude RAVE	(321)	d4T ou AZT → ABC ou TDF	Oui	105	48 sem	Similaire	Augmentation du gras sous-cutané appendiculaire et tronculaire similaire dans les deux groupes.
Milinkovic	(413)	d4T → d4T 40 mg BID, d4T 30 mg BID ou TDF	Oui	56	24 sem	Similaire	Baisse du cholestérol et des TG avec d4T 30 mg BID et TDF. Augmentation du gras appendiculaire plus marquée avec TDF.
Domingo Étude RECOVER	(414)	d4T → TDF	Non	94 (↑ TG) et 70 (↑ cholestérol)	12 sem	Maintien de la suppression	Baisse du cholestérol et des TG.
Moyle Étude SWEET	(325)	AZT → TDF	Oui	332	24 sem	Similaire	Baisse du cholestérol et des TG. Augmentation de l'hémoglobine et du gras appendiculaire avec TDF.
Gatell Étude BICOMBO	(326)	d4T ou AZT + 3TC → ABC/3TC ou TDF/FTC	Oui	333	48 sem	Moins d'échecs thérapeutiques avec TDF/FTC	Meilleur profil lipidique avec TDF/FTC. Effets similaires sur le gras appendiculaire.
Valantin Étude TOTEM	(327)	2 INTI → TDF/FTC	Oui	91	12 sem	Similaire	Baisse du cholestérol et des TG avec TDF/FTC.

Étude	Réf.	Type de transfert	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Martínez Étude RECOMB	(324)	AZT/3TC → TDF/FTC	Oui	80	24 sem	Similaire	Baisse du cholestérol LDL. Augmentation de l'hémoglobine et du gras appendiculaire avec TDF.
Cooper Étude STEAL	(328)	d4T ou AZT + 3TC → ABC/3TC ou TDF/FTC	Oui	357	96 sem	Similaire	Plus d'hyperlipidémie, d'événements graves non sida et de maladies cardiovasculaires avec ABC.

Intensification							
Ajout d'un INTI							
Étude	Réf.	Type d'intensification	Étude Contrôlée	N. de sujets	Durée	Conclusions principales	Commentaires
Schooley Gilead 902	(335)	Ajout de TDF 75, 150 ou 300 mg/j à un régime en échec non modifié	Oui	189	24 sem Extension à 48 sem	Plus grande ↓ CV avec TDF 300 mg à 24 sem : CV = -0,62 log, vs +0,02 pour placebo; CD4 = -14, vs +20 pour placebo.	Patients peu expérimentés (utilisation cumulative de moins de cinq antirétroviraux). CV initiale : 400 à 100 000. Réponse virologique corrélée avec la dose de TDF.
Squires Gilead 907	(336)	Ajout de TDF 300 mg/j à un régime en échec non modifié	Oui	522	24 sem	Plus grande ↓ CV avec TDF: CV = -0,61 log, vs -0,03 log pour placebo (p < 0,001); CD4 = +13 vs -11 (p < 0,001).	Patients peu expérimentés. CV initiale : 400 à 10 000. Aucune toxicité spécifique de TDF.
Molina Jaguar	(337)	Ajout de ddl à un régime en échec non modifié : 400 mg si poids > 60 kg, 250 mg si poids < 60 kg	Oui	168	4 sem	Plus grande ↓ CV avec ddl à 4 semaines : CV = -0,56 log, vs +0,07 log pour placebo; pas de différences dans les CD4.	CV initiale : 1000 à 100 000; CD4 > 100. Patients ne recevaient pas la ddl, mais 65 % à 75 % en avaient déjà reçu.

Changement de traitement après échec virologique							
Étude	Réf.	Traitements comparés	Étude Contrôlée	N. de sujets	Durée	Conclusions principales	Commentaires
Traitement avec IP et INNTI après échec à IP chez les patients naïfs aux INNTI							
Hammer ACTG 398	(345)	ABC/EFV/ADV/APV + Placebo ou SQV 1600 BID ou IDV 1200 BID ou NFV 1250 BID	Oui	481	48 sem	Pas de différences entre les régimes à 2 IP mais meilleure réponse avec 2 IP qu'avec 1 IP (CV < 200 : 35 % vs 23 %; naïfs aux INNTI = 43 %, expérimentés = 16 %).	Patients expérimentés à un maximum de trois IP. CV > 1000. 56 % des sujets naïfs aux INNTI.
Gulick ACTG 359	(344)	SQV/RTV 400 mg + DLV ou SQV/RTV/ADV 120 mg DIE ou SQV/RTV/DLV/ADV ou SQV 800 mg + NFV 750 mg TID + DLV ou SQV/NFV/ADV ou SQV/NFV/DLV/ADV	Oui	277	16 sem	Pas de différences entre les régimes d'IP (CV < 500 : RTV = 28 %, NFV = 33 %). Meilleure réponse dans les groupes DLV (CV < 500 : 40 % vs 18 %)	Patients en échec à l'indinavir et naïfs aux INNTI.
Danner M98-957	(415)	INTI + LPV/r + EFV	Non	57	75 sem	Bonne réponse (CV < 50 : 61 %)	Patients avec échecs multiples aux IP et naïfs aux INNTI. Meilleure réponse avec CD4 élevés et moins de mutations des IP.

Changement de traitement après échec virologique							
Étude	Réf.	Traitements comparés	Étude Contrôlée	N. de sujets	Durée	Conclusions principales	Commentaires
Benson Lopinavir + NVP	(416)	LPV/r 400/200 mg BID vs 400/100 mg BID Au jour 15 : introduction de NVP et de nouveaux INTI	Oui	70	48 sem	CV < 50 : 60 %	Patients en échec à un premier régime IP, naïfs aux INNTI et au LPV/r. CV initiale : 1000 à 100 000.
Traitement avec IP potentialisé sans INNTI et sans enfuvirtide après échec à IP							
Elston CON- TEXT	(347)	2 INTI + FPV/r 1400/200 mg DIE 2 INTI + FPV/r 700/100 mg BID 2 INTI + LPV/r 400/100 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 expérimentés ou non aux INNTI. Résultats sous- optimaux avec FPV/r DIE chez les patients expérimentés.

Changement de traitement après échec virologique							
Étude	Réf.	Traitements comparés	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Traitement avec IP/r sans INNTI et sans enfuvirtide après échec à IP							
Cohen BMS 043	(152)	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	(417)	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.
Traitement avec IP/r sans INNTI et sans enfuvirtide après échec à IP							
Dragsted MAX- CMIN I	(418)	2 INTI + IDV/r 800/100 mg BID 2 INTI + SQV/r 1000/100 mg BID	Oui	306	48 sem	Plus d'abandons du traitement dans le bras IDV (41 % vs 28 %; p = 0,025). Pas de différences dans les taux d'échecs virologiques.	25 % des sujets en échec à IP au départ.

Étude	Réf.	Traitements comparés	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Dragsted MAX-CMIN II	(348)	2 INTI + LPV/r 400/100 mg BID 2 INTI + SQV/r 1000/100 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).	32 % des sujets en échec à IP au départ.
Traitement avec IP/r avec ou sans INNTI et sans enfuvirtide après échec à INTI, IP ou INNTI							
Valdez Madruga TITAN	(349)	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 que LPV/r (77 % vs 68 %).	40 % des sujets expérimentés à deux classes et 47 % à trois classes. Moins de résistance sélectionnée à l'échec avec DRV/r.

Changement de traitement après échec virologique							
Étude	Réf.	Traitements comparés	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Échec avancé (aux trois classes de médicaments)							
TORO 1 et 2 (Phase III)	(350, 351)	Régime optimisé avec ou sans ENF	Oui	1013	24 sem	Meilleure réponse avec ENF : ↓ CV = 1,55 log vs 0,70 log; CD4 = +71 vs +35.	CV initiale > 5000. Prédicteurs de la réponse ⁴¹⁹ : CD4 initiaux > 100; CV initiale < 100 000; Médicaments utilisés < 10; Médicaments actifs dans le régime optimisé ≥ 2. Résultats soutenus jusqu'à 96 sem ⁴²⁰ . Coût élevé.
Hicks Resist I et II (Phase III)	(352)	Régime optimisé avec TPV/r 500/200 mg BID vs autre IP/r (comparateur)	Oui	1483	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.

Étude	Réf.	Traitements comparés	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Clotet Power I et II (Phase IIB)	(353)	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.
Madrugal Lazzarin DUET 1 et 2 (Phase 3)	(354, 355)	ETR vs placebo, + régime optimisé comprenant DRV, INTI, avec ou sans ENF	Oui	1202	48 sem	Succès à sem 24. CV < 50 : ETR = 59 %, placebo = 42 %; si ENF <i>de novo</i> + ETR : 67 %.	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, 3 à 6 ARV au choix du chercheur, avec ou sans MVC (BID ou DIE)	Oui	1076	48 sem	CV < 50 : MVC BID = 46,8 %; MVC DIE = 41,8 %; placebo = 16,1 %.	Virus R5 seulement. Test de tropisme requis. Innocuité comparable au placebo.
Steigbigel Benchmrk 1	(358)	Régime optimisé au choix du chercheur, avec ou sans RAL	Oui	350	96 sem	Succès à sem 48. CV < 50 : RAL = 65 %, placebo = 31 %; si ENF + DRV <i>de novo</i> + RAL : 89 % (vs 68 % placebo).	Innocuité comparable au placebo.

Étude	Réf.	Traitements comparés	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Steigbigel Benchmrk 2	(358)	Régime optimisé au choix du chercheur, avec ou sans RAL	Oui	351	96 sem	Succès à sem 48. CV < 50 : RAL = 60 %, placebo = 34 %; si ENF et DRV <i>de novo</i> + RAL : 89 % (vs 68 % placebo).	Innocuité comparable au placebo.
Yazdan-panah TRIO	(359)	DRV, ETR, RAL, avec régime optimisé au choix du chercheur, comprenant possiblement des INTI et ENF	Non	103	24 sem	Succès à sem 24. CV < 50 : 90 %; CD4 : + 99. Bien toléré.	
Échec au traitement : essais sur les interruptions stratégiques de traitement (IST)							
Lawrence CPCRA 064	(360)	IST ou non précédant le traitement de relais	Oui	270	IST de 4 mois, suivi médian de 11,6 mois	IST accélère la progression clinique et ne confère aucun bénéfice immunitaire ou virologique.	Nombre initial médian de CD4 : 144. La plus importante étude clinique prospective et contrôlée visant à vérifier cette stratégie.
Katlama Gig-HAART (ANRS 097)	(421)	IST ou non précédant le traitement de relais	Oui	68	IST de 2 mois; suivi de 48 sem. au total	CD4 : bras IST = + 69 log, vs + 7 log (taux immédiat); CV : IST = -0,79 log, vs -0,37 log.	Nombre initial médian de CD4 : 27. Bénéfice immuno-virologique de l'IST.

Étude	Réf.	Traitements comparés	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Walmsley CTN 164	(361)	IST ou non précédant le traitement de relais	Oui	134	IST de 12 sem; suivi de 60 sem au total	IST accélère la progression clinique et ne confère aucun bénéfice immunitaire ou virologique.	Nombre initial médian de CD4 : 343.
Castagna E-184V	(362)	Maintien de lamivudine seule vs IST	Oui	58	48 sem	CD4 : bras 3TC = -141, bras IST = -215; CV : bras 3TC = +0,57 log, bras IST = + 1,11 log.	L'étude COLATE ⁴²² , qui vérifiait la même hypothèse, n'a pas réussi à démontrer un même bénéfice et a été interrompue prématurément, faute d'un nombre suffisant de participants.

Symboles utilisés pour les tableaux 9 à 22

↔ : Espacer la prise.

↑ : Augmentation.

↓ : Diminution.

Le symbole « ↓ possible » indique une interaction théorique basée sur le métabolisme alors que le symbole « ↓ x % » renvoie à des études de pharmacocinétique.

Le nombre en % indique l'effet sur la surface sous la courbe (SSC), sauf si indiqué autrement.

ρ : Mesurer les concentrations plasmatiques d'antirétroviraux (pharmacométrie).

∅ : Contre-indiqué.

♦ : Évaluer le rapport risques/bénéfices, recourir à une solution de rechange ou surveiller étroitement.

Δ : Ajustement posologique nécessaire.

NS : Interaction non significative; aucun ajustement nécessaire.

NS? : La signification clinique de cette interaction est inconnue. Aucun ajustement posologique n'est recommandé présentement.

Tableau 9. Interactions des INTI avec les INNTI

	Aba- cavir (ABC)	Didanosine (ddI)	Emtri- citabine (FTC)	Lami- vudine (3TC)	Stavu- dine (d4T)	Téno- fovir (TDF)	Zido- vudine (ZDV)	Dela- virdine (DLV)	Éfavi- renz (EFV)	Étra- virine (ETV)	Névi- rapine (NVP)
Abacavir (ABC)				NS		NS	NS				
Didanosine (ddI)					♦ ¹	↑ 48- 60 % ddI Δ ²	NS			NS	
Emtri- citabine (FTC)				Ø			NS				
Lamivudine (3TC)									NS		
Stavudine (d4T)							Ø				
Ténofovir (TDF)									NS	NS	
Zidovudine (ZDV)											
Delavirdine (DLV)									Ø	Ø	Ø
Éfavirenz (EFV)										Ø	Ø
Étravirine (ETV)											Ø

REMARQUES

1. Toxicité additive : neuropathie périphérique, acidose lactique, pancréatite. Cette combinaison est contre-indiquée chez la femme enceinte.
2. En association avec le ténofovir, la dose de didanosine doit être réduite. Patient de plus de 60 kg : 250 mg par jour; patient de moins de 60 kg : 200 mg par jour. Dans le cas d'une clairance de la créatinine < 60 ml/min, la dose de didanosine doit être réduite davantage (consulter la monographie). Le ténofovir et la didanosine entérosoluble peuvent être pris ensemble avec de la nourriture. Cette combinaison d'INTI doit être utilisée avec prudence car elle a donné lieu à des échecs thérapeutiques.

Tableau 10. Interactions des IP avec les IP, les INTI et les INNTI

	Atazanavir (ATV)	Darunavir (DRV/r)*	Fosamprénavir (FAPV/r)*	Indinavir (IDV)	Lopinavir (LPV/r)*	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV)	Tipranavir (TPV/r)*
Abacavir (ABC)			NS					↓ 35-44 % ABC NS?
Didanosine (ddI)	↔ ¹	↔ ¹				↔ ¹	↔ ¹	↓ 33 % ddI NS? ↔ ¹
Lamivudine (3TC)			NS			NS		NS
Stavudine (d4T)				NS				NS
Ténofovir (TDF)	↑ 24-37 % TDF ↓ 11-25 % ATV ↓ 20-40 % Cmin ATV Δ ²	↑ 22 % TDF NS ³	NS	NS	↑ 32 % TDF ↓ 20-34 % Cmin LPV ρ ⁴	NS	NS	NS
Zidovudine (ZDV)	NS		NS	NS		NS		↓ 33-43 % ZDV NS?
Delavirdine (DLV)	↑ possible ATV et DLV ρ	↑ possible DRV et DLV ρ	↓ 61 % DLV ↑ 117-300 % APV ♦ ρ ⁵	↑ 53 % IDV ↑ 100-300 % Cmin IDV Δ ρ ⁶	↓ 25-30 % DLV ↑ 24 % LPV ↑ 53 % Cmin LPV ♦ ρ ⁷	∅ ⁸	↓ 15-25 % DLV ↑ 400 % SQV ♦ ρ ⁹	∅

	Atazanavir (ATV)	Darunavir (DRV/r)*	Fosamprénavir (FAPV/r)*	Indinavir (IDV)	Lopinavir (LPV/r)*	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV)	Tipranavir (TPV/r)*
Éfavirenz (EFV)	↓ 74 % ATV ↓ 93 % Cmin ATV $\Delta \rho^{10}$	NS	↓ 36 % Cmin APV si DIE $\Delta \rho^{11}$	↓ 31 % IDV $\Delta \rho^{12}$	↓ 25 % LPV ↓ 44 % Cmin LPV $\Delta \rho^{13}$	↓ 65 % Cmin NFV ♦ ρ^{14}	↓ 62 % SQV $\Delta \rho^{15}$	↓ 42 % Cmin TPV (avec RTV 100 mg BID) ρ^{16}
Étravirine (ETV)	↑ 30-50 % ETV ↓ 38-47 % Cmin ATV $\emptyset^{17}$	↓ 30-37 % ETV ↓ 49 % Cmin ETV NS ¹⁸	↑ 69 % APV $\emptyset^{19}$	↑ 51 % ETV ↓ 46 % IDV $\emptyset \rho^{20}$	↑ 17 % ETV ρ^{21}	↓ possible NFV $\emptyset^{22}$	↓ 52 % SQV ♦ ρ^{23}	↓ 76 % ETV $\emptyset^{24}$
Névirapine (NVP)	↓ 41 % Cmin ATV (avec RTV) ↑ 25 % NVP ρ^{25}	↑ 47 % Cmin NVP ρ	NS	↓ 28 % IDV $\Delta \rho^{26}$	↓ 22 % LPV $\Delta \rho^{27}$	↓ 49 % NFV ♦ ρ	↓ 27 % SQV $\Delta \rho^{28}$	↓ 0-20 % NVP NS? ρ^{29}
Atazanavir (ATV)³⁰		↑ 50-52 % Cmin ATV NS ρ^{31}	↓ 22-33 % ATV ↑ 78 % APV ↑ 283 % Cmin APV ρ^{32}	$\emptyset \rho^{33}$	↓ 8-38 % ATV vs ATV/r ↓ 11 % à ↑ 45 % Cmin ATV vs ATV/r ρ^{34}	↑ 57 % Cmin NFV ↑ 124 % Cmin M8-NFV ρ^{35}	↑ 60 % SQV ρ^{36}	↓ 68 % ATV ↓ 81 % Cmin ATV ↑ 20 % TPV $\emptyset$

	Atazanavir (ATV)	Darunavir (DRV/r)*	Fosamprénavir (FAPV/r)*	Indinavir (IDV)	Lopinavir (LPV/r)*	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV)	Tipranavir (TPV/r)*
Darunavir (DRV/r)³⁰				↑ 44 % Cmin DRV ↑ 125 % Cmin IDV ♦ p	↓ 38-41 % DRV Ø ³⁷	p	↓ 26 % DRV ↓ 42 % Cmin DRV ♦ p ³⁸	Ø ³⁹
Fosamprénavir (FAPV/r)³⁰				↑ 18-33 % APV ↓ 35-38 % IDV p ⁴⁰	↓ 0-64 % APV ↓ 38-48 % LPV Δ ♦ p ⁴¹	p	↓ 14 % SQV NS? p ⁴²	↓ 45 % APV Δ ♦ p ⁴³
Indinavir (IDV)³⁰					↑ 247 % Cmin IDV ↓ possible LPV Δ p ⁴⁴	↑ 12-51 % IDV ↑ 27-83 % NFV p ⁴⁵	↑ 400-700 % SQV Ø ⁴⁶	↓ possible IDV ♦ p ⁴⁷
Lopinavir (LPV/r)³⁰						↓ 27 % LPV ↑ 86 % Cmin NFV Δ p ⁴⁸	↑ 530 % SQV p ⁴⁹	↓ 49-55 % LPV Ø ⁵⁰
Nelfinavir (NFV)³⁰							↑ 169-392 % SQV Δ p ⁵¹	↓ possible NFV ♦ p ⁵²
Saquinavir (SQV)³⁰								↓ 70-76 % SQV Ø ⁵³

* Dans toutes les interactions étudiées, le médicament est potentialisé par le ritonavir.

REMARQUES

1. Séparer la prise (didanosine une heure avant ou deux heures après l'IP). La didanosine doit être prise à jeun et l'IP avec de la nourriture.
2. L'atazanavir doit être potentialisé par le ritonavir pour éviter une diminution de son efficacité. Posologie : atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg + ténofovir 300 mg DIE avec nourriture. Surveiller les signes de néphrotoxicité au ténofovir. Un suivi plus étroit de la créatinine est recommandé. Dans le cas des patients expérimentés à la thérapie antirétrovirale, cette dose peut être insuffisante. Le dosage plasmatique de l'atazanavir peut être envisagé.
3. Puisqu'il y a augmentation possible des concentrations de ténofovir, le risque de néphrotoxicité peut être plus élevé. Surveiller les signes de néphrotoxicité au ténofovir. Un suivi plus étroit de la créatinine est recommandé.
4. L'interaction peut mener à des concentrations sous-thérapeutiques de lopinavir chez un patient expérimenté aux IP. Un dosage plasmatique du lopinavir est recommandé chez ces patients. Le risque de néphrotoxicité peut être plus élevé (un cas de syndrome de Fanconi a été rapporté). Surveiller les signes de néphrotoxicité au ténofovir. Un suivi plus étroit de la créatinine est recommandé.
5. La combinaison delavirdine/fosamprénavir devrait être évitée si la delavirdine fait partie du régime thérapeutique pour son effet antiviral. Des concentrations sous-thérapeutiques de delavirdine sont probables et peuvent mener à une résistance croisée aux INNTI. Cette combinaison peut être acceptable si la delavirdine ne fait partie du régime que pour potentialiser les concentrations d'amprénavir.
6. Posologie non établie. Dose conseillée : indinavir 1200 mg + delavirdine 600 mg BID, ou indinavir 600 mg TID + delavirdine 400 mg TID. Surveiller les signes et symptômes de néphrotoxicité. Un dosage plasmatique de l'indinavir et de la delavirdine est recommandé.
7. La combinaison delavirdine avec lopinavir/ritonavir est à éviter puisque l'ajustement posologique nécessaire est inconnu. Augmentation du risque d'hépatotoxicité et d'intolérance gastro-intestinale. Si cette combinaison est prescrite, un dosage plasmatique du lopinavir et de la delavirdine est recommandé.
8. Augmentation de 20 % de l'incidence de neutropénie avec cette combinaison. Combinaison à éviter.
9. Surveiller les transaminases hépatiques, particulièrement au cours des six premières semaines de traitement. Une augmentation des transaminases hépatiques a été constatée chez 13 % des patients. Posologie non établie, consulter un expert du domaine. Un dosage plasmatique du saquinavir et de la delavirdine est recommandé.
10. L'atazanavir doit être potentialisé avec le ritonavir pour éviter une diminution de son efficacité. La posologie recommandée pour les patients naïfs aux antirétroviraux est atazanavir 300 mg DIE + ritonavir 100 mg DIE + éfavirenz 600 mg DIE. Pour les patients expérimentés, les concentrations d'atazanavir peuvent être insuffisantes. Une augmentation de la dose d'atanazavir sera alors nécessaire. Le dosage plasmatique de l'atazanavir est recommandé.

11. Cette association peut être prise aux posologies suivantes :
- éfavirenz 600 mg DIE + fosamprénavir 1400 mg DIE + ritonavir 300 mg DIE;
 - éfavirenz 600 mg DIE + fosamprénavir 700 mg BID + ritonavir 100 mg BID.
12. L'association de l'indinavir non potentialisé et de l'éfavirenz n'est pas recommandée. La posologie habituelle d'indinavir/ritonavir, 800/100 mg BID, peut être insuffisante pour les patients expérimentés. Une augmentation de la dose de ritonavir sera alors nécessaire. Le dosage plasmatique de l'indinavir est recommandé.
13. Pour les patients naïfs aux antirétroviraux, l'association lopinavir/ritonavir peut être utilisée en combinaison avec l'éfavirenz sans ajustement posologique. Pour les patients expérimentés, la dose de lopinavir/ritonavir doit être augmentée à 600/150 mg (trois comprimés) BID si prise concomitante d'éfavirenz 600 mg DIE. La prise unique quotidienne de lopinavir/ritonavir n'est pas recommandée avec l'éfavirenz. Le dosage plasmatique du lopinavir est recommandé pour les patients expérimentés.
14. Cette combinaison doit être utilisée avec précaution. Évaluer les risques et les bénéfices. L'ajustement posologique requis est incertain. Le dosage plasmatique du nelfinavir est recommandé.
15. Le saquinavir doit être potentialisé avec le ritonavir pour éviter une diminution de son efficacité. Dose adéquate non établie, mais si la combinaison devait être utilisée : éfavirenz 600 mg DIE + saquinavir 1000 mg BID + ritonavir 100 mg BID. Le dosage plasmatique du saquinavir est recommandé.
16. La dose adéquate est inconnue. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de tipranavir. Dans une étude, tipranavir/ritonavir 750/200 mg BID avec éfavirenz 600 mg DIE entraînait une surface sous la courbe et une concentration minimale de tipranavir similaires à celles obtenues dans des contrôles historiques. Le dosage plasmatique du tipranavir est recommandé.
17. En combinaison avec atazanavir/ritonavir, la surface sous la courbe de l'étravirine est de 100 % supérieure à celle constatée dans les études de phase III (combinaison avec darunavir/ritonavir). Selon la monographie du fabricant, l'étravirine ne devrait pas être administrée avec atazanavir/ritonavir.
18. Dans les études de phase III, tous les patients recevaient darunavir/ritonavir avec étravirine. L'efficacité et la tolérabilité de cette association ont été jugées adéquates. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.
19. Selon la monographie du fabricant, l'étravirine ne devrait pas être administrée avec le fosamprénavir car cette combinaison entraîne une augmentation des concentrations d'amprénavir. La signification clinique de cette interaction est inconnue.
20. L'association étravirine/indinavir entraîne des concentrations plasmatiques d'étravirine de 130 % supérieures aux concentrations obtenues dans les études de phase III (combinaison avec darunavir/ritonavir). L'étravirine ne devrait pas être prise avec l'indinavir.

21. En combinaison avec lopinavir/ritonavir, la surface sous la courbe de l'étravirine est de 85 % supérieure à celle constatée dans les études de phase III (combinaison avec darunavir/ritonavir). Le fabricant recommande d'utiliser la combinaison étravirine et lopinavir/ritonavir avec prudence. Le dosage plasmatique de l'étravirine est recommandé.
22. L'étravirine ne devrait pas être administrée avec un inhibiteur de la protéase non potentialisé, dont le nelfinavir.
23. Les concentrations de saquinavir peuvent être insuffisantes. L'effet sur les concentrations d'étravirine est incertain. Le saquinavir devrait toujours être potentialisé par le ritonavir. Un dosage plasmatique de saquinavir est recommandé.
24. L'étravirine ne devrait pas être administrée avec tipranavir/ritonavir.
25. La posologie de cette combinaison reste à déterminer. Les patients expérimentés aux antirétroviraux peuvent avoir besoin de doses plus élevées d'atazanavir si résistance aux IP. Un dosage plasmatique de l'atazanavir et de la névirapine est recommandé.
26. L'association de l'indinavir non potentialisé et de la névirapine n'est pas recommandée. La posologie habituelle d'indinavir/ritonavir, 800/100 mg BID, peut être insuffisante pour des patients expérimentés aux antirétroviraux. Une augmentation de la dose de ritonavir peut être nécessaire. Un dosage plasmatique de l'indinavir est recommandé.
27. Il ne semble pas nécessaire d'augmenter la dose de lopinavir/ritonavir pour les patients qui n'ont jamais reçu d'antirétroviraux dans le passé et qui prennent de la névirapine. Toutefois, pour les patients expérimentés, il est recommandé d'augmenter la dose de lopinavir/ritonavir à 600/150 mg (trois comprimés) BID lorsque pris avec névirapine. Le dosage plasmatique du lopinavir est recommandé.
28. Le saquinavir doit être potentialisé pour éviter une diminution de son efficacité. Dose adéquate non établie, mais si la combinaison devait être utilisée : névirapine 200 mg BID + ritonavir 100 mg BID + saquinavir 1000 mg BID. L'administration de névirapine 400 mg DIE semble toucher davantage la pharmacocinétique du saquinavir que la névirapine 200 mg BID. Un dosage plasmatique du saquinavir est recommandé.
29. La signification clinique de cette interaction aux doses usuelles de tipranavir/ritonavir est inconnue. Dose adéquate non établie, mais si la combinaison devait être utilisée : névirapine 200 mg BID + tipranavir 500 mg BID + ritonavir 200 mg BID. Un dosage plasmatique de la névirapine est recommandé.
30. Avec l'utilisation concomitante de deux IP (sauf si faibles doses de ritonavir), le dosage plasmatique des IP est recommandé.
31. Les études cliniques n'ont pas démontré d'augmentation du risque d'hyperbilirubinémie ou d'augmentation des lipases avec cette combinaison. Atazanavir 300 mg DIE peut être administré avec darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID sans ajustement posologique.

32. La combinaison conseillée pour les patients expérimentés est atazanavir 300 mg DIE + fosamprénavir 700 mg BID + ritonavir 100 mg BID. Le dosage plasmatique de l'atazanavir est recommandé.
33. Association à éviter en raison de l'augmentation du risque d'hyperbilirubinémie indirecte (non conjuguée).
34. La signification clinique de cette interaction est inconnue. Dose adéquate non établie, mais si la combinaison devait être utilisée : atazanavir 300 mg DIE + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID. Le dosage plasmatique de l'atazanavir est recommandé.
35. La signification clinique de cette interaction est inconnue.
36. Si cette combinaison devait être utilisée, la dose conseillée est atazanavir 300 mg DIE + saquinavir 1000 mg BID + ritonavir 100 mg BID. La posologie unique quotidienne de saquinavir/ritonavir n'est pas approuvée. Toutefois, selon une étude, des concentrations thérapeutiques sont atteintes avec la posologie atazanavir 300 mg DIE + saquinavir 2000 mg DIE + ritonavir 100 mg DIE. Le dosage plasmatique de l'atazanavir et du saquinavir est recommandé.
37. Diminution des concentrations de darunavir malgré la hausse à darunavir/ritonavir 1200 mg/100 mg BID, et comparativement à darunavir/ritonavir 600 mg /100 mg BID. Combinaison à éviter.
38. Cette combinaison est généralement à éviter. Si utilisée, le dosage plasmatique du darunavir est recommandé. Un patient porteur de mutations conférant de la résistance au darunavir peut avoir besoin d'un ajustement posologique.
39. Cette combinaison n'a pas été étudiée. À éviter.
40. La posologie indinavir/ritonavir 800 mg/100 mg BID + fosamprénavir 700 mg BID est recommandée car elle permet des concentrations thérapeutiques. Le dosage plasmatique de l'indinavir et du fosamprénavir est recommandé.
41. Cette combinaison demande un ajustement posologique pour atteindre des concentrations thérapeutiques de fosamprénavir et lopinavir. Ces augmentations de doses peuvent être associées à plus d'effets indésirables. Pour les patients expérimentés, la combinaison conseillée est fosamprénavir 1400 mg BID + lopinavir/ritonavir 600 mg/150 mg (trois comprimés) BID. Le dosage plasmatique du lopinavir et du fosamprénavir est recommandé.
42. Il est recommandé d'utiliser la posologie usuelle de ces antirétroviraux et de faire le dosage plasmatique du saquinavir.
43. Cette combinaison peut produire des concentrations d'amprénavir insuffisantes pour des patients expérimentés aux antirétroviraux. Si cette combinaison devait être utilisée, la dose conseillée est fosamprénavir 1400 mg BID + tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID. Le dosage plasmatique du fosamprénavir est recommandé.
44. Lorsque l'indinavir est donné à 600 mg BID avec la dose usuelle de lopinavir/ritonavir, les concentrations minimales d'indinavir sont similaires aux concentrations minimales d'indinavir obtenues avec la dose d'indinavir/ritonavir 800 mg/100 mg BID sans lopinavir. Les données sont contradictoires pour le lopinavir. Il est recommandé d'utiliser indinavir 600 mg BID + lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID et de faire le dosage plasmatique du lopinavir et de l'indinavir.

45. La signification clinique de cette interaction est inconnue. Dans une étude réalisée auprès de patients vivant avec le VIH, les paramètres pharmacocinétiques de l'indinavir à une dose d'indinavir 1200 mg BID + nelfinavir 1250 mg BID étaient comparables à ceux de l'indinavir 800 mg TID seul. La dose adéquate de cette combinaison n'est pas établie. Le dosage plasmatique de l'indinavir et du nelfinavir est recommandé.
46. Cette combinaison n'est pas recommandée car une étude a démontré un effet antagoniste *in vitro* et aucune donnée clinique n'est disponible.
47. Diminution possible des concentrations d'indinavir en raison d'une induction enzymatique par tipranavir. Les doses optimales pour cette combinaison n'ont pas été établies. Le dosage plasmatique de l'indinavir et du tipranavir est recommandé.
48. Les concentrations plasmatiques de lopinavir peuvent être insuffisantes pour les patients résistants au lopinavir. La dose de lopinavir/ritonavir peut être augmentée à 600/150 mg (trois comprimés) BID. Une dose 1000 mg BID de nelfinavir peut être suffisante avec la prise de lopinavir/ritonavir. Le dosage plasmatique du lopinavir et du nelfinavir est recommandé.
49. Cette augmentation des concentrations de saquinavir est comparée à saquinavir sans ritonavir. Lorsque saquinavir 1000 mg BID + lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID est comparé à saquinavir/ritonavir 1000/100 mg BID, il n'y a pas de changement significatif des concentrations de lopinavir et de saquinavir. Les doses usuelles sont recommandées, soit saquinavir 1000 mg BID + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID.
50. Selon les monographies de Kaletra^{MD} et Aptivus^{MD}, cette combinaison n'est pas recommandée. Si utilisée, le dosage plasmatique du lopinavir est conseillé.
51. Une étude clinique de phase II sur 48 semaines a démontré l'efficacité virologique de nelfinavir 1250 mg BID + saquinavir 1000 mg BID sans ritonavir. Le dosage plasmatique du nelfinavir et du saquinavir est recommandé.
52. Diminution possible des concentrations de nelfinavir en raison d'une induction enzymatique par tipranavir. Évaluer les risques et les bénéfices. Les doses optimales pour cette combinaison n'ont pas été établies. Le dosage plasmatique du nelfinavir est recommandé.
53. Selon les monographies d'Invirase^{MD} et d'Aptivus^{MD}, cette combinaison ne devrait pas être prescrite. Si elle est utilisée, le dosage plasmatique du saquinavir est recommandé.

Tableau 11. Interactions des inhibiteurs d'entrée et d'intégrase avec les autres antirétroviraux

	Enfuvirtide (ENF)	Maraviroc (MVC)	Raltégravir (RAL)
Abacavir (ABC)			
Didanosine (ddl)			
Emtricitabine (FTC)		NS	
Lamivudine (3TC)		NS	NS
Stavudine (d4T)			
Ténofovir (TDF)		NS	↑ 49 % RAL NS ¹
Zidovudine (ZDV)		NS	
Delavirdine (DLV)		↑ possible MVC Δp^2	
Éfavirenz (EFV)	NS ³	↓ 42-51 % MVC Δp^4	↓ 36 % RAL NS ⁵
Étravirine (ETV)	NS	↓ 53 % MVC Δp^4	NS
Névirapine (NVP)	NS ³	NS ⁶	NS ⁷
Atazanavir (ATV)		↑ 257-388 % MVC (ATV vs ATV/r) Δp^2	↑ 41-72 % RAL (ATV/r vs ATV) NS ⁸
Darunavir (DRV/r)		↑ 305 % MVC Δp^2	NS?

	Enfuvirtide (ENF)	Maraviroc (MVC)	Raltégravir (RAL)
Fosamprenavir (FAPV/r)	NS ³	↓ 66 % MVC Δp^9	
Indinavir (IDV)		↑ possible MVC Δp^2	↑ possible RAL NS? ¹⁰
Lopinavir (LPV/r)	NS	↑ 165-295 % MVC Δp^2	NS
Nelfinavir (NFV)	NS 3	↑ possible MVC Δp^2	↓ possible RAL NS? ¹¹
Saquinavir (SQV/r)	NS	↑ 730-877 % MVC Δp^2	
Tipranavir (TPV/r)	↑ 0-50 % TPV NS? ¹²	NS ⁶	↓ 24 % RAL NS ¹³
Enfuvirtide (ENF)			
Maraviroc (MVC)			NS?

REMARQUES

1. Le mécanisme de cette interaction est inconnu. Dans une étude, on a constaté une élévation des concentrations de raltégravir en présence de ténofovir, sans que ce soit associé à une augmentation des effets indésirables.
2. Selon la monographie de Celsentri^{MD}, la dose de maraviroc recommandée en présence d'un inhibiteur des CYP3A4 ou de la glycoprotéine-p (avec ou sans inducteur des CYP3A4) est 150 mg BID. Le dosage plasmatique du maraviroc est conseillé.
3. L'enfuvirtide est liée à 92 % aux protéines plasmatiques. Selon la monographie de Fuzeon^{MD}, l'éfavirenz, la névirapine, l'amprénavir et le nelfinavir ne déplacent pas l'enfuvirtide de ses liaisons aux protéines plasmatiques. L'enfuvirtide ne déplace pas l'éfavirenz et l'amprénavir de leurs liaisons aux protéines plasmatiques. Dans une étude *in vivo*, l'enfuvirtide s'est révélée sans effet sur la voie métabolique des CYP3A4, des CYP2D6 et de la N-acétyltransférase.
4. Selon la monographie de Celsentri^{MD}, la dose de maraviroc recommandée en présence d'un inducteur des CYP3A4 ou de la glycoprotéine-p (en l'absence d'IP

- ou d'inhibiteur des CYP3A4) est 600 mg BID. Le dosage plasmatique du maraviroc est conseillé.
5. La signification clinique de cette interaction est inconnue. Selon la monographie d'Isentress^{MD}, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Néanmoins, utiliser cette combinaison avec précaution.
 6. Selon la monographie de Celsentri^{MD}, la dose de maraviroc recommandée en présence de névirapine ou tipranavir/ritonavir est 300 mg BID.
 7. Selon la monographie d'Isentress^{MD}, les inducteurs modérés de l'UGT1A1, tels que la névirapine, peuvent être pris avec le raltégravir sans ajustement posologique.
 8. L'atazanavir est un inhibiteur de l'UGT1A1, alors que le ritonavir est un inducteur de l'UGT1A1. Malgré l'augmentation des concentrations de raltégravir, la combinaison avec atazanavir 400 mg DIE ou atazanavir/ritonavir 300/100 mg DIE était bien tolérée dans les études menées par le fabricant. Selon la monographie, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
 9. Il est recommandé d'augmenter la dose de maraviroc à 600 mg BID avec la prise de fosamprénavir/ritonavir 700/100 mg BID. Toutefois, avec la prise de fosamprénavir/ritonavir 1400/200 mg DIE, l'interaction est non significative, et la dose de maraviroc conseillée est alors 300 mg BID. Le dosage plasmatique du maraviroc est conseillé.
 10. L'indinavir est un puissant inhibiteur de l'UGT1A1 et peut augmenter les concentrations plasmatiques de raltégravir. La signification clinique de cette interaction est inconnue.
 11. Le nelfinavir est un inducteur des UGT. Cette combinaison médicamenteuse n'a pas été étudiée. La signification clinique de cette interaction potentielle est inconnue.
 12. Les données relatives à l'interaction entre l'enfuvirtide et le tipranavir/ritonavir sont contradictoires. Le mécanisme et la signification clinique de cette interaction sont incertains.
 13. Dans les études cliniques, cette diminution des concentrations de raltégravir n'est pas associée à une diminution de l'efficacité.

Tableau 12. Interactions des INTI avec d'autres médicaments

	Abacavir (ABC)	Didanosine (ddI)	Emtricitabine (FTC) ou lamivudine (3TC)	Stavudine (d4T)	Ténofovir (TDF)	Zidovudine (ZDV)
Acide valproïque						↑ 80 % ZDV ♦ ¹
Alcool	↑ 41 % ABC NS	↑ risque de pancréatite ♦		↑ risque de pancréatite ♦		
Allopurinol		↑ 122 % ddI Δ ²				
Atovaquone						↑ 31 % ZDV NS? ¹
Clarithromycine						↓ 0-25 % ZDV NS? ³
Doxorubicine				♦ ⁴		♦ ⁴
Fluconazole						↑ 74 % ZDV ♦ ⁵
Ganciclovir Valganciclovir		↑ 50-111 % ddl Δ ♦ ⁶			↑ possible de néphrotoxicité ♦ ⁷	↑ toxicité hématologique ♦ ⁸
Médicaments hématotoxiques						↑ toxicité hématologique ♦ ⁸
Médicaments néphrotoxiques					↑ risque de néphrotoxicité ♦ ⁷	
Médicaments pouvant provoquer des neuropathies périphériques		↑ risque de neuropathie périphérique ♦ ⁹		↑ risque de neuropathie périphérique ♦ ⁹		

	Abacavir (ABC)	Didanosine (ddI)	Emtricitabine (FTC) ou lamivudine (3TC)	Stavudine (d4T)	Ténofovir (TDF)	Zidovudine (ZDV)
Médicaments pouvant provoquer une pancréatite		↑ risque de pancréatite ♦ ¹⁰	↑ risque de pancréatite ♦ ¹⁰	↑ risque de pancréatite ♦ ¹⁰		
Méthadone		↓ 0-57 % ddI ↓ 59 % méthadone NS? ♦ ¹¹		↓ 25 % stavudine NS	NS	↑ 29-43 % ZDV ♦ ¹²
Probénécide					↑ possible néphrotoxicité	↑ 80 % ZDV ♦ ¹
Ribavirine	♦ ¹³	↑ toxicité mitochondriale Ø ¹⁴	NS? ♦ ¹⁵	NS? ♦ ¹⁵		↑ toxicité hématologique NS? ♦ ^{1,15}
Rifabutine		NS				NS
Rifampicine					NS	↓ 47 % ZDV ♦ Δ ¹⁶

REMARQUES

1. Surveiller les signes et symptômes de toxicité hématologique de la zidovudine.
2. Signification clinique inconnue. Surveiller les signes et symptômes de toxicité de la didanosine. Une diminution de 50 % de la dose peut être nécessaire.
3. Signification clinique inconnue. Aucun ajustement de dose n'est recommandé. Surveiller l'efficacité clinique de la zidovudine.
4. Selon des études *in vitro*, la doxorubicine pourrait inhiber l'activation de la stavudine et de la zidovudine. Surveiller l'efficacité clinique de la stavudine et de la zidovudine. Augmentation possible du risque d'hématotoxicité. Surveiller les signes et symptômes de toxicité hématologique.
5. Interaction constatée surtout avec des doses de fluconazole de plus de 400 mg DIE. Surveiller les signes et symptômes de toxicité hématologique.
6. Une diminution de 50 % de la dose de didanosine peut s'avérer nécessaire. Paradoxalement, des cas de diminution des CD4 ont été rapportés avec cette combinaison. Évaluer les risques et les bénéfices. Envisager une solution de rechange. Si la combinaison est maintenue, surveiller étroitement les signes et

- symptômes de toxicité mitochondriale (neuropathies périphériques, pancréatite, hyperlactatémie, acidose lactique) et la numération des CD4.
7. Augmentation du risque de néphrotoxicité avec la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens, acyclovir et valacyclovir à dose élevée, adéfovir, aminosides, amphotéricine B, cidofovir, cisplatine, foscarnet, ganciclovir, valganciclovir, indinavir, interleukine II, pentamidine IV). Surveiller étroitement la fonction rénale.
 8. Augmentation du risque de toxicité hématologique avec la prise concomitante de médicaments hématotoxiques (dapsons, antinéoplasiques, sulfaméthoxazole/triméthoprim, ganciclovir, valganciclovir, linézolide, peginterféron alfa, ribavirine, primaquine, pyriméthamine, rifabutine, zidovudine). Éviter si possible ou surveiller étroitement la formule sanguine complète. Dans certains cas, une solution de rechange peut s'avérer nécessaire.
 9. Augmentation du risque de neuropathies périphériques avec la prise concomitante de médicaments ou en présence de conditions médicales causant également des neuropathies périphériques (diabète, alcool, déficience en vitamines B, stavudine, didanosine, isoniazide, primidone, sulfaméthoxazole/triméthoprim, nitrofurantoïne, thalidomide, cisplatine, éthionamide, vinblastine, vincristine, éthambutol, phénytoïne). Surveiller étroitement la présence de neuropathies périphériques et envisager une solution de rechange. La diminution de la dose de didanosine et de stavudine peut être nécessaire.
 10. Augmentation du risque de pancréatite avec la prise concomitante de médicaments ou de substances causant des pancréatites (alcool, hypertriglycémie, tabac, pentamidine IV, didanosine, lamivudine, stavudine, ribavirine hydroxyurée, acide valproïque, sulfaméthoxazole/triméthoprim, isotrétinoïne). Surveiller les taux d'amylase et de lipase régulièrement.
 11. Les études ne démontrent aucun signe ni symptôme de sevrage. Signification clinique inconnue. Surveiller la présence de signes et symptômes de sevrage dix à quatorze jours après l'introduction de la didanosine.
 12. Une augmentation de 43 % de la surface sous la courbe de la zidovudine (ZDV) est constatée avec l'utilisation épisodique de la méthadone, et de 29 % avec l'utilisation régulière de la méthadone. Surveiller les signes et symptômes de toxicité hématologique de la ZDV.
 13. Dans une étude, l'utilisation concomitante d'abacavir et de peginterféron/ribavirine était associée à une augmentation du risque de non-réponse au traitement de l'hépatite C (VHC). Signification clinique inconnue. Le lien de causalité entre l'abacavir et la diminution de l'efficacité anti-VHC n'est pas clairement établi. Surveiller étroitement la réponse virologique contre le VHC.
 14. Augmentation du risque de toxicité mitochondriale (acidose lactique pouvant être fatale, hyperlactatémie, neuropathie périphérique, pancréatite, stéatose hépatique). Éviter cette combinaison si possible.
 15. Selon des études *in vitro*, la ribavirine pourrait inhiber l'activation de la lamivudine, de la stavudine et de la zidovudine. Signification clinique inconnue.
 16. Signification clinique inconnue. Surveiller étroitement la réponse virologique contre le VIH. Peut nécessiter une augmentation de la dose de zidovudine.

Tableau 13. Interactions des INNTI avec d'autres médicaments

	Delavirdine (DLV)	Éfavirenz (EFV)	Étravirine (ETV)	Névirapine (NVP)
Analgésiques¹ Buprénorphine Fentanyl Méthadone	↑ possible buprénorphine ↑ possible fentanyl ³ ↑ 30 % méthadone Δ ⁴	↓ 50 % buprénorphine ² ↓ possible fentanyl ↓ 60 % méthadone Δ ⁵	↓ possible buprénorphine ↓ possible fentanyl NS avec méthadone	↓ possible buprénorphine ↓ possible fentanyl ↓ 40 % méthadone Δ ⁵
Antiacides, anti-H2 et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	↓ 48 % DLV avec antiacides ↔ ♦ ⁶ ↓ possible DLV avec anti-H2 ↔ ♦ ⁶ ↓ possible DLV avec IPP Ø		NS avec anti-H2 ↑ 41 % avec oméprazole ⁷	
Antiarythmiques	↑ possible antiarythmiques ♦ ⁸	↓ possible antiarythmiques ♦ ⁸	↓ possible antiarythmiques ♦ ⁸	↓ possible antiarythmiques ♦ ⁸

	Delavirdine (DLV)	Éfavirenz (EFV)	Étravirine (ETV)	Névirapine (NVP)
Anticonvulsivants <u>Inducteurs du CPY3A4</u> Carbamazépine Felbamate Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone <u>Autres</u> Acide valproïque Clobazam Clonazépam Éthosuximide Lamotrigine	Inducteurs du CPY3A4 : ↓ possible DLV ↑ possible carbamazépine, felbamate clobazam, clonazépam, éthosuximide ♦ ρ^9	Inducteurs du CPY3A4 : ↓ possible EFV ↑ possible phénobarbital, phénytoïne ↓ possible carbamazépine, felbamate, clobazam, clonazépam, éthosuximide ♦ ρ^9 clobazam, clonazépam, éthosuximide ♦ ρ^9	Inducteurs du CPY3A4 : ↓ possible ETV ↓ possible carbamazépine, felbamate, clobazam, clonazépam, éthosuximide ♦ ρ^9	Inducteurs du CPY3A4 : ↓ possible NVP ↓ possible carbamazépine, felbamate, clobazam, clonazépam, éthosuximide ♦ ρ^9
Antidépresseurs	↑ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 Δ^{10}	↓ ou ↑ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 ↓ 55 % bupropion ↓ 39 % sertraline Δ^{10}	↓ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 Δ^{10}	↓ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 ↑ possible bupropion Δ^{10}

	Delavirdine (DLV)	Éfavirenz (EFV)	Étravirine (ETV)	Névirapine (NVP)
Antifongiques¹¹ Anidulafungine Caspofongine Fluconazole Itraconazole Kétoconazole Micafungine Posaconazole Voriconazole	↑ possible DLV avec itraconazole ↑ 50 % Cmin DLV avec kétoconazole ♦ ↑ possible micafungine ↑ possible DLV avec posaconazole ↑ possible posaconazole ↑ possible DLV avec voriconazole ↑ possible voriconazole	↓ 20-40 % caspofongine Δ^{12} NS avec fluconazole ↓ 39 % itraconazole ♦ ↓ possible kétoconazole ♦ ↓ possible micafungine ↑ possible EFV avec posaconazole ↓ 50 % posaconazole ♦ ↑ 44 % EFV avec voriconazole ↓ 77 % voriconazole Δp^{13}	↓ possible caspofongine ↑ possible ETV avec fluconazole ♦ ↑ possible ETV avec itraconazole ↓ possible itraconazole ♦ ↓ possible kétoconazole ♦ ↓ possible micafungine ↑ possible ETV avec posaconazole ↓ possible posaconazole ↑ possible ETV avec voriconazole ↑ possible voriconazole	↓ 20-40 % caspofongine Δ^{12} ↑ 95-110 % NVP avec fluconazole p ♦ ↓ 61 % itraconazole ♦ ↓ 72 % kétoconazole ♦ ↓ possible micafungine ↑ possible NVP avec posaconazole ↓ possible posaconazole ↑ possible NVP avec voriconazole ↓ possible voriconazole
Benzodiazépines (BZD) et somnifères	↑ possible BZD midazolam et triazolam $\emptyset^{14}$	↓ possible BZD ↑ possible diazépam ¹⁴	↓ possible BZD ↑ possible diazépam ¹⁴	↓ possible BZD ¹⁴
Bêta-bloquants				

	Delavirdine (DLV)	Éfavirenz (EFV)	Étravirine (ETV)	Névirapine (NVP)
Bloqueurs des canaux calciques (BCC) Amlodipine Diltiazem Félodipine Isradipine Nicardipine Nifédipine Nimodipine Nisoldipine Vérapamil	↑ possible BCC Δ ¹⁵	↓ 69 % diltiazem ↓ possible des autres BCC Δ	↓ possible BCC Δ	↓ possible BCC Δ
Clopidogrel	↓ possible du métabolite actif du clopidogrel ♦ ¹⁶	↑ possible du métabolite actif du clopidogrel NS ?	↑ possible du métabolite actif du clopidogrel NS ?	↑ possible du métabolite actif du clopidogrel NS ?
Contraceptifs oraux		↑ 37 % éthinyloestradiol	↑ 22 % éthinyloestradiol	↓ 19-29 % éthinyloestradiol ↓ 18 % noréthindrone ♦ ¹⁷
Corticostéroïdes	↑ possible corticostéroïdes ↓ possible DLV	↓ possible corticostéroïdes ↓ possible EFV	↓ possible corticostéroïdes ↓ possible ETV	↓ possible corticostéroïdes ↓ possible NVP
Dérivés de l'ergotamine	↑ possible dérivés de l'ergotamine ⊘ ^{18, 19}	↓ ou ↑ possible dérivés de l'ergotamine ⊘ ^{18, 19}	↓ possible dérivés de l'ergotamine ♦ ¹⁹	↓ possible dérivés de l'ergotamine ♦ ¹⁹

	Delavirdine (DLV)	Éfavirenz (EFV)	Étravirine (ETV)	Névirapine (NVP)
Hypolipidémiants	↑ possible inhibiteur HMGC _o -A-réductase Ø ou Δ ²⁰	↓ 43 % atorvastatine ↓ 58 % simvastatine ↓ 44 % pravastatine ↑ possible fluvastatine Δ ²¹	↓ possible inhibiteur HMGC _o -A-réductase ↑ possible fluvastatine Δ ²¹	↓ possible inhibiteur HMGC _o -A-réductase Δ ²¹
Immunosuppresseurs Cyclosporine Mofétilmycophénolate Sirolimus Tacrolimus	↑ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ♦ ²² ↑ possible DLV avec cyclosporine NS? ρ	↓ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ♦ ²² ↑ possible EFV avec cyclosporine NS? ρ	↓ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ♦ ²² ↑ possible ETV avec cyclosporine NS? ρ	↓ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ♦ ²² ↑ possible NVP avec cyclosporine NS? ρ
Inhibiteurs de phosphodiesterase 5 (IPDE5) Tadalafil Sildénafil Vardénafil	↑ possible IPDE5 Δ ²³	↓ possible IPDE5 Δ ²⁴	↓ 45 % sildénafil ↓ possible des autres IPDE5 Δ ²⁴	↓ possible IPDE5 Δ ²⁴

	Delavirdine (DLV)	Éfavirenz (EFV)	Étravirine (ETV)	Névirapine (NVP)
Macrolides et kétolides	↑ 44 % DLV avec clarithromycine ↑ possible DLV avec téliithromycine ↑ 100 % clarithromycine ↓ 75 % 14-OH-clarithromycine ♦ ²⁵	↑ possible EFV avec téliithromycin ↓ 39 % clarithromycine ↑ 34 % 14-OH clarithromycine ♦ ²⁶	↑ possible ETV avec clarithromycine et téliithromycine ↓ possible clarithromycine ↑ possible 14-OH-clarithromycine ♦ ²⁶	↑ 26 % NVP avec clarithromycine ↑ possible NVP avec téliithromycine ↓ 29 % clarithromycine ↑ 27 % 14-OH-clarithromycine ♦ ²⁶
Neuroleptiques	↑ possible quétiapine Ø avec pimozide ²⁷	↓ possible quétiapine Ø avec pimozide ²⁷	↓ possible quétiapine ²⁷	↓ possible quétiapine ²⁷
Rifabutine	↑ 230 % rifabutine ↓ 82 % DLV Ø	↓ 38 % rifabutine Δ ²⁸	↓ 37 % ETV Ø ²⁹	NS
Rifampicine	↓ 97 % DLV Ø	↓ 26 % EFV Δ p ³⁰	↓ possible étravirine Ø	↓ 20-58 % NVP Ø
Rosiglitazone		NS		NS
Warfarine	↑ possible warfarine ³¹	↑ ou ↓ possible warfarine ³¹	↑ possible warfarine ³¹	↓ possible warfarine ³¹

REMARQUES

1. Aucune interaction n'est soupçonnée entre les INNTI et la morphine, l'hydromorphone, la codéine, le tramadol, l'acétaminophène et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
2. Malgré la diminution de la concentration plasmatique de buprénorphine, dans une étude, aucun symptôme de sevrage n'a été constaté.
3. Risque de sédation excessive, diminution de la vigilance, dépression respiratoire prolongée ou récurrente. Choisir une solution de rechange et ajuster la dose selon la tolérance. S'il s'agit d'une nouvelle association, commencer avec la plus petite dose possible et augmenter selon la tolérance. Un décès a été rapporté à la suite de l'utilisation d'un IP (lopinavir/ritonavir) avec du fentanyl.
4. La delavirdine peut augmenter la surface sous la courbe de la méthadone. Surveiller les signes de surdosage et ajuster la dose de méthadone au besoin.

5. Surveiller les signes de sevrage aux opiacés dix à quatorze jours après l'introduction de l'antirétroviral et ajuster la dose de méthadone au besoin. Si une augmentation de dose est requise, il est conseillé d'augmenter la dose par palier de 10 mg aux 48-72 heures.
6. En diminuant l'acidité gastrique, ces agents peuvent diminuer l'absorption de la delavirdine. Administrer la DLV deux heures avant les antiacides (Maalox^{MD}, Tums^{MD}). Les anti-H2 (cimétidine, famotidine, nizatidine, ranitidine) devraient être pris deux heures après et dix heures avant la dose de DLV. Éviter les IPP (lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole).
7. L'interaction oméprazole et étravirine n'est probablement pas significative, mais pourrait le devenir s'il y a prise concomitante d'un autre médicament susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques d'étravirine. Utiliser avec prudence.
8. Les INNTI peuvent augmenter ou réduire l'effet des antiarythmiques substrats du CYP3A4 (disopyramide, flécaïnide, amiodarone, quinidine, propafénone, mexilétine et lidocaïne). Surveiller l'efficacité clinique des antiarythmiques avec l'éfavirenz, la névirapine et l'étravirine, et leur toxicité avec la delavirdine.
9. Avec la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, le felbamate, la primidone et l'oxcarbazépine, il y a risque de diminution de la surface sous la courbe des INNTI et risque de diminution de l'efficacité. Les solutions de rechange sont l'acide valproïque, le clobazam, la gabapentine, la lamotrigine, le lévétiracétam, la prégabaline, le topiramate et la vigabatrine. Dans certains cas, les concentrations plasmatiques des anticonvulsivants peuvent également être modifiées. Le dosage plasmatique et le suivi de l'efficacité et de l'innocuité des anticonvulsivants et des INNTI sont recommandés.
10. Antidépresseurs métabolisés par le CYP3A4 : amitriptyline, clomipramine, imipramine, nortriptyline, sertraline, trazodone, venlafaxine. Il est recommandé de commencer avec des doses plus faibles d'antidépresseurs, d'augmenter graduellement et d'ajuster selon la réponse du patient et l'apparition d'effets indésirables. Le citalopram, l'escitalopram et la mirtazapine provoqueraient moins cette interaction en raison de voies métaboliques multiples.
11. L'éfavirenz, la névirapine et l'étravirine peuvent diminuer les concentrations plasmatiques et l'efficacité des antifongiques métabolisés par le CYP3A4 : itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, micafungine; tandis que la delavirdine peut augmenter les concentrations plasmatiques des ces antifongiques. Les solutions de rechange conseillées sont fluconazole, amphotéricine B (désoxycholate ou formulations lipidiques), anidulafungine et caspofongine. L'itraconazole et le kétoconazole sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des INNTI. Utiliser avec prudence et suivre étroitement la fonction hépatique.
12. L'utilisation d'une dose quotidienne de 70 mg de caspofongine est conseillée.
13. Augmenter la dose de voriconazole à 400 mg BID. Faire le dosage plasmatique de l'éfavirenz et diminuer la dose d'éfavirenz à 300 mg DIE au besoin.
14. Un changement de la dose peut être nécessaire pour l'alprazolam, le chlórdiazépoxide, le clonazépam, le clorazépate, le diazépam, l'estazolam, le flurazépam, la buspirone, la zopiclone, et le trazodone. Il est possible de recourir à une solution de rechange (benzodiazépines glucuronidées : lorazépam,

- oxazépam, témazépam) qui ne demande pas de modification de la dose. Une dose unique de midazolam peut convenir dans le contexte d'une procédure médicale.
15. Surveiller la tension artérielle et l'ECG afin de déceler des signes d'hypotension, de bradycardie et de bloc AV. L'interaction peut exiger une diminution de la dose des bloqueurs des canaux calciques.
 16. L'efficacité du clopidogrel peut se trouver diminuée avec la prise de delavirdine. Si possible, éviter l'utilisation du clopidogrel ou utiliser avec prudence. Surveiller pour la présence de signes et symptômes d'échec au traitement. Une augmentation de la dose de clopidogrel peut être nécessaire.
 17. Diminution possible de l'efficacité des contraceptifs oraux. Une protection supplémentaire est requise. Le dépo-médroxyprogestérone (Dépo-Provera^{MD}) peut constituer une solution de rechange.
 18. Les dérivés de l'ergot (ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, méthylergonovine) sont contre-indiqués avec la delavirdine et l'éfavirenz en raison du risque de vasoconstriction prolongée.
 19. Les solutions de rechange sont le sumatriptan, le rizatriptan ou le zolmitriptan. Le naratriptan est métabolisé par le CYP3A4. Une surveillance s'impose s'il est associé à un INNTI.
 20. La lovastatine et la simvastatine ne sont pas recommandées avec la delavirdine. Un cas de rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë a été associé à l'utilisation de delavirdine avec une dose de 20 mg d'atorvastatine. La dose initiale d'atorvastatine recommandée est 10 mg DIE. Cette dose peut être augmentée par la suite selon l'efficacité et l'innocuité.
 21. Des doses plus élevées d'hypolipidémiants, avec une surveillance accrue des toxicités, peuvent être nécessaires pour atteindre les objectifs thérapeutiques.
 22. Surveiller étroitement les concentrations plasmatiques des immunosuppresseurs ainsi que leur efficacité et leur innocuité et ajuster la posologie au besoin.
 23. Il est recommandé de commencer avec les doses les plus faibles d'IPDE5 et d'ajuster selon la réponse. Surveiller étroitement, pour les toxicités des IPDE5 : étourdissements, effets gastro-intestinaux, céphalées, rougeurs, congestion nasale, changement de la vision, hypotension, syncope et priapisme. Les doses recommandées sont sildénafil 25 mg Q48h, tadalafil 10 mg Q72h ou 5 mg DIE, et vardénafil 2,5 mg Q72h.
 24. Utiliser les doses usuelles d'IPDE5. Il est possible que l'effet soit moindre ou d'une durée plus courte et que le patient ait besoin de doses plus élevées.
 25. La delavirdine diminue le métabolite actif 14-OH-clarithromycine, ce qui réduit l'activité contre les bactéries à Gram négatif telles que *H. influenzae* et *H. pylori*. Pour couvrir les Gram négatifs, l'azithromycine est conseillée comme solution de rechange. Pour les autres infections (*Mycobacterium avium complexe*), la dose de clarithromycine devrait être ajustée s'il y a présence d'insuffisance rénale.
 26. La portée clinique des changements constatés avec la clarithromycine et la 14-OH clarithromycine est inconnue. Cependant, il est possible que l'efficacité de la clarithromycine contre *Mycobacterium avium complexe* s'en trouve réduite. Il est conseillé de choisir une solution de rechange telle que l'azithromycine.

L'efficacité de la clarithromycine contre les infections bactériennes à Gram négatif ne devrait pas être altérée.

27. Le pimozide est contre-indiqué avec l'éfavirenz et la delavirdine en raison du risque de prolongation de l'intervalle QT.
28. Augmenter la dose de rifabutine à 450 mg DIE. Cette recommandation s'applique seulement aux régimes thérapeutiques qui ne comprennent aucun IP.
29. L'utilisation concomitante d'étravirine et de rifabutine est à éviter s'il y a prise d'un autre inducteur du métabolisme de l'étravirine tel que le darunavir, le saquinavir et le tipranavir.
30. En général, il est recommandé de commencer l'éfavirenz à 800 mg DIE et de faire un dosage plasmatique de l'éfavirenz après trois semaines. Un ajustement posologique à la baisse peut être nécessaire si la concentration d'éfavirenz est supérieure à 4 mg/L. Pour les patients de petits poids (< 60 kg), une dose de 600 mg DIE peut être suffisante.
31. Après introduction d'un INNTI, suivre étroitement le rapport normalisé international (RNI) et les signes et symptômes d'efficacité et d'innocuité de la warfarine. Ajuster la dose de warfarine au besoin.

Tableau 14. Interactions des IP avec d'autres médicaments

	Atazanavir (ATV et ATV/r)	Darunavir (DRV/r)	Fosamprenavir (FPV/r)	Indinavir (IDV/r)	Lopinavir (LPV/r)
Analgésiques¹ Buprénorphine Codéine Fentanyl Hydromorphone Oxycodone Mépidine Méthadone Morphine Tramadol	↑ 67 % buprénorphine ² ATV/r : ↓ métabolite actif codéine et tramadol ³ ↑ possible fentanyl ♦ ⁴ ATV/r : ↓ possible morphine et hydromorphone ATV/r : ↑ possible oxycodone ATV/r : ↑ métabolite neurotoxique de la mépidine ♦ ⁵ ATV et ATV/r : NS avec méthadone	↑ possible buprénorphine ² ↓ métabolite actif codéine et tramadol ³ ↑ possible fentanyl ♦ ⁴ ↓ possible morphine et hydromorphone ↑ possible oxycodone ↑ métabolite neurotoxique de la mépidine ♦ ⁵ ↓ 16 % méthadone NS? ⁶	↑ ou ↓ possible buprénorphine ² ↓ métabolite actif codéine et tramadol ³ ↓ ou ↑ possible fentanyl ♦ ⁴ ↓ possible morphine et hydromorphone ↑ possible oxycodone ↑ métabolite neurotoxique de la mépidine ♦ ⁵ ↓ 18 % R-méthadone et ↓ 42 % S-méthadone NS? ⁶	↑ possible buprénorphine ² ↓ métabolite actif codéine et tramadol ³ ↑ possible fentanyl ♦ ⁴ ↓ possible morphine et hydromorphone ↑ possible oxycodone ↑ métabolite neurotoxique de la mépidine ♦ ⁵ ↓ possible méthadone NS? ⁶	↑ 15 % buprénorphine ² ↓ métabolite actif codéine et tramadol ³ ↑ possible fentanyl ♦ ⁴ ↓ possible morphine et hydromorphone ↑ possible oxycodone ↑ métabolite neurotoxique de la mépidine ♦ ⁵ ↓ 26-53 % méthadone Δ ⁶

	Atazanavir (ATV et ATV/r)	Darunavir (DRV/r)	Fosamprenavir (FPV/r)	Indinavir (IDV/r)	Lopinavir (LPV/r)
Antiacides, anti-H2 et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	↓ possible ATV avec antiacides ↔⁷ ATV : ↓ 41 % ATV avec famotidine ↔ ρ⁸ ATV/r : avec famotidine, ↓18 % et ↓ 28 % Cmin ATV vs ATV/r ρ⁹ ATV : ↓ 94 % ATV avec oméprazole 40 mg DIE Ø ATV/r : ↓ 76 % ATV avec oméprazole 40 mg DIE Ø ↓ 30 % ATV avec oméprazole 20 mg DIE ♦ ρ⁹	NS avec ranitidine NS avec oméprazole	NS avec antiacides ↓ 30 % APV avec ranitidine ♦ ρ NS avec ésoméprazole	↓ possible IDV avec antiacides ↔ 7 ↓ possible IDV avec anti-H2 ↔ ρ¹⁰ ↓ 47 % IDV avec oméprazole 40 mg DIE vs IDV sans ritonavir ♦ ρ¹¹	NS avec ranitidine ↓ 8 % LPV avec oméprazole 40 mg DIE NS
Antiarythmiques et digoxine	↑ possible antiarythmiques et digoxine ♦¹²	↑ possible anti-arythmiques et digoxine ♦¹²	↑ possible antiarythmiques et digoxine ♦¹²	↑ possible antiarythmiques et digoxine ♦¹²	↑ possible antiarythmiques et digoxine ♦¹²

	Atazanavir (ATV et ATV/r)	Darunavir (DRV/r)	Fosamprenavir (FPV/r)	Indinavir (IDV/r)	Lopinavir (LPV/r)
Anticonvulsivants	Inducteurs du CYP3A4 :	Inducteurs du CYP3A4 :	Inducteurs du CYP3A4 :	Inducteurs du CYP3A4 :	Inducteurs du CYP3A4 :
<u>Inducteurs du CYP3A4</u>	↓ possible ATV	↓ possible DRV	↓ possible APV	↓ possible IDV	↓ possible LPV
Carbamazépine	↑ possible carbamazépine, felbamate	↑ possible carbamazépine, felbamate	↑ ou ↓ possible carbamazépine, felbamate	↑ possible carbamazépine, felbamate	↑ possible carbamazépine, felbamate
Felbamate					
Oxcarbazépine					
Phénobarbital	↓ possible phénobarbital, phénytoïne	↓ possible phénobarbital, phénytoïne	↓ possible phénobarbital	↓ possible phénobarbital, phénytoïne	↓ possible phénobarbital
Phénytoïne	♦ ρ^{13}	♦ ρ^{13}	↓ 22 % phénytoïne ♦ ρ^{13}	♦ ρ^{13}	♦ ρ^{13}
Primidone					↓ 33 % LPV/r avec phénytoïne
					↓ 31 % phénytoïne
					♦ ρ^{14}
<u>Autres</u>	ATV/r :				↓ possible acide valproïque
Acide valproïque	↓ possible acide valproïque,	↓ possible acide valproïque, lamotrigine	↓ possible acide valproïque, lamotrigine	↓ possible acide valproïque, lamotrigine	↓ 56 % Cmin lamotrigine
Clobazam	↓ 32 % lamotrigine	Δ	Δ	Δ	Δ
Clonazéпам	Δ				
Éthosuximide	↑ possible clobazam, clonazéпам, éthosuximide	↑ possible clobazam, clonazéпам, éthosuximide	↑ ou ↓ possible clobazam, clonazéпам, éthosuximide	↑ possible clobazam, clonazéпам, éthosuximide	↑ possible clobazam, clonazéпам, éthosuximide
Lamotrigine	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ

	Atazanavir (ATV et ATV/r)	Darunavir (DRV/r)	Fosamprénavir (FPV/r)	Indinavir (IDV/r)	Lopinavir (LPV/r)
Antidépresseurs	↑ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 et CYP2D6 Δ¹⁵	↑ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 et CYP2D6 Δ¹⁵ ↓ 39 % paroxétine Δ ↓ 49 % sertraline Δ	↑ ou ↓ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 et CYP2D6 Δ¹⁵ ↓ 55 % paroxétine Δ	↑ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 et CYP2D6 Δ¹⁵	↑ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 et CYP2D6 Δ¹⁵ ↓ 57 % bupropion Δ

	Atazanavir (ATV et ATV/r)	Darunavir (DRV/r)	Fosamprenavir (FPV/r)	Indinavir (IDV/r)	Lopinavir (LPV/r)
Antifongiques¹⁶	ATV/r : NS avec fluconazole			NS avec fluconazole NS IDV avec itraconazole	NS avec fluconazole
Anidulafungine					
Caspofongine					
Fluconazole					
Itraconazole	↑ possible itraconazole ¹⁷	↑ possible DRV avec itraconazole	↑ possible itraconazole ¹⁷	↑ possible itraconazole ¹⁷	↑ 100 % itraconazole ♦ ¹⁷
Kétoconazole		↑ possible itraconazole ¹⁷			
Micafungine		↑ 42 % DRV avec kétoconazole	NS APV avec kétoconazole	↑ 49 % IDV avec kétoconazole	NS LPV avec kétoconazole
Posaconazole	NS ATV avec kétoconazole ↑ possible kétoconazole ¹⁷	↑ 212 % kétoconazole ♦ ¹⁷	↑ 169 % kétoconazole ♦ ¹⁷	↑ 62 % kétoconazole ♦ ¹⁷	↑ 204 % kétoconazole ♦ ¹⁷
Voriconazole	↑ possible micafungine ♦ ¹⁶	↑ possible micafungine ♦ ¹⁶	↑ ou ↓ possible micafungine ♦ ¹⁶	↑ possible micafungine ♦ ¹⁶	↑ possible micafungine ♦ ¹⁶
	↑ possible ATV avec posaconazole	↑ possible DRV avec posaconazole	↑ possible APV avec posaconazole	↑ possible IDV avec posaconazole	↑ possible LPV avec posaconazole
	↑ possible posaconazole ♦ ¹⁶	↑ possible posaconazole ♦ ¹⁶	↑ ou ↓ possible posaconazole ♦ ¹⁶	↑ possible posaconazole ♦ ¹⁶	↑ possible posaconazole ♦ ¹⁶
	↑ possible ATV avec voriconazole	↑ possible DRV avec voriconazole	↑ possible APV avec voriconazole	↑ possible IDV avec voriconazole	↑ possible LPV avec voriconazole
	ATV : ↑ possible voriconazole	↓ possible voriconazole	↓ possible voriconazole	↓ possible voriconazole	↓ possible voriconazole
	ATV/r : ↓ possible voriconazole ♦ Δ ¹⁸	♦ Δ ¹⁸	♦ Δ ¹⁸	♦ Δ ¹⁸	♦ Δ ¹⁸

	Atazanavir (ATV et ATV/r)	Darunavir (DRV/r)	Fosamprenavir (FPV/r)	Indinavir (IDV/r)	Lopinavir (LPV/r)
Benzodiazépines (BZD) et somnifères	↑ possible BZD métabolisées par CYP3A4 ATV/r : ↓ possible BZD conjuguées et métabolisées par CYP2C19 Δ^{19} midazolam et triazolam Ø	↑ possible BZD métabolisées par CYP3A4 ↓ possible BZD conjuguées et métabolisées par CYP2C19 Δ^{19} midazolam et triazolam Ø	↑ ou ↓ possible BZD métabolisées par CYP3A4 ↓ possible BZD conjuguées et métabolisées par CYP2C19 Δ^{19} midazolam et triazolam Ø	↑ possible BZD métabolisées par CYP3A4 ↓ possible BZD conjuguées et métabolisées par CYP2C19 Δ^{19} midazolam et triazolam Ø	↑ possible BZD métabolisées par CYP3A4 ↓ possible BZD conjuguées et métabolisées par CYP2C19 Δ^{19} midazolam et triazolam Ø
Bêta-bloquants	↑ possible bêta-bloquants métabolisés par CYP2D6 Δ^{20}	↑ possible bêta-bloquants métabolisés par CYP2D6 Δ^{20}	↑ possible bêta-bloquants métabolisés par CYP2D6 Δ^{20}	↑ possible bêta-bloquants métabolisés par CYP2D6 Δ^{20}	↑ possible bêta-bloquants métabolisés par CYP2D6 Δ^{20}
Bloqueurs des canaux calciques (BCC) Amlodipine Diltiazem Félodipine Isradipine Nicardipine Nifédipine Nimodipine Nisoldipine Vérapamil	↑ 125 % diltiazem ↑ possible des autres BCC Δ^{21}	↑ possible BCC Δ^{21}	↑ ou ↓ possible BCC Δ^{21}	↑ 90 % amlodipine ↑ 43 % diltiazem ↑ possible des autres BCC Δ^{21}	↑ possible BCC Δ^{21}
Clopidogrel	↓ possible du métabolite actif du clopidogrel $\blacklozenge^{22}$	↓ possible du métabolite actif du clopidogrel $\blacklozenge^{22}$	↓ possible du métabolite actif du clopidogrel $\blacklozenge^{22}$	↓ possible du métabolite actif du clopidogrel $\blacklozenge^{22}$	↓ possible du métabolite actif du clopidogrel $\blacklozenge^{22}$

	Atazanavir (ATV et ATV/r)	Darunavir (DRV/r)	Fosamprenavir (FPV/r)	Indinavir (IDV/r)	Lopinavir (LPV/r)
Contraceptifs oraux	↑ 48 % éthinyloestradiol ↑ 110 % noréthindrone ◆ ²³	↓ 44 % éthinyloestradiol ↓ 14 % noréthindrone ◆ ²⁴	↓ 37 % éthinyloestradiol ↓ 37 % noréthindrone ◆ ^{24,25}	↑ 22 % éthinyloestradiol ↑ 26 % noréthindrone NS	↓ 42 % éthinyloestradiol ↓ 17 % noréthindrone ◆ ²⁴
Corticostéroïdes	↑ possible corticostéroïdes ↓ possible ATV Δ ²⁶	↑ possible corticostéroïdes ↓ possible DRV Δ ²⁶	↑ ou ↓ possible corticostéroïdes ↓ possible APV Δ ²⁶	↑ possible corticostéroïdes ↓ possible IDV Δ ²⁶	↑ possible corticostéroïdes ↓ possible LPV Δ ²⁶
Dérivés de l'ergotamine	↑ dérivés de l'ergotamine Ø ²⁷	↑ dérivés de l'ergotamine Ø ²⁷	↑ dérivés de l'ergotamine Ø ²⁷	↑ dérivés de l'ergotamine Ø ²⁷	↑ dérivés de l'ergotamine Ø ²⁷
Hypolipémiants	↑ possible atorvastatine, pravastatine et rosuvastatine ATV/r possible ↓ fluvastatine Δ ou Ø ²⁸	atorvastatine 10 mg = 40 mg ↑ variable et significative (moyenne 81%, écart 57-679 %) pravastatine ↑ possible rosuvastatine ↓ possible fluvastatine Δ ou Ø ²⁸	↑ 153 % atorvastatine 10 mg ↑ possible pravastatine et rosuvastatine ↓ possible fluvastatine Δ ou Ø ²⁸	↑ possible atorvastatine, pravastatine et rosuvastatine ↓ possible fluvastatine Δ ou Ø ²⁸	↑ 488 % atorvastatine ↑ 33 % pravastatine ↑ 100 % rosuvastatine ↓ possible fluvastatine Δ ou Ø ²⁸

	Atazanavir (ATV et ATV/r)	Darunavir (DRV/r)	Fosamprenavir (FPV/r)	Indinavir (IDV/r)	Lopinavir (LPV/r)
Immunosuppresseurs Cyclosporine Mofétilmycophénolate Sirolimus Tacrolimus	ATV et ATV/r : ↑ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ATV/r : ↓ possible mofétilmycophénolate ♦ ²⁹ ↑ possible ATV avec cyclosporine NS? ρ	↑ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ↓ possible mofétilmycophénolate ♦ ²⁹ ↑ possible DRV avec cyclosporine NS?	↓ ou ↑ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ↓ possible mofétilmycophénolate ♦ ²⁹ ↑ possible APV avec cyclosporine NS? ρ	↑ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ↓ possible mofétilmycophénolate ♦ ²⁹ ↑ possible IDV avec cyclosporine NS? ρ	↑ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ↓ possible mofétilmycophénolate ♦ ²⁹ ↑ possible LPV avec cyclosporine NS? ρ
Inhibiteur phosphodiesterase 5 (IPDE5) Tadalafil Sildénafil Vardénafil	↑ possible IPDE5 Δ ³⁰	↑ 400 % sildénafil ↑ possible autres IPDE5 Δ ³⁰	↑ possible IPDE5 Δ ³⁰	↑ 340 % sildénafil ↑ 1600 % vardénafil ↑ possible autres IPDE5 Δ ³⁰	↑ possible IPDE5 Δ ³⁰
Macrolides et kétolides	↑ 28 % ATV avec clarithromycine ↑ possible ATV avec télithromycine ↑ 94 % clarithromycine ↓ 62 % 14-OH-clarithromycine Δ ³¹	↑ possible DRV avec télithromycine ↑ 57 % clarithromycine Δ ³¹	↑ 18 % APV avec clarithromycine ↑ possible APV avec télithromycine ↓ 35 % 14-OH-clarithromycine NS	↑ 29 % IDV avec clarithromycine ↑ possible IDV avec télithromycine ↑ 53 % clarithromycine ↓ 49 % 14-OH-clarithromycine Δ ³¹	↑ possible LPV avec clarithromycine et télithromycine ↑ possible clarithromycine Δ ³¹

	Atazanavir (ATV et ATV/r)	Darunavir (DRV/r)	Fosamprenavir (FPV/r)	Indinavir (IDV/r)	Lopinavir (LPV/r)
Neuroleptiques	↑ possible quétiapine ATV/r ↑ possible quétiapine et neuroleptiques métabolisés par CYP2D6 Ø avec pimozide Δ^{32}	↑ possible quétiapine et neuroleptiques métabolisés par CYP2D6 Ø avec pimozide Δ^{32}	↑ ou ↓ possible quétiapine ↑ possible neuroleptiques métabolisés par CYP2D6 Ø avec pimozide Δ^{32}	↑ possible quétiapine et neuroleptiques métabolisés par CYP2D6 Ø avec pimozide Δ^{32}	↑ possible quétiapine et neuroleptiques métabolisés par CYP2D6 Ø avec pimozide Δ^{32}
Rifabutine	↑ 110 % rifabutine ↓ 15 % ATV Δ^{33}	↑ possible rifabutine Δ^{33}	↑ 193-204 % rifabutine ↓ 0-15 % APV Δ^{33}	↑ 55-173 % rifabutine ↓ 32 % IDV Δ^{33}	↑ 300 % rifabutine ↑ 17 % LPV Δ^{33}
Rifampicine	↓ 72-90 % ATV Ø	↓ possible DRV Ø	↓ 82 % APV Ø	↓ 89-92 % IDV ↑ 73 % rifampine Ø	↓ 75 % LPV/r Ø
Rosiglitazone	ATV : % ↑ 35 % Rosiglitazone NS				
Warfarine	↑ ou ↓ possible warfarine Δ selon rapport normalisé international	↑ ou ↓ possible warfarine Δ selon rapport normalisé international	↑ ou ↓ possible warfarine Δ selon rapport normalisé international	↑ ou ↓ possible warfarine Δ selon rapport normalisé international	↓ 21 % warfarine Δ selon rapport normalisé international

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/r)	Tipranavir (TPV/r)
Analgésiques narcotiques 1 Buprénorphine Codéine Fentanyl Hydromorphone Oxycodone Mépéridine Méthadone Morphine Tramadol	↑ possible buprénorphine ² ↑ possible fentanyl ◆ ⁴ ↓ possible morphine et hydromorphone ↑ métabolite neurotoxique de la mépéridine ◆ ⁵ ↓ 43 % R-méthadone NS? ⁶	↑ possible buprénorphine ² ↓ métabolite actif codéine et tramadol ³ ↑ possible fentanyl ◆ ⁴ ↓ possible morphine et hydromorphone ↑ possible oxycodone ↑ métabolite neurotoxique de la mépéridine ◆ ⁵ ↓ possible méthadone NS? ⁶	↓ ou ↑ possible buprénorphine ² ↓ métabolite actif codéine et tramadol ³ ↓ ou ↑ possible fentanyl ◆ ⁴ ↓ possible morphine et hydromorphone ↑ possible oxycodone ↑ métabolite neurotoxique de la mépéridine ◆ ⁵ ↓ 48 % R-méthadone Δ ⁶
Antiacides, anti-H2 et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	↓ 36 % NFV avec oméprazole 40 mg DIE Ø	↑ 54-82 % SQV avec oméprazole 40 mg DIE NS?	↓ 25 % TPV avec antiacides ↔ ⁷ NS avec oméprazole
Antiarythmiques et digoxine	↑ possible antiarythmiques et digoxine ◆ ¹²	↑ possible antiarythmiques et digoxine ◆ ¹²	↑ possible antiarythmiques et digoxine ◆ ¹²

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/r)	Tipranavir (TPV/r)
Anticonvulsivants <u>Inducteurs 3A4</u> Carbamazépine Felbamate Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone <u>Autres</u> Acide valproïque Clobazam Clonazépam Éthosuximide Lamotrigine	Inducteurs du CYP3A4 : ↓ possible NFV ↑ possible carbamazépine, felbamate ↓ possible phénobarbital ↓ 29 % phénytoïne ♦ ρ^{13} ↓ possible acide valproïque, lamotrigine Δ ↑ possible clobazam, clonazépam, éthosuximide Δ	Inducteurs du CYP3A4 : ↓ possible SQV ↑ possible carbamazépine, felbamate ↓ possible phénobarbital, phénytoïne ♦ ρ^{13} ↓ possible acide valproïque, lamotrigine Δ ↑ possible clobazam, clonazépam, éthosuximide Δ	Inducteurs du CYP3A4 : ↓ possible TPV ↑ ou ↓ possible carbamazépine, felbamate ↓ possible phénobarbital, phénytoïne ♦ ρ^{13} ↓ possible acide valproïque, lamotrigine Δ ↑ ou ↓ possible clobazam, clonazépam, éthosuximide Δ
Antidépresseurs	↑ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 et du bupropion Δ ¹⁵	↑ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 et CYP2D6 Δ ¹⁵	↑ possible antidépresseurs métabolisés par CYP3A4 et CYP2D6 Δ ¹⁵

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/r)	Tipranavir (TPV/r)
Antifongiques¹⁶		↑ 30 % SQV avec fluconazole 400mg NS ¹⁶	↑ 56 % TPV avec fluconazole p ^{16, 17}
Anidulafungine			
Caspofongine			
Fluconazole	NS ? avec itraconazole	↑ possible itraconazole ♦ ¹⁷	↑ possible itraconazole ♦ ¹⁷
Itraconazole			
Kétoconazole	NS avec kétoconazole	NS avec kétoconazole ↑ 168 % kétoconazole ♦ ¹⁷	↑ possible kétoconazole ♦ ¹⁷
Micafungine			
Posaconazole			
Voriconazole			
	↑ possible micafungine ♦ ¹⁶	↑ possible micafungine ♦ ¹⁶	↑ ou ↓ possible micafungine ♦ ¹⁶
	↑ possible NFV et M8 avec posaconazole	↑ possible SQV avec posaconazole	↑ possible TPV avec posaconazole
	↑ possible posaconazole ♦ ¹⁶	↑ possible posaconazole ♦ ¹⁶	↑ ou ↓ possible posaconazole ♦ ¹⁶
	↑ possible NFV avec voriconazole	↑ possible SQV avec voriconazole	↑ possible TPV avec voriconazole
	↓ possible M8 avec voriconazole	↓ possible voriconazole ♦ Δ ¹⁸	↓ possible voriconazole ♦ Δ ¹⁸
	↓ possible voriconazole ♦ Δ ¹⁸		

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/r)	Tipranavir (TPV/r)
Benzodiazépines (BZD) et somnifères	↑ possible BZD métabolisées par 3A4 ↓ possible BZD conjuguées et métabolisées par 2C19 Δ^{19} midazolam et triazolam $\emptyset$	↑ possible BZD métabolisées par 3A4 ↓ possible BZD conjuguées et métabolisées par 2C19 Δ^{19} midazolam et triazolam $\emptyset$	↑ ou ↓ possible BZD métabolisées par 3A4 ↓ possible BZD conjuguées et métabolisées par 2C19 Δ^{19} midazolam et triazolam $\emptyset$
Bêta-bloquants		↑ possible bêta- bloquants métabolisés par CYP2D6 Δ^{20}	↑ possible bêta- bloquants métabolisés par CYP2D6 Δ^{20}
Bloqueurs des canaux calciques (BCC) Amlodipine Diltiazem Félodipine Isradipine Nicardipine Nifédipine Nimodipine Nisoldipine Vérapamil	↑ possible BCC Δ^{21}	↑ possible BCC Δ^{21}	↑ ou ↓ possible BCC Δ^{21}
Clopidogrel	↓ possible du métabolite actif du clopidogrel $\blacklozenge^{22}$	↓ possible du métabolite actif du clopidogrel $\blacklozenge^{22}$	↓ possible du métabolite actif du clopidogrel $\blacklozenge^{22}$

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/r)	Tipranavir (TPV/r)
Contraceptifs oraux	↓ 47 % éthinyl- œstradiol ↓ 18 % noréthindrone ◆ ²⁴		↓ 50 % éthinyl- œstradiol ◆ ²⁴
Corticostéroïdes	↑ possible corticostéroïdes ↓ possible NFV Δ ²⁶	↑ possible corticostéroïdes ↓ possible NFV Δ ²⁶	↑ ou ↓ possible corticostéroïdes ↓ possible TPV Δ ²⁶
Dérivés de l'ergotamine	↑ dérivés de l'ergotamine Ø ²⁷	↑ dérivés de l'ergotamine Ø ²⁷	↑ dérivés de l'ergotamine Ø ²⁷

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/r)	Tipranavir (TPV/r)
Hypolipidémiants	↑ 74 % atorvastatine 10 mg ↑ 209 % atorvastatine 40 mg ↑ 506 % simvastatine ↓ 47 % pravastatine ↓ possible fluvastatine ↓ possible fibrates Δ ou Ø ²⁸	↑ 3059 % simvastatine ↑ 293 % atorvastatine ↓ 50 % pravastatine ↑ possible rosuvastatine ↓ possible fluvastatine Δ ou Ø ²⁸	↑ 9-10 fois atorvastatine ↑ 37 % rosuvastatine ↓ possible fluvastatine Δ ou Ø ²⁸

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/r)	Tipranavir (TPV/r)
Immuno-suppresseurs Cyclosporine Mofétilmyco-phénolate Sirolimus Tacrolimus	↑ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ↓ possible mofétilmyco-phénolate ♦ ²⁹ ↑ possible NFV avec cyclosporine NS?	↑ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ↓ possible mofétilmyco-phénolate ♦ ²⁹ ↑ possible SQV avec cyclosporine NS?	↑ ou ↓ possible cyclosporine, sirolimus, tacrolimus ↓ possible mofétilmyco-phénolate ♦ ²⁹ ↑ possible TPV avec cyclosporine NS? ρ
Inhibiteur phosphodiesterase 5 (IPDE5) Tadalafil Sildénafil Vardénafil	↑ possible IPDE5 Δ ³⁰	↑ 210 % sildénafil ↑ possible autres IPDE5 Δ ³⁰	↑ ou ↓ possible IPDE5 Δ ³⁰
Macrolides et kétolides	↓ 28 % NFV avec azithromycine ρ ↑ possible NFV avec clarithromycine et télithromycine ↑ 112 % azithromycine ³¹	↑ 177 % SQV avec clarithromycine ↑ possible SQV avec télithromycine ↑ 45 % clarithromycine ↓ 24 % 14-OH-clarithromycine Δ ³¹	↑ 59 % TPV avec clarithromycine ↑ possible TPV avec télithromycine ↑ 19 % clarithromycine Δ ³¹

	Nelfinavir (NFV)	Saquinavir (SQV/r)	Tipranavir (TPV/r)
Neuroleptiques	↑ possible quétiapine ∅ avec pimozide Δ ³²	↑ possible quétiapine et neuroleptiques métabolisés par CYP2D6 ∅ avec pimozide Δ ³²	↑ ou ↓ possible quétiapine ↑ possible neuroleptiques métabolisés par CYP2D6 ∅ avec pimozide Δ ³²
Rifabutine	↑ 207 % rifabutine ↓ 32 % NFV Δ ³⁴	↑ 200 % rifabutine ↓ 45-47 % SQV Δ ³³	↑ 190 % rifabutine Δ ³³
Rifampicine	↓ 82 % NFV ∅	↓ 46-84 % SQV ∅ ³⁵	↓ 80 % TPV ∅
Rosiglitazone	NS		
Warfarine	↑ vs ↓ possible warfarine Δ selon rapport normalisé international	↑ vs ↓ possible warfarine Δ selon rapport normalisé international	↓ possible warfarine Δ selon rapport normalisé international

REMARQUES

1. Aucune interaction n'est soupçonnée entre les IP et l'acétaminophène et les IP et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
2. Malgré une augmentation de la concentration plasmatique de buprénorphine, on n'a pas constaté de signes ni symptômes de toxicité sauf dans le cas de l'atazanavir/r; 30 % des patients ont montré des signes de surdosage et leur posologie a dû être ajustée.
3. Le ritonavir peut diminuer la conversion de la codéine et du tramadol en leur métabolite actif et donc diminuer l'efficacité de ces agents.
4. Risque de sédation excessive, diminution de la vigilance, dépression respiratoire prolongée ou récurrente. Choisir une solution de rechange ou diminuer la dose selon la tolérance. S'il s'agit d'une nouvelle association, commencer avec la plus petite dose possible et augmenter selon la tolérance et l'efficacité. Un décès consécutif à l'utilisation du lopinavir/r avec le fentanyl a été rapporté.
5. La mépéridine est à éviter pour les patients prenant du ritonavir ou des combinaisons avec ritonavir car elle conduit à un taux élevé de normépéridine (métabolite neurotoxique) et augmente le risque de convulsions. Cette interaction

est également possible avec le nelfinavir. La mépéridine peut être utilisée avec l'atazanavir non potentialisé.

6. Suivre les signes de sevrage aux opiacés et ajuster la dose de méthadone au besoin. Malgré les variations des concentrations plasmatiques de méthadone, peu de patients ont eu besoin d'une augmentation de dose dans les cas rapportés. Il y a un plus grand risque de signes et symptômes de sevrage avec le tipranavir/r.
7. Les antiacides (Maalox^{MD}, Tums^{MD}, etc.) doivent être pris au minimum deux heures après ou deux heures avant l'atazanavir, l'indinavir et le tipranavir.
8. Si prise concomitante d'un anti-H2 (cimétidine, famotidine, nizatidine, ranitidine), l'atazanavir/r (300/100 mg DIE) est préférable. Si le ritonavir n'est pas utilisé, les anti-H2 doivent être pris deux heures après et dix heures avant l'atazanavir. Le dosage plasmatique de l'atazanavir est recommandé.
9. En général, un ajustement posologique n'est pas nécessaire. Toutefois, les concentrations peuvent se révéler sous-thérapeutiques chez des patients présentant de la résistance virale ou prenant du ténofovir. Le dosage plasmatique de l'atazanavir est alors conseillé.
10. La prise des anti-H2 deux heures après et dix heures avant l'indinavir peut être préférable. Le dosage plasmatique de l'indinavir est recommandé.
11. L'indinavir/r est préférable; faire le dosage plasmatique de l'indinavir.
12. Les IP peuvent augmenter significativement les concentrations plasmatiques des antiarythmiques (disopyramide, flécaïnone, amiodarone, quinidine, propafénone, mexilétine et lidocaïne), ce qui peut entraîner des effets secondaires graves. Si les antiarythmiques doivent être utilisés, leur effet doit être suivi étroitement. Si elle est indiquée, la digoxine peut être utilisée avec tous les IP, mais demande un suivi de la digoxinémie et des signes et symptômes de toxicité.
13. Avec la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, le felbamate, la primidone et l'oxcarbazépine, il y a risque de diminution de la surface sous la courbe des IP et risque de diminution de l'efficacité. Les solutions de rechange sont l'acide valproïque, le clobazam, la gabapentine, la lamotrigine, le lévétiracétam, la prégabaline, le topiramate et la vigabatrine. Dans certains cas, les concentrations plasmatiques des anticonvulsivants seront modifiées. Le dosage plasmatique des anticonvulsivants et des IP ainsi que le suivi de leur efficacité et de leur innocuité sont recommandés.
14. Utiliser si possible un autre anticonvulsivant. L'augmentation de la dose de lopinavir/r à 600/150 mg (trois comprimés) BID est conseillée, particulièrement pour les patients expérimentés aux antirétroviraux. Le dosage plasmatique du lopinavir et de la phénytoïne est recommandé. Le lopinavir/r en prise quotidienne ne devrait pas être utilisé.
15. Antidépresseurs métabolisés par le CYP3A4 : amitriptyline, clomipramine, nortriptyline, imipramine, sertraline, trazodone, venlafaxine.

Antidépresseurs métabolisés par le CYP2D6 : désipramine, doxépine, duloxétine, fluoxétine, fluvoxamine, imipramine, maprotiline, nortriptyline, paroxétine, trimipramine, venlafaxine, trazodone.

Il est recommandé de commencer avec des doses plus faibles d'antidépresseurs, d'augmenter graduellement et d'ajuster selon la réponse du patient et l'apparition d'effets indésirables. Le citalopram, l'escitalopram et la mirtazapine provoqueraient moins cette interaction en raison de voies métaboliques multiples.

16. Les IP potentialisés peuvent augmenter les concentrations plasmatiques et l'efficacité des antifongiques métabolisés par le CYP3A4 (itraconazole, kétoconazole, posaconazole, micafungine). En revanche, le fosamprénavir et le tipranavir peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de ces antifongiques. Les antifongiques moins vulnérables aux interactions médicamenteuses sont le fluconazole, l'amphotéricine B (désoxycholate et formulations lipidiques), l'anidulafungine et la caspofongine.
17. Le fluconazole peut être utilisé aux doses usuelles. Des doses de kétoconazole ou d'itraconazole supérieures à 200 mg ne sont pas recommandées. Les doses d'IP n'ont pas à être ajustées. Surveiller les effets indésirables possibles, comme les effets gastro-intestinaux et hépatiques.
18. Le ritonavir 100 mg BID provoque une diminution de 39 % de la surface sous la courbe du voriconazole. Toute combinaison comprenant du ritonavir peut diminuer les concentrations de voriconazole. Envisager une solution de rechange. Si le voriconazole est utilisé, surveiller les signes et symptômes d'échec au traitement et augmenter la dose au besoin.
19. Une diminution de la dose peut être nécessaire pour les benzodiazépines et les somnifères métabolisés par le CYP3A4 : alprazolam, chlordiazépoxide, clonazépam, clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, buspirone, zopiclone, trazodone. Il est possible d'avoir recours à une solution de rechange, soit les benzodiazépines glucuronidées (lorazépam, oxazépam, témazépam). Le ritonavir et le nelfinavir peuvent faire diminuer les concentrations des benzodiazépines glucuronidées ainsi que le diazépam (CYP2C19). Le midazolam et le triazolam sont contre-indiqués. Une dose unique de midazolam peut cependant convenir dans le contexte d'une intervention médicale.
20. Interaction possible avec les bêta-bloquants métabolisés par les CYP2D6 (bisoprolol, carvedilol, labétalol, métoprolol et propranolol). Une diminution de la dose peut être nécessaire. Suivre leur effet sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque ainsi que leurs effets secondaires. L'aténolol, le nadolol et le sotalol sont des solutions de rechange. L'atazanavir peut augmenter l'intervalle PR à l'ECG et causer un effet additif aux bêta-bloquants.
21. Les IP peuvent accroître de façon significative l'effet des bloqueurs des canaux calciques (amlodipine, diltiazem, félodipine, isradipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nisoldipine et vérapamil). Suivre l'effet sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque ainsi que les effets secondaires des BCC. L'atazanavir peut augmenter l'intervalle PR à l'ECG et causer un effet additif aux BCC.
22. Les IP peuvent ralentir le métabolisme du clopidogrel et ainsi diminuer la concentration du métabolite actif. L'efficacité du clopidogrel s'en trouvera réduite. Si possible, éviter les IP avec le clopidogrel, ou utiliser avec prudence. Surveiller la manifestation de signes et symptômes d'échec au traitement. Une augmentation de la dose de clopidogrel peut être nécessaire.

23. Utiliser un contraceptif oral à faible dose d'éthinylœstradiol afin d'éviter les effets indésirables des contraceptifs hormonaux combinés.
24. Les solutions de rechange sont recommandées. Par exemple, le Depo-Provera^{MD} ou un système intra-utérin avec lévonorgestrel.
25. Des cas de toxicité hépatique ont été rapportés pour la prise de fosamprénavir avec des contraceptifs oraux.
26. Utiliser la dose minimale efficace du corticostéroïde et pour la durée la plus courte possible. À long terme, une diminution de l'efficacité de l'IP est possible, bien que théorique, par induction du CYP3A4 et de la glycoprotéine-p. Le fluticasone par inhalation (Flovent^{MD}, Flonase^{MD}) a été associé à la diminution du cortisol endogène, à l'insuffisance surrénalienne et au syndrome de Cushing chez les patients prenant du ritonavir. Cette combinaison n'est pas recommandée à moins que les bénéfices du corticostéroïde dépassent les risques d'effets systémiques. Les conséquences de cette interaction pourraient être moins importantes avec le budésonide (Pulmicort^{MD}), le ciclésone (Alvesco^{MD}) et la béclo méthasone (Béconase^{MD}). Le fluticasone ne devrait pas être cessé sans l'avis d'un médecin. L'arrêt soudain du fluticasone peut mener à une grave détérioration de l'état de santé. Il est recommandé de diminuer lentement le corticostéroïde pour éviter les symptômes de sevrage (fatigue, perte de poids, étourdissements, faiblesse, hypotension posturale et crise adrénalienne aiguë).
27. Les dérivés de l'ergot (ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, méthylergonovine) sont contre-indiqués en raison du risque de vasoconstriction prolongée. Les solutions de rechange sont le sumatriptan, le rizatriptan et le zolmitriptan. Le naratriptan est métabolisé par le CYP3A4. Une surveillance s'impose s'il est associé à un IP.
28. La simvastatine et la lovastatine sont contre-indiquées avec les IP. Il est recommandé d'utiliser l'atorvastatine avec prudence et de commencer avec 10 mg. Les enzymes hépatiques et la créatine kinase doivent être surveillées. La fluvastatine est métabolisée surtout par le CYP2C9 et s'avère donc une solution de rechange présentant peu de risques. La concentration de la fluvastatine peut être diminuée avec le nelfinavir ou le ritonavir (induction du CYP2C9). Une augmentation de la dose de fluvastatine peut s'avérer nécessaire. Le darunavir/r et le lopinavir/r augmentent la concentration de la pravastatine, alors que la combinaison nelfinavir/saquinavir la diminue. On constate une grande variabilité interindividuelle pour les concentrations de pravastatine. Certains IP peuvent augmenter la concentration de rosuvastatine. Commencer avec la plus faible dose possible, et ajuster selon l'efficacité et l'innocuité. On dispose de peu de données sur l'utilisation de l'ézétimibe, mais il pourrait théoriquement être utilisé à la dose usuelle.
29. Suivre étroitement les concentrations plasmatiques, l'efficacité et l'innocuité des immunosuppresseurs, et procéder à des ajustements posologiques au besoin.
30. Il est recommandé de commencer avec les doses les plus faibles d'IPDE5 et d'ajuster selon la réponse. Suivre étroitement pour les toxicités des IPDE5 : étourdissements, effets gastro-intestinaux, céphalées, rougeurs, congestion nasale, changements de la vision, hypotension, syncope et priapisme. Les doses

recommandées sont : sildénafil 25 mg Q48h; tadalafil 10 mg Q72h ou 5 mg DIE; vardénafil 2,5 mg Q72h.

31. Les IP augmentent les taux de clarithromycine, ce qui peut augmenter l'intervalle QT et favoriser les arythmies. De plus, ils réduisent le métabolite actif 14-OH-clarithromycine, ce qui réduit l'activité contre les bactéries à Gram négatif telles que *H. influenzae* et *H. pylori*. Pour couvrir les Gram négatifs, choisir une solution de rechange. Pour les autres infections, il est recommandé de diminuer la dose de clarithromycine en présence d'insuffisance rénale : à 30-60 ml/min (diminution de 50 %), ou à moins de 30 ml/min (diminution de 75 %). Dans la monographie de l'atazanavir, il est recommandé de diminuer d'emblée la dose de clarithromycine de 50 %. En ce qui concerne l'érythromycine, il est plus prudent de l'éviter en raison des risques d'augmentation de l'intervalle QT et de torsade de pointe, même si les monographies des IP ne comportent pas de recommandations particulières sur son utilisation. L'azithromycine peut être employée aux doses usuelles dans tous les cas.
32. Le pimozide est contre-indiqué avec tous les IP en raison du risque de prolongation de l'intervalle QT. En ce qui concerne les neuroleptiques métabolisés par le CYP2D6 (chlorpromazine, clozapine, halopéridol, perphénazine, thioridazine, méthotriméprazine, loxapine, rispéridone), suivre de près pour les effets indésirables et réduire les doses au besoin.
33. La prise concomitante d'un IP et de rifabutine est associée à une augmentation du risque d'uvéite et de toxicités hématologiques et hépatiques. Il est recommandé de réduire la dose de rifabutine de 75 %, soit 150 mg aux deux jours ou trois fois par semaine. Les solutions de rechange sont la clarithromycine ou l'azithromycine pour la prophylaxie des infections au complexe *Mycobacterium avium* (MAC), et la clarithromycine, l'azithromycine et l'éthambutol pour le traitement du MAC. Utiliser la dose usuelle de l'IP/r.
34. Il est recommandé de réduire la dose de rifabutine de 50 %, soit 150 mg DIE ou 300 mg deux à trois fois par semaine. Le nelfinavir peut être donné à la dose habituelle de 1250 mg Q12h ou augmenté à 1000 mg Q8h.
35. Combinaison non recommandée car très hépatotoxique. Comme solution de rechange, la rifabutine à une dose de 150 mg aux deux jours ou trois fois par semaine est préconisée.

Tableau 15. Interactions des inhibiteurs d'entrée et d'intégrase avec d'autres médicaments

	Maraviroc (MVC)	Raltégravir (RAL)	Enfuvirtide (ENF)
Analgésiques	NS? ¹	NS? ¹	
Buprénorphine Fentanyl Méthadone			
Antiacides, anti-H2 et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)			
Antiarythmiques	↑ possible MVC avec quinidine NS? p ²	NS? ¹	

	Maraviroc (MVC)	Raltégravir (RAL)	Enfuvirtide (ENF)
Anticonvulsivants <u>Inducteurs du CPY3A4</u> Carbamazépine Felbamate Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone <u>Autres</u> Acide valproïque Clobazam Clonazépam Éthosuximide Lamotrigine	↓ possible MVC avec inducteurs du CPY3A4 $\Delta \rho^3$	↓ possible RAL avec carbamazépine lamotrigine oxcarbazépine phénobarbital phénytoïne ♦ ⁴ ↑ possible RAL avec acide valproïque NS? ⁵	
Antidépresseurs	↑ possible MVC avec fluoxétine fluvoxamine sertraline NS? ρ		

	Maraviroc (MVC)	Raltégravir (RAL)	Enfuvirtide (ENF)
Antifongiques Anidulafungine Caspofongine Fluconazole Itraconazole Kétoconazole Micafungine Posaconazole Voriconazole	↑ possible MVC avec fluconazole ↑ possible MVC avec itraconazole $\Delta \rho^6$ ↑ 401 % MVC avec kétoconazole $\Delta \rho^6$ ↑ possible MVC avec posaconazole $\blacklozenge \rho^7$ ↑ possible MVC avec voriconazole $\blacklozenge \rho^7$	↑ possible RAL avec kétoconazole NS? ⁸	NS ⁹
Benzodiazépines et somnifères	NS	NS	NS ⁹
Bêta-bloquants	NS? ¹	NS? ¹	
Bloqueurs des canaux calciques (BCC)	NS? ¹	NS? ¹	
Clopidogrel	NS? ¹	NS? ¹	
Contraceptifs oraux	NS	NS	
Corticostéroïdes	↓ possible MVC ρ		
Dérivés de l'ergotamine			

	Maraviroc (MVC)	Raltégravir (RAL)	Enfuvirtide (ENF)
Hypolipidémiants	NS? ¹	NS? ¹	
Immunosuppresseurs Cyclosporine Mofétilmycophénolate Sirolimus Tacrolimus	↑ possible MVC avec cyclosporine NS? p ¹⁰		
Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (IPDE5) Tadalafil Sildénafil Vardénafil	NS?	NS?	
Macrolides et kétolides	↑ possible MVC avec clarithromycine et télithromycine Δ p ¹¹		
Neuroleptiques	NS? ¹	NS? ¹	
Rifabutine	NS? p ¹²	NS? ¹³	
Rifampicine	↓ 63-67 % MVC Δ p ¹⁴	↓ 40 % RAL ♦ ¹⁵	NS
Rosiglitazone			
Warfarine			NS ⁹

REMARQUES

1. Cette combinaison médicamenteuse n'a pas été étudiée mais aucune interaction significative n'est suspectée.

2. Les interactions entre le maraviroc et les antiarythmiques (amiodarone, disopyramide, flécaïnide, lidocaïne, mexilétine, propafénone, quinidine) n'ont pas été étudiées. La quinidine peut inhiber le métabolisme du maraviroc. Signification clinique inconnue. Le dosage plasmatique du maraviroc est conseillé.
3. En présence d'un inducteur du CYP3A4 ou de glycoprotéine-P (et en l'absence d'IP ou d'inhibiteur du CYP3A4), la dose de maraviroc recommandée est 600 mg BID. Le dosage plasmatique du maraviroc est conseillé.
4. La carbamazépine, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne et le phénobarbital sont des inducteurs de l'uridine glucuronosyltransférase (UGT) et peuvent théoriquement entraîner une diminution des concentrations de raltégravir. La signification clinique de cette interaction est inconnue.
5. L'acide valproïque est un inhibiteur de l'UGT et peut théoriquement entraîner une augmentation des concentrations de raltégravir. La signification clinique de cette interaction est inconnue.
6. En présence de fluconazole, la dose de maraviroc recommandée est 300 mg BID; en présence de kétoconazole et d'itraconazole, la dose recommandée est 150 mg BID. Le dosage plasmatique du maraviroc est conseillé.
7. Le posaconazole et le voriconazole sont des inhibiteurs du CYP3A4. Ces combinaisons médicamenteuses n'ont pas été étudiées. La dose de maraviroc conseillée est 300 mg BID. Utiliser avec prudence. Le dosage plasmatique du maraviroc est conseillé.
8. Selon la monographie de l'Isentress^{MD}, il n'y aurait pas d'interactions entre les antifongiques et le raltégravir. Or, le kétoconazole est un inhibiteur puissant de l'UGT1A1 et il est susceptible d'augmenter les concentrations de raltégravir. La signification clinique de cette interaction est inconnue.
9. L'enfuvirtide est lié à 92 % aux protéines plasmatiques. Selon la monographie du Fuzeon^{MD}, l'itraconazole, le midazolam et la warfarine ne déplacent pas l'enfuvirtide de ses liaisons aux protéines plasmatiques. L'enfuvirtide ne déplace pas la warfarine et le midazolam de leurs liaisons aux protéines plasmatiques. Une étude *in vivo* a montré que l'enfuvirtide n'avait pas d'influence sur la voie métabolique des CYP3A4, des CYP2D6 et des N-acétyltransférases.
10. La cyclosporine est un inhibiteur du CYP3A4. Cette combinaison médicamenteuse n'a pas été étudiée. La dose de maraviroc conseillée est 300 mg BID. Le dosage plasmatique du maraviroc est conseillé.
11. La clarithromycine et la télichromycine sont des inhibiteurs du CYP3A4 et peuvent entraîner une augmentation des concentrations de maraviroc. Selon la monographie du Celsenti^{MD}, la dose de maraviroc conseillée est 150 mg BID. Le dosage plasmatique du maraviroc est conseillé. Considérer l'azithromycine comme solution de rechange.
12. Cette combinaison médicamenteuse n'a pas été étudiée. Si la rifabutine est administrée avec un IP (excepté tipranavir/r et fosamprénavir/r), la dose de maraviroc recommandée est 150 mg BID. Si la rifabutine est administrée avec tipranavir/r ou fosamprénavir/r, la dose de maraviroc recommandée est 300 mg BID. Le dosage plasmatique du maraviroc est conseillé.

13. Selon la monographie de l'Isentress^{MD}, les inducteurs modérés de l'UGT1A1, comme la rifabutine, peuvent être administrés avec le raltégravir sans ajustement posologique.
14. Selon la monographie du Celsentri^{MD}, la dose de maraviroc recommandée en présence de rifampicine est 600 mg BID. Le dosage plasmatique du maraviroc est conseillé. Considérer la rifabutine comme solution de rechange.
15. La rifampicine est un inducteur puissant de l'UGT1A1. Évaluer les risques et les bénéfices de la combinaison raltégravir/rifampicine en présence d'un autre inducteur de l'UGT1A1. Considérer la rifabutine comme solution de rechange.

Tableau 16. 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}	Heptovir ^{MD}	Zerit ^{MD}	Viread ^{MD}	Retrovir ^{MD}
PRÉSENTATION	Comprimé de 300 mg Solution buvable de 20 mg/ml	Solution buvable de 10 mg/ml Capsules de 125, 200, 250 et 400 mg	Offerte seulement en combinaison avec ténofovir dans Truvada ^{MD*}	Comprimés de 100, 150 et 300 mg Solution buvable de 10 mg/ml	Capsules de 15, 20, 30 et 40 mg Solution buvable de 1 mg/ml	Comprimé de 300 mg	Capsule de 100 mg Solution buvable de 10 mg/ml
COÛT MENSUEL APPROXIMATIF (RAMQ, octobre 2008)	420 \$	340 \$	ND	300 \$	290 \$	530 \$	350 \$
POSOLOGIE RECOMMANDÉE POUR L'ADULTE	300 mg BID ou 600 mg DIE Trizivir ^{MD**} : 1 co BID Kivexa ^{MD***} : 1 co DIE	Poids ≥ 60 kg : 400 mg DIE Poids < 60 kg : 250 mg DIE	1 co DIE	Poids ≥ 50 kg : 150 mg BID ou 300 mg DIE Poids < 50 kg : 2 mg/kg BID Combivir ^{MD****} : 1 co BID Trizivir ^{MD**} : 1 co BID Kivexa ^{MD***} : 1 co DIE	Poids ≥ 60 kg : 40 mg BID Poids < 60 kg : 30 mg BID	300 mg DIE Truvada ^{MD*} : 1 co DIE	600 mg/jour (6 capsules divisées en 2 ou 3 prises) Combivir ^{MD****} : 1 co BID Trizivir ^{MD**} : 1 co BID

NOM GÉNÉRIQUE	Abacavir	Didanosine	Emtricitabine	Lamivudine	Stavudine	Ténofovir	Zidovudine
AJUSTEMENT POSOLOGIQUE (voir la monographie des produits et les tableaux sur les interactions pour ajustements particuliers)	Ajuster selon la fonction hépatique	Ajuster selon la fonction rénale, les interactions 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; peut nécessiter ajustement si insuffisance hépatique modérée à grave
PRISE	Avec ou sans nourriture	À jeun, idéalement 1,5 heure avant ou 2 heures après un repas (avec nourriture, ↓ SSC de 19 %) Peut être prise avec nourriture si combinée avec ténofovir	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 diminuer l'absorption de zidovudine de 50 %; conséquences cliniques inconnues
EFFETS INDÉSIRABLES DISTINCTS	Effets dermatologique : éruptions cutanées avec ou sans prurit	Effets neurologiques : neuropathies périphériques	Généralement bien tolérée. Effets dermatologiques : éruptions cutanées, pigmentation des paumes et des plantes des pieds	Généralement bien tolérée. Effets hématologiques : anémie, neutropénie (surtout lorsque associée à ZDV)	Effets neurologiques : neuropathies périphériques	Effets rénaux : légère ↑ créatinine jusqu'à toxicité rénale aiguë et syndrome de Fanconi	En début de traitement : nausées, céphalées, insomnie, asthénie, anorexie, vomissements

NOM GÉNÉRIQUE	Abacavir	Didanosine	Emtricitabine	Lamivudine	Stavudine	Ténofovir	Zidovudine
EFFETS INDÉSIRABLES DISTINCTS	Hypersensibilité (5-8 %) : atteinte multisystémique; présence d'au moins deux symptômes de deux systèmes différents, parmi les groupes suivants : 1) rash, prurit; 2) fièvre; 3) fatigue intense, myalgie/arthralgie, malaise général; 4) nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales; 5) maux de gorge, essoufflement, toux; 6) œdème des membres inférieurs Cesser définitivement ABC si réaction d'hypersensibilité. Faire préalablement le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 pour détermination du risque d'hypersensibilité; contre-indiqué si test positif.	Effets pancréatiques : ↑ amylases et lipases, pancréatite Effets hépatiques : ↑ transaminases hépatiques, hépatite, stéatose hépatique Risque plus important si associée à d4T		Effets pancréatiques : ↑ amylases et lipases, pancréatite	Effets hépatiques : ↑ transaminases hépatiques, hépatite, stéatose hépatique (risque plus important si associée à ddl) Effets hématologiques : macrocytose et, rarement, anémie, neutropénie et thrombocytopénie Effets pancréatiques : ↑ amylases et lipases, pancréatite Effets métaboliques : hyperlipidémie	Effets dermatologiques: éruptions cutanées Effets osseux : ostéomalacie	Effets hématologiques : macrocytose, neutropénie, anémie, thrombocytopénie Effets dermatologiques : pigmentation des ongles et de la peau Effets musculaires : myopathie

NOM GÉNÉRIQUE	Abacavir	Didanosine	Emtricitabine	Lamivudine	Stavudine	Ténofovir	Zidovudine
EFFETS INDÉSIRABLES DISTINCTS	Effets cardiovasculaires : possible ↑ risque d'infarctus du myocarde surtout si multiples facteurs de risque cardiovasculaire et début récent						
EFFETS INDÉSIRABLES COMMUNS	Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, flatulences, douleurs abdominales. Effets généraux : céphalées, malaises, asthénie, insomnie, myalgie, vertiges. Toxicité mitochondriale : lipoatrophie, neuropathies périphériques; hyperlactatémie, acidose lactique et stéatose hépatique; la stavudine, la zidovudine et la didanosine seraient les plus impliquées, alors que le ténofovir et l'abacavir le seraient moins.						

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

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

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

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

Tableau 17. Caractéristiques principales des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

NOM GÉNÉRIQUE	Delavirdine	Éfavirenz	Étravirine	Névirapine
ABRÉVIATION	DLV	EFV	ETV	NVP
NOM COMMERCIAL	Rescriptor ^{MD}	Sustiva ^{MD}	Intelence ^{MD}	Viramune ^{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
COÛT MENSUEL APPROXIMATIF (RAMQ, octobre 2008)	290 \$	440 \$	700 \$	320 \$
POSOLOGIE RECOMMANDÉE POUR L'ADULTE	400 mg TID ou 600 mg BID	600 mg DIE	200 mg BID	200 mg DIE pendant 14 jours; par la suite, 200 mg BID ou 400 mg DIE
AJUSTEMENT POSOLOGIQUE (voir la monographie des produits et les tableaux sur les interactions pour ajustements particuliers)	Ajuster selon les interactions	Ajuster selon les interactions	Ajuster selon les interactions	Si réaction cutanée durant les 14 premiers jours de traitement, ne pas augmenter la dose avant résolution des symptômes.

NOM GÉNÉRIQUE	Delavirdine	Éfavirenz	Étravirine	Névirapine
PRISE	Avec ou sans nourriture La dilution des comprimés dans 90 ml (3 oz) d'eau ou de jus acide augmente l'absorption de la delavirdine	Au coucher ou plus tôt dans la soirée si trop de somnolence le matin Avec ou sans nourriture Les aliments gras doivent être évités car ↑ biodisponibilité de 50 % et risque d'augmenter les effets indésirables	Avec nourriture (sans nourriture, ↓ SSC d'environ 50 %)	Avec ou sans nourriture
EFFETS INDÉSIRABLES DISTINCTS		Effets au niveau du système nerveux central : étourdissements, insomnie, somnolence, troubles de la concentration, rêves bizarres et euphorie. Ces effets apparaissent quelques heures après la première prise et durent généralement quelques heures. Ils disparaissent progressivement dans les deux à quatre semaines qui suivent. Effets métaboliques : ↑ triglycérides et cholestérol. EFV est tératogène chez l'animal. Contre-indiqué chez les femmes qui désirent une grossesse ou qui n'utilisent pas de méthode de contraception efficace et chez la femme enceinte (particulièrement pendant le premier trimestre).	Effets dermatologiques : éruptions cutanées (plus fréquentes chez les femmes). Par contre, on n'a pas observé de relation entre la numération CD4 et l'apparition de rash. Le risque d'éruptions cutanées n'est pas plus élevé chez les patients qui ont des antécédents de rash avec un INNTI.	Hypersensibilité : éruptions cutanées accompagnées de symptômes constitutionnels tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, et atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopenie et 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 avec numération des CD4 > 250 à l'amorce du traitement et chez les hommes avec numération > 400). On recommande un suivi des enzymes hépatiques aux 2 semaines pendant les 18 premières semaines de traitement. Effet hématologique : neutropénie.

NOM GÉNÉRIQUE	Delavirdine	Éfavirenz	Étravirine	Névirapine
EFFETS INDÉSIRABLES COMMUNS	Effets dermatologiques : éruptions cutanées transitoires apparaissant généralement dans les premières semaines et disparaissant habituellement par la suite. Si fièvre, atteinte des muqueuses ou effets systémiques, consultation médicale d'urgence. Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements et diarrhées. Effets hépatiques : ↑ enzymes hépatiques et hépatites. Effets généraux : céphalées.			

Tableau 18. Caractéristiques principales des inhibiteurs de la protéase

NOM GÉNÉRIQUE	Atazanavir	Darunavir	Fosamprénavir	Indinavir	Lopinavir/r	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir	Tipranavir
ABRÉVIATION	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV/r	NFV	RTV	SQV	TPV
NOM COMMERCIAL	Reyataz ^{MD}	Prezista ^{MD}	Telzir ^{MD}	Crixivan ^{MD}	Kaletra ^{MD}	Viracept ^{MD}	Norvir ^{MD}	Invirase ^{MD}	Aptivus ^{MD}
PRÉSENTATION	Capsules de 150, 200 et 300 mg	Comprimés de 300, 400 et 600 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.	Capsules de 200 et 400 mg Conserver les capsules dans leur contenant original avec les dessicatifs.	Comprimé combinant LPV 200 mg LPV et RTV 50 mg Comprimé pédiatrique combinant LPV 100 mg et RTV 25 mg Solution buvable combinant LPV 80 mg et RTV 20 mg par ml Conserver la solution buvable au réfrigérateur, ou à la température ambiante pendant un maximum de 42 jours.	Comprimés de 250 et 625 mg	Capsule 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 (RAMQ, octobre 2008)	640 \$	870 \$ pour la dose de 600 mg BID	505 \$	525 \$	650 \$	580 \$	95 \$ pour 60 capsules	580 \$ pour 300 capsules et 540 \$ pour 120 comprimés	1025 \$

NOM GÉNÉRIQUE	Atazanavir	Darunavir	Fosamprénavir	Indinavir	Lopinavir/r	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir	Tipranavir
POSOLOGIE RECOMMANDÉE POUR L'ADULTE¹	400 mg DIE ou 300 mg + RTV 100 mg DIE	600 mg + RTV 100 mg BID ou 800 mg + RTV 100 mg DIE ² Toujours potentialisé par RTV.	700 mg + RTV 100 mg BID ou 1400 mg + RTV 200 mg DIE ² Généralement potentialisé par RTV.	800 mg TID ou BID + RTV 100 ou 200 mg BID	400 mg + 100 mg RTV BID ou 800 mg + 200 mg RTV DIE ²	1250 mg BID; intervalle d'au plus quatorze heures entre les deux doses.	100 à 200 mg DIE ou 100 à 400 mg BID en association avec d'autres IP.	1000 mg + RTV 100 mg BID ou 2000 mg + RTV 100 mg DIE ² Toujours potentialisé par RTV.	500 mg BID + RTV 200 mg BID Toujours potentialisé par RTV.
AJUSTEMENT POSOLOGIQUE (voir la monographie des produits et les tableaux sur les interactions pour ajustements particuliers)	Ajuster selon la fonction hépatique et les interactions.	Prudence en insuffisance hépatique.	Ajuster selon la fonction hépatique et les interactions.	Ajuster selon la fonction hépatique et les interactions.	Prudence en insuffisance hépatique. Ajuster selon les interactions.	Prudence en insuffisance hépatique. Ajuster selon les interactions.	Prudence en insuffisance hépatique. Ajuster selon les interactions.	Prudence en insuffisance hépatique. Ajuster selon les interactions.	Prudence en insuffisance hépatique. Ajuster selon les interactions.
PRISE	Avec nourriture	Avec nourriture	Comprimés : avec ou sans nourriture Solution buvable : à jeun	À jeun ou avec une collation légère Prendre beaucoup de liquides (au moins 1,5 l/jour) pour éviter les néphrolithiases	Comprimés : avec ou sans nourriture Solution buvable : avec nourriture	Avec repas complet (> 500 kcal, ≥ 20 % gras)	Avec nourriture La solution buvable contient 43 % d'alcool.	Avec nourriture	Avec nourriture

NOM GÉNÉRIQUE	Atazanavir	Darunavir	Fosamprénavir	Indinavir	Lopinavir/r	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir	Tipranavir
EFFETS INDÉSIRABLES DISTINCTS	Effets généraux : ↑ bilirubine indirecte Effets cardiovasculaires: prolongation de l'intervalle PR Effets rénaux : des cas de néphrolithiase ont été rapportés.	Effets hépatiques : hépatite; des cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés. Le DRV est un sulfonamide; il peut être prescrit aux personnes allergiques aux sulfonamides, mais l'apparition de réactions allergiques doit être surveillée étroitement.	Effets dermatologiques : éruptions cutanées Le FPV est un sulfonamide; surveiller étroitement l'apparition de réactions allergiques chez les personnes allergiques aux sulfonamides. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés.	Effets gastro-intestinaux : dysgueusie Effets rénaux : néphrolithiase; des cas d'insuffisance rénale aiguë et chronique ont été rapportés. Effets généraux : ↑ bilirubine (asymptomatique) Effets dermatologiques: xérodermie, paronychie, alopecie	Effets pancréatiques : ↑ amylases et lipases, pancréatite due à l'hypertriglycémie	Effets gastro-intestinaux : diarrhées Hypersensibilité: risque d'allergie au colorant bleu des comprimés de 250 mg	Effets gastro-intestinaux : dysgueusie, anorexie, irritation locale de la gorge Effets neurologiques : paresthésies péri-buccales et périphériques	Voir effets indésirables communs	Effets hépatiques : hépatite, insuffisance hépatique Effets vasculaires : des cas d'hémorragie intra-crânienne ont été rapportés; utiliser avec prudence ou éviter chez les patients présentant des facteurs de risque. Le TPV est un sulfonamide; il peut être prescrit aux personnes allergiques aux sulfamides, mais surveiller l'apparition de réactions allergiques.

NOM GÉNÉRIQUE	Atazanavir	Darunavir	Fosamprénavir	Indinavir	Lopinavir/r	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir	Tipranavir
EFFETS INDÉSIRABLES COMMUNS	Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, flatulences. Effets métaboliques : ↑ triglycérides et cholestérol (se produirait le plus souvent avec les IP potentialisés alors que l'atazanavir aurait un effet neutre sur les lipides), hyperglycémie (cas de résistance à l'insuline). Effets hépatiques : ↑ enzymes hépatiques, hépatites. Effets généraux : céphalées, asthénie, insomnie, lipohypertrophie (↑ graisse viscérale, bosse de bison, gynécomastie), saignements chez les hémophiles. Effets dermatologiques : éruptions cutanées. Effets osseux : ostéopénie, ostéoporose et ostéonécrose.								

1. En ce qui concerne les IP potentialisés, seules les posologies les plus courantes sont présentées. Les doses peuvent être individualisées selon les résultats des dosages plasmatiques. Pour les posologies des combinaisons d'IP actifs, voir le tableau 20.
2. La dose unique quotidienne de darunavir/r, de fosamprénavir/r, de lopinavir/r et de saquinavir/r n'est pas recommandée pour les patients expérimentés aux IP.

Tableau 19. Caractéristiques principales des inhibiteurs d'entrée (IE) et des inhibiteurs d'intégrase (IIn)

NOM GÉNÉRIQUE	Enfuvirtide (IE)	Maraviroc (IE)	Raltégravir (IIn)
ABRÉVIATION	ENF	MVC	RAL
NOM COMMERCIAL	Fuzeon ^{MD}	Celsentri ^{MD}	Isentress ^{MD}
PRÉSENTATION	Fiole de 108 mg	Comprimés de 150 et 300 mg	Comprimé de 400 mg
COÛT MENSUEL APPROXIMATIF (RAMQ, octobre 2008)	2420 \$	1060 \$	850 \$
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 inhibiteurs 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

NOM GÉNÉRIQUE	Enfuvirtide (IE)	Maraviroc (IE)	Raltégravir (IIn)
Ajustement posologique (voir la monographie des produits et les tableaux ci-haut pour ajustements particuliers)	Aucun ajustement requis	Ajuster selon la fonction rénale et les interactions	Aucun ajustement requis
PRISE	Injection sous-cutanée (bras, abdomen et partie antérieure de la cuisse)	Avec ou sans nourriture	Avec ou sans nourriture
EFFETS INDÉSIRABLES DISTINCTS	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, réaction allergique	Effets gastro-intestinaux : douleur abdominale, perte d'appétit, constipation Effets généraux : étourdissements, insomnie, pyrexie, infection des voies respiratoires supérieures, toux Effets dermatologiques : éruptions cutanées Effets cardiovasculaires : hypotension orthostatique Effets musculosquelettiques : douleurs articulaires	Effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhées, douleurs abdominales Effets généraux : céphalées, fatigue, insomnie, étourdissements, pyrexie, toux, rash, élévation de la créatine phosphokinase

Tableau 20. Posologies des principales combinaisons à base d'IP

Atazanavir	Posologies conseillées
Atazanavir + ritonavir	ATV 300 mg + RTV 100 mg DIE
Atazanavir/r + éfavirenz	Patients naïfs aux antirétroviraux : ATV/RTV 300 mg/100 mg DIE + EFV 600 mg DIE Patients expérimentés : ATV/RTV 400/100 mg DIE + EFV 600 mg DIE
Atazanavir/r + névirapine	Patients naïfs : ATV/RTV 300/100 mg DIE + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE Patients expérimentés : AZT/RTV 400/100 mg DIE + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE
Atazanavir/r + darunavir	ATV 300 mg DIE + DRV/RTV 600/100 mg BID ou 800/100 mg DIE
Atazanavir + fosamprenavir/r	ATV 300 mg DIE + FPV/RTV 700/100 mg BID ou 1400/200 mg DIE ¹
Atazanavir + lopinavir/r	ATV 300 mg DIE + LPV/RTV 400/100 mg BID ou 800/200 mg DIE ¹
Atazanavir + saquinavir/r	ATV 300 mg DIE + SQV/RTV 1000/100 mg BID ou 2000/100 mg DIE ²
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/r + névirapine	DRV/RTV 600/100 mg BID ou 800/100 mg DIE + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE ¹
Darunavir/r + atazanavir	DRV/RTV 600/100 mg BID ou 800/100 mg DIE + ATV 300 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 1400/200 mg DIE ¹
Fosamprénavir/r + éfavirenz	FPV/RTV 700/100 mg BID ou 1400/300 mg DIE + EFV 600 mg DIE ¹
Fosamprénavir/r + névirapine	FPV/RTV 700/100 mg BID ou 1400/200 mg DIE + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE ¹
Fosamprénavir/r + atazanavir	FPV/RTV 700/100 mg BID ou 1400/200 mg DIE + ATV 300 mg DIE ¹
Fosamprénavir + lopinavir/r	FPV 1400 mg BID + LPV/RTV 600/150 mg BID
Fosamprénavir/r + saquinavir	FPV/RTV 700/100 mg BID + SQV 1000 mg BID
Fosamprénavir	Posologies conseillées
Fosamprénavir/r + tipranavir	FPV/RTV 1400/200 mg BID + TPV 500 mg BID
Fosamprénavir/r + enfuvirtide	FPV/RTV 700/100 mg BID + ENF 90 mg BID

Indinavir	Posologies conseillées
Indinavir + ritonavir	IDV/RTV 800/100 à 200 mg BID
Indinavir/r + éfavirenz	IDV/RTV 800/100 à 200 mg BID + EFV 600 mg DIE
Indinavir/r + névirapine	IDV/RTV 800/100 à 200 mg BID + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE
Indinavir + lopinavir/r	IDV 600 mg BID + LPV/RTV 400/100 mg BID
Indinavir + nelfinavir	IDV 1200 mg BID + NFV 1250 mg BID
Indinavir/r + enfuvirtide	IDV/RTV 800/100 à 200 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 naïfs : LPV/RTV 400/100 mg BID + EFV 600 mg DIE Patients expérimentés : LPV/RTV 600/150 mg BID + EFV
Lopinavir/r + étravirine	LPV/RTV 400/100 mg BID + ETV 200 mg BID
Lopinavir/r + névirapine	Patients naïfs : LPV/RTV 400/100 mg BID + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE Patients expérimentés : LPV/RTV 600/150 mg BID + NVP 200 mg BID ou 400 mg DIE
Lopinavir/r + atazanavir	LPV/RTV 400/100 mg BID ou 800/100 mg DIE + ATV 300 mg DIE
Lopinavir/r + fosamprenavir	LPV/RTV 600/150 mg BID + FPV 1400 mg BID
Lopinavir/r + indinavir	LPV/RTV 400/100 mg BID + IDV 600 mg BID
Lopinavir/r + nelfinavir	LPV/RTV 400/100 mg BID ou 600/150 mg BID (si virus multirésistant) + NFV 1000 mg BID
Lopinavir/r + saquinavir	LPV/RTV 400/100 mg BID + SQV 1000 mg BID
Lopinavir/r + enfuvirtide	LPV/RTV 400/100 mg BID + ENF 90 mg BID

Saquinavir	Posologies conseillées
Saquinavir + ritonavir	SQV/RTV 1000/100 mg BID
Saquinavir/r + éfavirenz	SQV/RTV 1000/100 mg BID + EFV 600 mg DIE ²
Saquinavir/r + étravirine	SQV/RTV 1000/100 mg BID + ETV 200 mg BID

Fosamprénavir	Posologies conseillées
Saquinavir/r + névirapine	SQV/RTV 1000/100 mg BID + NVP 200 mg BID
Saquinavir/r + atazanavir	SQV/RTV 1000/100 mg BID + ATV 300 mg DIE ou SQV/RTV 2000/100 mg DIE + ATV 300 mg DIE
Saquinavir/r + fosamprénavir	SQV/RTV 1000/100 mg BID + FPV 700 mg BID
Saquinavir + lopinavir/r	SQV 1000 mg BID + LPV/RTV 400/100 mg BID
Saquinavir/r + enfuvirtide	SQV/RTV 1000/100 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 + fosamprénavir	TPV/RTV 500/200 mg BID + FPV 1400 mg BID
Tipranavir/r + enfuvirtide	TPV/RTV 500/200 mg BID + ENF 90 mg BID

REMARQUES

1. La prise quotidienne de darunavir/r, de fosamprénavir/r et de lopinavir/r est réservée aux patients naïfs aux antirétroviraux.
2. La prise quotidienne de saquinavir/r n'est pas approuvée car elle entraîne des concentrations minimales inférieures à la prise biquotienne de saquinavir/r. Ce régime peut cependant être envisagé en association avec l'ATV, bien que le saquinavir/r BID demeure préférable. Le dosage plasmatique de l'ATV et du SQV est recommandé.

Tableau 21. 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 1400/200 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 1250 mg BID
Maraviroc + saquinavir/r	MVC 150 mg BID + SQV/RTV 1000/100 mg BID
Maraviroc + tipranavir/r	MVC 300 mg BID + TPV/RTV 500/200 mg BID
Maraviroc + éfavirenz + lopinavir/r	Patients naïfs aux antirétroviraux : MVC 150 mg BID + EFV 600 mg DIE + LPV/RTV 400/100 mg BID Patients expérimentés aux 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 1000/100 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, fosamprénavir/r et lopinavir/r est réservée aux patients naïfs.

Tableau 22. Posologies des principales combinaisons à base de raltégravir

Combinaison	Posologies conseillées
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 + fosamprénavir/ritonavir	RAL 400 mg BID + FPV/RTV 700/100 mg BID ou FPV/RTV 1400/200 mg DIE ¹
Raltégravir + indinavir/ritonavir	RAL 400 mg BID + LPV/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 1000/100 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

REMARQUE

1. La prise unique quotidienne de darunavir/r, de fosamprénavir/r et de lopinavir/r est réservée aux patients naïfs aux antirétroviraux.

Références

1. John W. MELLORS, et autres. « Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus plasma », *Science*, vol. 272, n° 5265, 1996, p. 1167-1170.
2. John A. JACQUEZ. « Mother-to-child transmission of HIV-1 », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, vol. 16, n° 4, 1997, p. 284-292.
3. Richard E NETTLES, et autres. « Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART », *Journal of the American Medical Association*, vol. 293, n° 7, 2005, p. 817-829.
4. Sonia NAPRAVNIK, et autres. « 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, 2005, p. 34-40.
5. Jean-Guy BARIL, et autres. *Prévention des infections opportunistes chez les adultes infectés par le VIH*, Québec, ministère de la Santé et des Services sociaux, 2002, 80 p.
6. Jacques DURANT, et autres. « Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: The VIRADAPT randomized controlled trial », *The Lancet*, vol. 353, n° 9171, 1999, p. 2195-2199.
7. John D. BAXTER, et autres. « A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy », CPCRA 046 Study Team for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS, *AIDS*, vol. 14, n° 9, 2000, p. F83-F93.
8. Calvin COHEN, et autres. « A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 16, n° 4, 2002, p. 579-588.
9. Cristina TURAL, et autres. « Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: The Havana trial », *AIDS*, vol. 16, n° 2, 2002, p. 209-218.
10. Jean-Guy BARIL, et autres. *Utilisation médicale et interprétation des résultats des tests de résistance du VIH aux antirétroviraux. Guide pour les professionnels de la santé du Québec*, Québec, ministère de la Santé et des Services sociaux, 2001, 41 p.
11. Michael S. SAAG, et autres. « 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. Roy M. GULICK, et autres. « Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, n° 14, 2008, p. 1429-1441.
13. J.M. GOODRICH, et autres. « 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 Infectious Diseases Society of America, San Diego, 2007, abrégé n° LB-2.
14. Eva POVEDA, et autres. « 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. Diane HAVLIR, et autres. « Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy », *Journal of the American Medical Association*, vol. 286, n° 2, 2001, p. 171-179.
16. Mario REGAZZI, et autres. « Pharmacokinetic variability and strategy for therapeutic drug monitoring of saquinavir (SQV) in HIV-1 infected individuals », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 47, n° 4, 1999, p. 379-382.

17. Catia MARZOLINI, et autres. « Nelfinavir plasma levels under twice-daily and three-times-daily regimens: high interpatient and low inpatient variability », *Therapeutic Drug Monitoring*, vol. 23, n° 4, 2001, p. 394-398.
18. Courtney V. FLETCHER, et autres. « Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection », *AIDS*, vol. 16, n° 4, 2002, p. 551-560.
19. Bernard MASQUELIER, et autres. « Human immunodeficiency virus type 1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 46, n° 9, 2002, p. 2926-2932.
20. Isabelle PELLEGRIN, et autres. « Virologic response to nelfinavir-based regimens: pharmacokinetics and drug resistance mutations (VIRAPHAR study) », *AIDS*, vol. 16, n° 10, 2002, p. 1331-1340.
21. Edward P. ACOSTA, et autres. « Indinavir concentrations and antiviral effect », *Pharmacotherapy*, vol. 19, n° 6, 1999, p. 708-712.
22. Agnes I. VELDKAMP, et autres. « High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals », *AIDS*, vol. 15, n° 9, 2001, p. 1089-1095.
23. Catia MARZOLINI, et autres. « Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients », *AIDS*, vol. 15, n° 1, 2001, p. 71-75.
24. Daniel GONZÁLEZ DE REQUENA, et autres. « Liver toxicity caused by nevirapine », *AIDS*, vol. 16, n° 2, 2002, p. 290-291.
25. Jeanne P. DIELEMAN, et autres. « Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients », *AIDS*, vol. 13, n° 4, 1999, p. 473-478.
26. Daniel GONZÁLEZ DE REQUENA, et autres. « Atazanavir Ctrough is associated with efficacy and safety at 24 weeks: Definition of therapeutic range », 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Québec, 2005, abrégé n° 60.
27. David BURGER, et autres. « Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naïve HIV-1-infected individuals », *AIDS*, vol. 17, n° 8, 2003, p. 1157-1165.
28. Nancy SHEEHAN. « Le suivi thérapeutique des antirétroviraux : théories et controverses », *Pharmactuel*, vol. 37, n° 1, 2004, p. 21-34.
29. Gilles PEYTAVIN, et autres. « Association indinavir-ritonavir: résultats pharmacologiques et tolérance chez les patients infectés par le VIH », *La Presse médicale*, vol. 30, n° 15, 2001, p. 731-735.
30. Mari M. KITAHATA, et autres. « Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival », *The New England Journal of Medicine*, vol. 334, n° 11, 1996, p. 701-707.
31. David HO. « Dynamics of HIV-1 replication in vivo », *Journal of Clinical Investigation*, vol. 99, n° 11, 1997, p. 2565-2567.
32. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. « Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 54, n° RR-2, 2005, 20 p.
33. P. VENTEZZA, et autres. « 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, 2008, p. 165-170.
34. Anne BRUNEAU, et autres. *Guide pour la prophylaxie après une exposition au VIH, au VHB et au VHC dans un contexte non professionnel*, Québec, ministère de la Santé et des Services sociaux, 2009, 84 p. En voie de publication.

35. Steven REYNOLDS, et autres. « ART Reduced the Rate of Sexual Transmission of HIV among HIV-discordant Couples in Rural Rakai, Uganda », 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, 2009, abrégé n° 52a.
36. Patrick SULLIVAN, et autres. « Reduction of HIV transmission risk and high risk sex while prescribed ART: Results from discordant couples in Rwanda and Zambia », 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, 2009, abrégé n° 52bLB.
37. Prameet SHETH, et autres. « Persistent HIV RNA shedding in semen despite effective ART », 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, 2009, abrégé n° 50.
38. Anne-Geneviève MARCELIN, et autres. « Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma », 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, 2009, abrégé n° 51.
39. Brett TINDALL, et David A. COOPER. « Primary HIV infection host responses and intervention strategies », *AIDS*, vol. 5, n° 1, 1991, p. 1-14.
40. Philippe VANHEMS, et autres. « Acute HIV-1 disease as a mononucleosis-like illness: Is the diagnosis too restrictive? », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 24, n° 5, 1997, p. 965-970.
41. Stephen JOLLES, Stephen et autres. « Primary HIV-1 infection: a new medical emergency? », *British Medical Journal*, vol. 312, n° 7041, 1996, p. 1243-1244.
42. Philippe VANHEMS, et autres. « Recognizing primary HIV-1 infection », *Infections in Medicine*, vol. 16, n° 2, 1999, p. 104-108.
43. Frederick M. HECHT, et autres. « Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection », *AIDS*, vol. 16, n° 8, 2002, p. 1119-1129.
44. Jean-Pierre ROUTY, et autres. « Comparison of clinical features of acute HIV-1 infection in subjects infected sexually or through injection drug use », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 24, n° 4, 2000, p. 425-432.
45. Horacio SALOMON, et autres. « 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, 2000, p. F1-F23.
46. Bluma BRENNER, et autres. « Persistence of multidrug-resistant HIV-1 in primary infection leading to superinfection », *AIDS*, vol. 18, n° 12, 2004, p. 1653-1660.
47. Philippe VANHEMS, et autres. « 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, 2002, p. 318-321.
48. Don E. SMITH, et autres. « Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? », *AIDS*, vol. 18, n° 5, 2004, p. 709-718.
49. Sabine KINLOCH-DE-LOES. « Treatment of acute HIV-1 infection: Is it coming of age? », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 194, n° 6, 2006, p. 721-724.
50. Marcus ALTFELD, et autres. « 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, 2001, p. 169-180.
51. Annette OXENIUS, et autres. « 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 Science of the United States of America*, vol. 97, n° 7, 2000, p. 3382-3387.
52. Firouze BANI-SADR, et autres. « Acute Guillain-Barre syndrome during the chronic phase of HIV infection and dramatic improvement under highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 16, n° 11, 2002, p. 1562

53. Peter PILIERO, et autres. « Guillain-Barre syndrome associated with immune reconstitution », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 36, n° 9, 2003, p. 111-114.
54. Giuseppe TAMBUSI, et autres. « Neurological symptoms during primary HIV infection correlate with high levels of HIV RNA in cerebrospinal fluid », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 30, n° 6, 2000, p. 962-965.
55. Michelle M. BERREY, et autres. « 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, 2001, p. 1466-1475.
56. Souheil-Antoine YOUNES, et autres. « HIV-1 viremia prevents the establishment of interleukin 2-producing HIV-specific memory CD4+ T cells endowed with proliferative capacity », *Journal of Experimental Medicine*, vol. 198, n° 12, 2003, p. 1909-1922.
57. Susan LITTLE, et autres. « Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV », *The New England Journal of Medicine*, vol. 347, n° 6, 2002, p. 385-394.
58. Daniel E. KAUFMANN, et autres. « Limited durability of viral control following treated acute HIV infection », *PLoS Medicine*, vol. 1, n° 2, 2004, p. e41.
59. Jose M. MIRO, et autres. « Structured treatment interruption in patients receiving HAART within 90 days after onset of primary HIV-1 infection symptoms: spontaneous control of viremia in only one third of cases after four cycles off therapy », XIV International AIDS Conference, Barcelone, 2002, abrégé n° ThOrB1437.
60. Bruno HOEN, et autres. « Absence of sustained benefit of HAART followed by structured treatment interruptions in primary HIV-1 infection: prolonged follow-up of patients enrolled in the PRIMSTOP (ANRS 100) trial », XVI International AIDS Conference, Toronto, 2006, abrégé n° MOPE0059.
61. Frederick M. HECHT, et autres. « A multicenter observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 194, n° 6, 2006, p. 725-733.
62. Hendrik STREECK, et autres. « Immunological and virological impact of highly active antiretroviral therapy initiated during acute HIV-1 infection », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 194, n° 6, 2006, p. 734-739.
63. Saurabh MEHANDRU, et autres. « Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection », *PLoS Medicine*, vol. 3, n° 12, 2006, p. 2335-2348.
64. GUADALUPE, Moraima et autres. « Viral suppression and immune restoration in the gastrointestinal mucosa of human immunodeficiency virus type 1-infected patients initiating therapy during primary or chronic infection », *Journal of Virology*, vol. 80, n° 16, 2006, p. 8236 - 8247.
65. POLES, Michael A. et autres. « Lack of decay of HIV-1 in gut-associated lymphoid tissue reservoirs in maximally suppressed individuals », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 43, n° 1, 2006, p. 65-68.
66. Sabine KINLOCH-DE LOES, et autres. « Impact of therapeutic immunization on HIV-1 viremia after discontinuation of antiretroviral therapy initiated during acute infection », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 192, n° 4, 2005, p. 607-617.
67. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. « 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 41, n° RR-17, 1992, p. 18.
68. Robert S. HOGG, et autres. « Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy », *Journal of American Medical Association*, vol. 279, n° 6, 1998, p. 450-454.
69. Frank J. PALELLA, et autres. « 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, 1998, p. 853-860.

70. Frank J. PALELLA, et autres. « Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata », *Annals of Internal Medicine*, vol. 138, n° 8, 2003, p. 620-626.
71. Timothy R. STERLING, et autres. « Improved outcomes with earlier initiation of highly active antiretroviral therapy among HIV infected patients who achieve durable virologic suppression: longer follow-up of an observational cohort study », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 188, n° 11, 2003, p. 1659-1665.
72. THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION. « Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: A collaborative analysis of 14 cohort studies », *The Lancet*, vol. 372, n° 9635, 2008, p. 293-299.
73. Evan WOOD, et autres. « 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 10⁹ cells/L », *Annals of Internal Medicine*, vol. 139, n° 10, 2003, p. 810-816.
74. Michael D. HUGHES, et Heather R. IBAUDO. « The search for data on when to start treatment for HIV infection », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 197, n° 8, 2008, p. 1084-1086.
75. THE STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY (SMART) STUDY GROUP. « CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment », *The New England Journal of Medicine*, vol. 355, n° 22, 2006, p. 2283-2296.
76. THE STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY (SMART) STUDY GROUP. « 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, 2008, p. 1133-1144.
77. WHEN TO START CONSORTIUM. « 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, 2009, p. 1352-1363.
78. Ángeles JAÉN, et autres. « 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, 2008, p. 212-220.
79. Mari M. KITAHATA, et autres. « Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival », *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, n° 18, 2009, p. 1815-1826.
80. Paul E. SAX, et autres. « When to start antiretroviral therapy — Ready when you are? », *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, n° 18, 2009, p. 1897-1899.
81. Laurent HOCQUELOUX, et autres. « 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.
82. Richard D. MOORE, et Jeanne 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, 2007, p. 441-446.
83. Kenneth LICHTENSTEIN, et autres. « 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, 2008, p. 27-35.
84. 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, 2004, p. 51-58.
85. THE ANTIRETROVIRAL THERAPY (ART) COHORT COLLABORATION. « Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: Collaborative analysis of prospective studies », *AIDS*, vol. 21, n° 9, 2007, p. 1185-1197.

86. Matthias EGGER, et autres. « Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies », *The Lancet*, vol. 360, n° 9327, 2002, p. 119-129.
87. John G. BARTLETT, et autres. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*, U.S. Department of Health and Human Services, 2006, 115 p.
88. John W. MELLORS, et autres. « Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection », *Annals of Internal Medicine*, vol. 126, n° 12, 1997, p. 946-954.
89. John P. PHAIR, et autres. « Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 16, n° 18, 2002, p. 2455-2459.
90. Yves BENHAMOU, et autres. « Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients », *Hepatology*, vol. 30, n° 4, 1999, p. 1054-1058.
91. Massimo PUOTI, et autres. « 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, 2001, p. 134-137.
92. Mohamed G. ATTA, et autres. « Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy », *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 21, n° 10, 2006, p. 2809-2813.
93. Elissa J. SCHWARTZ, et autres. « Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease », *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 16, n° 8, 2005, p. 2412-2420.
94. Jean-Guy BARIL, et autres. *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, ministère de la Santé et des Services sociaux, 2009. En voie de publication.
95. Roy M. GULICK, et autres. « 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, 2003, p. 2345-2349.
96. Charles HICKS, et autres. « Current management challenges in HIV: tolerability of antiretrovirals and metabolic complications », *AIDS Patient Care and Studies*, vol. 17, n° 5, 2003, p. 221-233.
97. Robert MURPHY, et autres. « 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.
98. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX. *Le syndrome de la lipodysmorphie. Guide pour les professionnels de la santé*, Québec, ministère de la Santé et des Services sociaux, 2005, 34 p.
99. Richard H. HAUBRICH, et autres. « ACTG 5142 Published: Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment », *AIDS*, vol. 23, n° 9, 2009, p. 1109-1118.
100. Edwin DE JESUS, et autres. « Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 39, n° 7, 2004, p. 1038-1046.
101. Daniel PODZAMCZER, et autres. « 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, 2007, p. 139-147.
102. Graham J. MOYLE, et autres. « 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, 2005, p. 417-425.
103. Andrea JAMES, et Rosemary JOHANN-LIANG. « Increased rate and severity of abacavir-associated hypersensitivity reaction in randomized controlled clinical trials », 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2005, abrégé n° 835.

104. K.Y. SMITH, et autres. « 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, 2009, p. 1547-1556.
105. K. PAPPA, et autres. « 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 », XVII International AIDS Conference, Mexico, 2008, abrégé n° THAB0304.
106. S. MALLAL, et autres. « 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, 2002, p. 727-732.
107. E.J. PHILLIPS, et autres. « Utility of patch testing in patients with hypersensitivity syndromes associated with abacavir », *AIDS*, vol. 16, n° 16, 2002, p. 2223-2225.
108. S. MALLAL, et autres. « HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir », *The New England Journal of Medicine*, vol. 358, n° 6, 2008, p. 568-579.
109. 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, 2008, p. 1417-1426.
110. THE STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY (SMART) STUDY GROUP, INSIGHT GROUP et D:A:D STUDY GROUPS. « Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients », *AIDS*, vol. 22, n° 14, 2008, p. F17-F24.
111. S. LANG, et autres. « 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.
112. Cindy BROTHERS, et autres. « 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, 2009, p. 20-28.
113. Constance BENSON, et autres. « 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, 2009, abrégé n° 721.
114. Joel E. GALLANT, et autres. « Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: A 3-year randomized trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 292, n° 2, 2004, p. 191-201.
115. I. CASSETTI, et autres. « The safety and efficacy of tenofovir DF (TDF) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in antiretroviral-naïve patients through seven years », XVII International AIDS Conference, Mexico, 2008, abrégé n° TUPE0057.
116. Joel E. GALLANT, et autres. « Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz versus zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV », *The New England Journal of Medicine*, vol. 354, n° 3, 2006, p. 251-260.
117. Joel E. GALLANT, et autres. « Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 40, n° 8, 2005, p. 1194-1198.
118. Anton L. POZNIAK, et autres. « 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, 2006, p. 535-540.
119. Giuseppe LAPADULA, et autres. « Risk of early virological failure of once-daily tenofovir-emtricitabine plus twice-daily nevirapine in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 46, n° 7, 2008, p. 1127-1129.

120. David REY, et autres. « Early virologic non-response to once daily combination of lamivudine, tenofovir, and nevirapine in ART-naïve HIV-infected patients: preliminary results of the DAUFIN Study, 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections », Los Angeles, 2007, abrégé n° 503.
121. Richard H. HAUBRICH, et autres. « Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment », *AIDS*, vol. 23, n° 9, 2009, p. 1109-1118.
122. Constance BENSON, et autres. « A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV », *AIDS*, vol. 18, n° 17, 2004, p. 2269-2276.
123. GILEAD. *Emtriva^{MC} Package Insert*, Gilead, 2005.
124. Michael S. SAAG, et autres. « Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: A randomized trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 292, n° 2, 2004, p. 180-189.
125. C.A. BENSON, et autres (FTC-303/350 WRITING GROUP). « A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV », *AIDS*, vol. 18, n° 17, 2004, p. 2269-2276.
126. Desmond MAITLAND, et autres. « Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz: 12-week results from a randomized trial », *AIDS*, vol. 19, n° 11, 2005, p. 1183-1188.
127. Daniel PODZAMCZER, et autres. « Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz », *Antiviral Therapy*, vol. 10, n° 1, 2005, p. 171-177.
128. Jan VAN LUNZEN, et autres. « High rate of virological failure during once daily therapy with tenofovir + didanosine 250mg + efavirenz in antiretroviral naïve patients – Results of the 12 week interim analysis of the TEDDI trial », 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, 2005, abrégé n° TuPp0306.
129. Karim BOUBAKER, et autres. « Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: The Swiss HIV cohort study », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 33, n° 11, 2001, p. 1931-1937.
130. Michael E. COGLAN, et autres. « Symptomatic lactic acidosis in hospitalized antiretroviral-treated patients with human immunodeficiency virus infection: A report of 12 cases », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 33, n° 11, 2001, p. 1914-1921.
131. Patrick G. HOGGARD, et autres. « Effects of drugs on 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine phosphorylation in vitro », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 41, n° 6, 1997, p. 1231-1236.
132. Diane V. HAVLIR, et autres. « In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 182, n° 1, 2000, p. 321-325.
133. BRISTOL-MYERS SQUIBB CANADA. *Monographie de produit PrSustiva (éfavirenz)*, Bristol-Myers Squibb Canada, 2008, 60 p.
134. BOEHRINGER INGELHEIM CANADA. *Monographie du produit PrViramune® (névirapine)*, Boehringer Ingelheim Canada, 2009, 55 p.
135. T. CAMPBELL, et autres. « Long-term safety profile of etravirine in treatment-experienced, HIV-1-infected patients: Pooled 96-week results from the phase III DUET trials », 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, 2009, abrégé n° MOPEB038.
136. A. MILLS, et autres. « Etravirine (ETR; TMC125) demonstrates durable efficacy in treatment-experienced patients in the DUET trials: Pooled 96-week results », 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, 2009, abrégé n° MOPEB036.
137. Schlomo STASZEWSKI, et autres. « 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, 1999, p. 1865-1873.

138. Frank VAN LETH, et autres. « Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: A randomized open-label trial, the 2NN Study », *The Lancet*, vol. 363, n° 9417, 2004, p. 1253-1263.
139. Marina NÚÑEZ, et autres. « SENC (Spanish efavirenz vs. nevirapine comparison) trial: A randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals », *HIV Clinical Trials*, vol. 3, n° 3, 2002, p. 186-194.
140. Remko VAN LEEUWEN, et autres. « A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients », *AIDS*, vol. 17, n° 7, 2003, p. 987-999.
141. Daniel PODZAMCZER, et autres. « A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study) », *Antiviral Therapy*, vol. 7, n° 2, 2002, p. 81-90.
142. Melisse S. BAYLOR, et Rosemary JOHANN-LIANG. « Hepatotoxicity associated with nevirapine use », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 35, n° 5, 2004, p. 538-539.
143. Kirk V. SHEPARD. « Clarification of risk factors for severe life-threatening and fatal hepatotoxicity with Viramune® (nevirapine) », *Avis aux professionnels de la santé*, 2004.
144. Juan A. ARNAIZ, et autres. « Continued indinavir versus switching to indinavir/ritonavir in HIV-infected patients with suppressed viral load », *AIDS*, vol. 17, n° 6, 2003, p. 831-840.
145. Niel MALAN, et autres. « 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, 2008, p. 161-167.
146. Caroline SOLAS, et autres. « 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, 2002, p. 374-377.
147. Sharon WALMSLEY, et autres. « Lopinavir/ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 346, n° 26, 2002, p. 2039-2046.
148. Dale J. KEMPF, et autres. « Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 189, n° 1, 2004, p. 51-60.
149. Joseph GATHE, et autres. « A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naïve subjects through 48 weeks », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 50, n° 5, 2009, p. 474-481.
150. Margaret JOHNSON, et autres. « Once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 43, n° 2, 2006, p. 153-160.
151. Robert L. MURPHY, et autres. « Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects: 48-week results », *AIDS*, vol. 17, n° 18, 2003, p. 2603-2614.
152. Calvin COHEN, et autres. « 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, 2005, p. 1683-1692.
153. Jean-Michel MOLINA, et autres. « 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, 2008, p. 646-655.
154. Jean-Michel MOLINA, et autres. « CASTLE: Atazanavir-ritonavir vs lopinavir-ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-1 infected patients: 96 week efficacy & safety », 48th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2008), Washington, D.C., 2008, abrégé n° H-1250d.

155. Margaret JOHNSON, et autres. « Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures », *AIDS*, vol. 19, n° 7, 2005, p. 685-694.
156. Joseph GATHE, et autres. « SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients », *AIDS*, vol. 18, n° 11, 2004, p. 1529-1537.
157. Amalia RODRIGUEZ-FRENCH, et autres. « The NEAT study: A 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 35, n° 1, 2004, p. 22-32.
158. Joseph ERON, et autres. « 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 randomized non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 368, n° 9534, 2006, p. 476-482.
159. Sharon WALMSLEY, et autres. « 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, 2009, p. 367-374.
160. R. ORTIZ, et autres. « 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, 2008, p. 1389-1397.
161. Anthony Mills, et autres. « ARTEMIS: Efficacy and Safety of Darunavir/ritonavir (DRV/r) 800/100 mg Once-daily vs Lopinavir/ritonavir (LPV/r) in Treatment-naïve, HIV-1-infected Patients at 96 Wks », 48th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2008), Washington, D.C., 2008, abrégé n° H-1250c.
162. Julio S.MONTANER, et autres. « FOCUS study: saquinavir QD regimen versus efavirenz QD regimen 48 week analysis in HIV infected patients », 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002, abrégé n° H-167.
163. John G.BARTLETT, et autres. « Long-term results of initial therapy with abacavir and lamivudine combined with efavirenz, amprenavir/ritonavir, or stavudine », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 43, n° 3, 2006, p. 284-292.
164. Kathleen SQUIRES, et autres. « Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 36, n° 5, 2004, p. 1011-1019.
165. Valentina STOSOR, et autres. « Transient viremia in HIV-infected patients and use of plasma preparation tubes », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 41, n° 11, 2005, p. 1671-1674.
166. Sharon A. RIDDLER, et autres. « Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 358, n° 20, 2008, p. 2095-2106.
167. J. SIERRA MADERO, et autres. « 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 », XVII International AIDS Conference, Mexico, 2008, abrégé n° TUAB0104.
168. T. CAMPBELL, et autres. « PEARLS (ACTG A5175): A multinational study of didanosine-EC, emtricitabine and atazanavir vs. co-formulated zidovudine/lamivudine and efavirenz for initial treatment of HIV-1 infection », XVII International AIDS Conference, Mexico, 2008, abrégé n° THAB0404.
169. THE D:A:D STUDY GROUP. « Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction », *The New England Journal of Medicine*, vol. 356, n° 17, 2007, p. 1723-1735.
170. Jens LUNDGREN, et autres. « 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.

171. Martin MARKOWITZ, et autres. « 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, 2007, p. 125-133.
172. J. LENNOX, et autres. « STARTMRK: A phase III study of the safety & efficacy of raltegravir (RAL)-based vs efavirenz (EFV)-based combination therapy in treatment-naïve HIV-infected patients », 48th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, D.C., 2008, abrégé n° H-896a.
173. Schlomo STASZEWSKI, et autres. « Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 285, n° 9, 2001, p. 1155-1163.
174. Asda VIBHAGOO, et autres. « Triple nucleoside treatment with abacavir plus the lamivudine/zidovudine combination tablet (COM) compared to indinavir/COM in antiretroviral therapy-naïve adults: Results of a 48-week open-label, equivalence trial (CNA3014) », *Current Medical Research and Opinion*, vol. 20, n° 7, 2004, p. 1103-1114.
175. Roy M. GULICK, et autres. « Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 350, n° 18, 2004, p. 1850-1861.
176. Joel E. GALLANT, et autres. « Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV infected antiretroviral-naïve subjects », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 192, n° 11, 2005, p. 1921-1930.
177. Roland LANDMAN, et autres. « Early virologic failure and rescue therapy of tenofovir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: TONUS study (MEA 021) », *HIV Clinical Trials*, vol. 6, n° 6, 2005, p. 291-301.
178. Joseph G. JEMSEK, et autres. « Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naïve, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF », 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2004, abrégé n° 51.
179. Jan GERSTOFT, et autres. « Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine », *AIDS*, vol. 17, n° 14, 2003, p. 2045-2052.
180. Claudine DUVIVIER, et autres. « Lower rate of virological suppression in naïve patients initiating HAART with NRTI-sparing regimen compared to standard NRTI-containing regimen: results from the Hippocampe – ANRS 121 trial », 10th European AIDS Conference, Dublin, 2005, abrégé n° PS1/3.
181. Margaret A. FISCHL, et autres. « Randomized open-label trial of two simplified, class-sparing regimens following a first suppressive three or four-drug regimen », *AIDS*, vol. 21, n° 3, 2007, p. 325-333.
182. Roy M. GULICK, et autres. « Three vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. A randomized controlled trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 296, n° 7, 2006, p. 769-781.
183. Jean-François DELFRAISSY, et autres. « Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients », *AIDS*, vol. 22, n° 3, 2008, p. 385-393.
184. Federico PULIDO, et autres. « Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV », *AIDS*, vol. 22, n° 2, 2008, p. F1-F9.
185. Michael S. SAAG, et autres. « 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.
186. M. SANTOSCOY, et autres. « TMC278 (rilpivirine), a next-generation NNRTI, demonstrates long-term efficacy and tolerability in ARV-naïve patients: 96-week results of study C204 », XVII International AIDS Conference, Mexico, 2008, abrégé n° TUAB0103.

187. Martyn A. FRENCH, et autres. « Immune restoration disease after antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 18, n° 12, 2004, p. 1615-1627.
188. Graeme MEINTJES, et autres. « Randomized placebo-controlled trial of prednisone for the TB immune reconstitution inflammatory syndrome », 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, 2009, abrégé n° 34.
189. David M. MURDOCH, et autres. « Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): Review of common infectious manifestations and treatment options », *AIDS Research and Therapy*, vol. 4, n° 9, 2007, s. p.
190. David M. MURDOCH, et autres. « HIV immune reconstitution syndrome in sub-Saharan Africa », *AIDS*, vol. 22, n° 13, 2008, p. 1689-1690.
191. Yukari MANABE, et autres. « Immune reconstitution inflammatory syndrome: Risk factors and treatment implications », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 46, n° 4, 2007, p. 456-462.
192. Jaime ROBERTSON, et autres. « Immune reconstitution syndrome in HIV: Validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 42, n° 11, 2006, p. 1639-1646.
193. I. RATNAM, et autres. « 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, 2006, p. 418-427.
194. Norbert A. FOUDRAINE, et autres. « Improvement of chronic diarrhoea in patients with advanced HIV-1 infection during potent antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 12, n° 1, 1998, p. 35-41.
195. Andrew CARR, et autres. « Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy », *The Lancet*, vol. 351, n° 9098, 1998, p. 256-261.
196. Wolfgang SCHMIDT, et autres. « 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, 2001, p. 984-987.
197. Yin M. MIAO, et autres. « Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 25, n° 2, 2000, p. 124-129.
198. Matthieu LAFAURIE, et autres. « Remission of disseminated infection caused by encephalocytozoon intestinalis with highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 17, n° 4, 2003, p. 640-641.
199. Pilar MIRALLES, et autres. « Treatment of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy with highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 12, n° 18, 1998, p. 2467 - 2472.
200. Barbara GIUDICI, et autres. « 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, 2000, p. 95-99.
201. Andrea DE LUCA, et autres. « 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, 2000, p. 1077-1083.
202. Guiseppe MURDACA, et autres. « 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, 2002, p. 304-305.
203. Jasjit GILL, et autres. « 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, 2002, p. 384-390.
204. Dimitra BOURBOULIA, et autres. « Short- and long-term effects of highly active antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus immune responses and viraemia », *AIDS*, vol. 18, n° 3, 2004, p. 485-493.

205. Andrew R. ZOLOPA, et autres. « Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: A multicenter randomized strategy trial », *PLoS ONE*, vol. 4, n° 5, 2009, p. e5575.
206. Gilian DEAN, et autres. « Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 16, n° 1, 2002, p. 75-83.
207. William BURMAN, et autres. « Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis », *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, vol. 11, n° 12, 2007, p. 1282-1289.
208. Enrique NAVAS, et autres. « Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy », *Archives of Internal Medicine*, vol. 162, n° 1, 2002, p. 97-99.
209. Helen MCILLERON, et autres. « Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: Drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 196, suppl. 1, 2007, p. S63-S75.
210. Santiago MORENO, et autres. « Optimal timing of administration of ART in AIDS patients with tuberculosis », 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2005, abrégé n° 890.
211. Salim Abdool KARIM, et autres. « Initiating ART during TB Treatment Significantly Increases Survival: Results of a Randomized Controlled Clinical Trial in TB/HIV-co-infected Patients in South Africa », 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, 2009, abrégé n° 36a.
212. Maria VELASCO, et autres. « Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 50, n° 2, 2009, p. 148-152.
213. Andrew VERNON, et autres. « Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid », *The Lancet*, vol. 353, n° 9167, 1999, p. 1843-1847.
214. Jonathan KAPLAN, et autres. « Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-Infected persons », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 51, n° RR-48, 2002, 60 p.
215. William BURMAN, et autres. « Acquired Rifamycin Resistance with Twice-Weekly Treatment of HIV-related Tuberculosis », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 173, 2006, p. 350-356.
216. AMERICAN THORACIC SOCIETY, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION et INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. « Treatment of tuberculosis », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 167, n° 4, 2003, p. 603-662.
217. Andrea DE LUCA, et autres. « Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects », *Archives of Internal Medicine*, vol. 162, n° 18, 2002, p. 2125-2132.
218. Antonio ACETI, et autres. « 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, 2002, p. 41-48.
219. Ferdinand WIT, et autres. « Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 186, n° 1, 2002, p. 23-31.
220. Mark S. SULKOWSKI, et autres. « Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections », *Hepatology*, vol. 35, n° 1, 2002, p. 182-189.
221. Douglas T. DIETERICH, et autres. « Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 38, n° 2, 2004, p. S80-S89.

222. Mark S. SULKOWSKI, et autres. « Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection », *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, n° 1, 2000, p. 74-80.
223. Fabrice BONNET, et autres. « A cohort study of nevirapine tolerance in clinical practice: French Aquitaine Cohort, 1997-1999 », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 35, n° 10, 2002, p. 1231-1237.
224. Marina NÚÑEZ, et autres. « Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 27, n° 5, 2001, p. 426-431.
225. Gabriella VERUCCHI, et autres. « Ultrastructural liver mitochondrial abnormalities in HIV/HCV-coinfected patients receiving antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 35, n° 3, 2004, p. 326-328.
226. Ulrich WALKER, et autres. « Depletion of mitochondrial DNA in liver under antiretroviral therapy with didanosine, stavudine, or zalcitabine », *Hepatology*, vol. 39, n° 2, 2004, p. 311-317.
227. Jean-Guy BARIL, et autres. *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.
228. Stefan MAUSS, et autres. « Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy », *AIDS*, vol. 18, n° 3, 2004, p. F21-F25.
229. Thomas N. KAKUDA, et Brinkman Kees. « Mitochondrial toxic effects and ribavirin », *The Lancet*, vol. 357, n° 9270, 2001, p. 1802-1803.
230. Teresa GARCIA-BENAYAS, et autres. « Weight loss in HIV-infected patients », *The New England Journal of Medicine*, vol. 347, n° 16, 2002, p. 1287-1288.
231. Alfredo ALBERTI, et autres. « 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, 2005, p. 615-624.
232. Vincent SORIANO, et autres. « Care of patients with chronic hepatitis B and HIV coinfection: Recommendations from an HIV-HBV International Panel », *AIDS*, vol. 19, n° 3, 2005, p. 221-240.
233. Morris SHERMAN, et autres. « Management of chronic hepatitis B: consensus guidelines », *Canadian Journal of Gastroenterology*, vol. 21, suppl. C, 2007, p. C5-C24.
234. PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*, U.S. Department of Health and Human Services, 2008, 128 p.
235. M.A. MCMAHON, et autres. « The HBV drug entecavir: Effects on HIV-1 replication and resistance », *The New England Journal of Medicine*, vol. 356, n° 25, 2007, p. 2614-2621.
236. Mamta K. JAIN, et Cindy 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, 2007, p. 2365-2366.
237. Simon PORTSMOUTH, et autres. « A comparison of regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in preventing Kaposi's sarcoma », *AIDS*, vol. 17, n° 11, 2003, p. F17-F22.
238. Christian HOFFMANN, et autres. « Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma », *AIDS*, vol. 17, n° 10, 2003, p. 1521-1529.
239. Daniel J. SKIEST, et Craig CROSBY. « Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with primary central nervous system lymphoma », *AIDS*, vol. 17, n° 12, 2003, p. 1787-1793.

240. Mark BOWER, et autres. « 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, 2004, p. 1563-1565.
241. Paula SCHUMAN, et autres. « 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, 2003, p. 128-136.
242. PIKETTY, Christophe et autres. « 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, 2004, p. 96-99.
243. Alex FERENCZY, et autres. « Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 169, n° 5, 2003, p. 431-434.
244. Rhoda S. SPERLING, et autres. « Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group », *The New England Journal of Medicine*, vol. 335, n° 22, 1996, p. 1621-1629.
245. Ellen R. COOPER, et autres. « Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 29, n° 5, 2002, p. 484-494.
246. Laura A. GUAY, et autres. « Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomized trial », *The Lancet*, vol. 354, n° 9181, 1999, p. 795-802.
247. Nancy A. WADE, et autres. « Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus », *The New England Journal of Medicine*, vol. 339, n° 20, 1998, p. 1409-1414.
248. Nathan SHAFFER, Marc BULTERYS et Robert J. SIMONDS. « Short courses of zidovudine and perinatal transmission of HIV », *The New England Journal of Medicine*, vol. 340, n° 13, 1999, p. 1042-1043.
249. Laurent MANDELBROT, et autres. « Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1 », *Journal of the American Medical Association*, vol. 285, n° 16, 2001, p. 2083-2093.
250. Alejandro DORENBAUM, et autres. « Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: A randomized trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 288, n° 2, 2002, p. 189-198.
251. John P. IOANNIDIS, et autres. « Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 183, n° 4, 2001, p. 539-545.
252. PUBLIC HEALTH SERVICE TASK FORCE, et PERINATAL HIV GUIDELINES WORKING GROUP. *Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States*, 2009, 90 p.
253. Monica M. PARKER, et autres. « Prevalence of genotypic drug resistance among a cohort of HIV-infected newborns », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 32, n° 3, 2003, p. 292-297.
254. Marine KARCHAVA, et autres. « Prevalence of drug-resistance mutations and non-subtype B strains among HIV-infected infants from New York State », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 42, n° 5, 2006, p. 614-619.

255. M. MCCONNELL, et autres. « Effectiveness of repeat single-dose nevirapine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in repeat pregnancies in Uganda », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 46, n° 3, 2007, p. 291-296.
256. James A. MCINTYRE, et autres. « Addition of short course Combivir (CBV) to single dose Viramune (sdNVP) for the prevention of mother to child transmission (pMTCT) of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal and paediatric NNRTI-resistant virus », 3rd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, 2005, abrégé n° Tufo0204.
257. Marie-Laure CHAIX, et autres. « Low risk of nevirapine resistance mutations in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: Agence Nationale de Recherches sur le SIDA Ditrane Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 193, n° 4, 2006, p. 482-487.
258. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Mother-to-Child (Perinatal) HIV Transmission and Prevention*, Centers for Disease Control and Prevention, 2007, 5 p.
259. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. *Médicaments antirétroviraux pour traiter la femme enceinte et prévenir l'infection à VIH chez l'enfant : vers un accès universel : recommandations pour une approche de santé publique*, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006, 92 p.
260. THE INTERNATIONAL PERINATAL HIV GROUP. « The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. A meta-analysis of 15 prospective cohort studies », *The New England Journal of Medicine*, vol. 340, n° 13, 1999, p. 977-987.
261. THE EUROPEAN MODE OF DELIVERY COLLABORATION. « Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: A randomized clinical trial », *The Lancet*, vol. 353, n° 9158, 1999, p. 1035-1039.
262. Kenneth L. DOMINGUEZ, et autres. « Increasing trend of Cesarean deliveries in HIV-infected women in the United States from 1994 to 2000 », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 33, n° 2, 2002, p. 232-238.
263. Paul E. SAX, et autres. « ACTG 5202: shorter time to virologic failure (VF) with abacavir/lamivudine (ABC/3TC) than tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) as part of combination therapy in treatment-naïve subjects with screening HIV RNA $\geq 100,000$ c/mL », XVII International AIDS Conference, Mexico, 2008, abrégé n° THAB0303.
264. Michael A. POLIS, et autres. « 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, 2001, p. 1760-1765.
265. Franco MAGGIOLO, et autres. « 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, 2000, p. 36-43.
266. Frank HECHT, et autres. « CD4 activation predicts virologic failure in HAART for primary HIV », 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, abrégé n° 518.
267. Susan SUFKA, et autres. « Prolonged CD4⁺ cell/virus load discordance during treatment with protease Inhibitorbased highly active antiretroviral therapy: Immune response and viral control », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 187, n° 7, 2003, p. 1027-1037.
268. Ana BARRIOS, et autres. « Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine », *AIDS*, vol. 19, n° 6, 2005, p. 569-575.
269. Fátima BRAÑAS, et autres. « Effectiveness of HAART in the elderly, 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy », San Francisco, 2006, abrégé n° H-1394.
270. Melissa F. MILLER, et autres. « Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 41, n° 5, 2005, p. 713-720.
271. Eric S. ROSENBERG, et autres. « Immune control of HIV-1 early treatment acute infection », *Nature*, vol. 408, n° 6803, 2000, p. 523-526.

272. Mark DYBUL, et autres. « 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, 2003, p. 388-396.
273. Annette OXENIUS, et autres. « Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 99, n° 21, 2002, p. 13747-13752.
274. Mark DYBUL, et autres. « Short cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: Effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 98, n° 28, 2001, p. 15161-15166.
275. Peter G. CARDIELLO, et autres. « A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV type 1 infection », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 40, n° 4, 2005, p. 594-600.
276. Lucia PALMISANO, et autres. « 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, 2007, p. 39-47.
277. Bruno MARCHOU, et autres. « Intermittent antiretroviral therapy in patients with controlled HIV infection », *AIDS*, vol. 21, n° 4, 2007, p. 457-466.
278. Jintanat ANANWORANICH, et autres. « CD4-guided scheduled treatment interruptions compared with continuous therapy for patients infected with HIV-1: Results of the Staccato randomized trial », *The Lancet*, vol. 368, n° 9534, 2006, p. 459-465.
279. Lucia PALMISANO, et autres. « 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.
280. Nathalie DANIEL, et autres. « Emergence of HIV-1 mutated strains after interruption of highly active antiretroviral therapy in chronically infected patients », *AIDS*, vol. 17, n° 14, 2003, p. 2126-2129.
281. Pablo BARREIRO, et autres. « 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.
282. Christine DANIEL, et autres. « 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, abrégé n° 778.
283. Patrick M. TARWATER, et autres. « Prolonged treatment interruption after immunologic response to highly active antiretroviral therapy », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 37, n° 11, 2003, p. 1541-1548.
284. Christine DANIEL, et autres. « CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in West Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): A randomized trial », *The Lancet*, vol. 367, n° 9527, 2006, p. 1981-1989.
285. STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY (SMART) STUDY GROUP, et autres. « CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment », *The New England Journal of Medicine*, vol. 355, n° 22, 2006, p. 2283-2296.
286. F. MAGGIOLO, et autres. « O213-CD4 guided STI in patients responding to HAART », Communication présentée à la 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 9-13 novembre 2008, *Journal of the International AIDS Society*, vol. 11, suppl. 1, novembre 2008, p. O18.

287. Renato MASERATI, et autres. « CD4+cell loss during STIs (structured treatment interruption) », 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002, abrégé n° H-1745.
288. Franco MAGGIOLO, et autres. « Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: A controlled, prospective trial », *AIDS*, vol. 18, n° 3, 2004, p. 439-446.
289. Manuel L. FERNÁNDEZ GUERRERO, et autres. « Long-term follow-up of asymptomatic HIV-infected patients who discontinued antiretroviral therapy », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 41, n° 3, 2005, p. 390-394.
290. Stephen TAYLOR, et autres. « Stop study: After discontinuation of efavirenz, plasma concentrations may persist for 2 weeks or longer », 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2004, abrégé n° 131.
291. Heather J. RIBAUDO, et autres. « Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an adult AIDS Clinical Trials Group Study », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 42, n° 3, 2006, p. 401-407.
292. Z.V. FOX, et autres. « 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, abrégé n° 3.
293. Desmond MAITLAND, et autres. « 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, poster 293.
294. Gene D. MORSE, « Pharmacogenetic factors and the discontinuation of efavirenz », *AIDS Clinical Care*, vol. 18, n° 4, 2006, p. 40
295. S. TAYLOR, et autres. « Kaletra single agent therapy as a universal ART stopping strategy: The STOP 2 study », 10th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Amsterdam, abrégé n° 17.
296. Peter G. CARDIELLO, et autres. « Simplifying protease inhibitor therapy with once-daily dosing of saquinavir soft-gelatin capsules/ritonavir (1600/100 mg): HIVNAT 001.3 study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 29, n° 5, 2002, p. 464-470.
297. Anita VAUGHN, et autres. « Evaluation of symptoms related to HIV and its treatment in patients (pts) before and after substitution of their PI/NNRTI with lopinavir/ritonavir (LPV/r) », XV International AIDS Conference, Bangkok, 2004, abrégé n° D11477.
298. Robin S. WOOD, et autres. « Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 36, n° 2, 2004, p. 684-692.
299. Jose M. GATELL, et autres. « 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 (AI424-097) », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 44, n° 11, 2007, p. 1484-1492.
300. J. MALLOLAS, et autres. « 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, 2009, p. 29-36.
301. Graeme MOYLE, et autres. « 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 », XVII International AIDS Conference, Mexico, 2008, abrégé n° MOPDB103.
302. B. YOUNG, et autres. « Switching to fosamprenavir (FPV) led to similar efficacy and safety in HIV-1-infected subjects on their first PI regimen: A prospective, open-label, multicenter, randomized trial (ESS100290) », XVII International AIDS Conference, Mexico, abrégé n° TUPE0067.

303. Stephen BECKER, et autres. « 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.
304. Eugenia NEGREDO, et autres. « 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, 2002, p. 504-510.
305. Esteban MARTÍNEZ, et autres. « 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, 2003, p. 1036-1046.
306. Franco MAGGIOLO, et autres. « Outcome of 2 simplification strategies for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 37, n° 1, 2003, p. 41-49.
307. Jose L. CASADO, et autres. « 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.
308. Lidia RUIZ, et autres. « 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, 2001, p. 229-236.
309. Leonardo CALZA, et autres. « Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia », *AIDS*, vol. 19, n° 10, 2005, p. 1051-1058.
310. Pablo BARREIRO, et autres. « 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, 2000, p. 807-812.
311. Jean-Michel MOLINA, et autres. « 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, 2005, p. 830-839.
312. Christine KATLAMA, et autres. « Successful substitution of protease inhibitors with SUSTIVA (Efavirenz) in patients with undetectable plasma HIV-1 RNA levels-results of a prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 266-027) », XIII International AIDS Conference, Durban, 2000, abrégé n° LbPeB7044.
313. Esteban MARTÍNEZ, et autres. « An open randomized study on the replacement of HIV-1 protease inhibitors by efavirenz in chronically suppressed HIV-1-infected patients with lipodystrophy », 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 2001, abrégé n° 668.
314. Edwin DE JESUS, et autres. « 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, 2009, p. 163-174.
315. Milos OPRAVIL, et autres. « 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, 2002, p. 1251-1260.
316. Nathan CLUMECK, et autres. « 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, 2001, p. 1517-1526.
317. Christine KATLAMA, et autres. « 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, 2003, p. 79-86.
318. Jean-Guy BARIL, et autres. *Le syndrome de la lipodystrophie. Guide pour les professionnels de la santé*, Québec, ministère de la Santé et des Services sociaux, 2005, 32 p.

319. Andrew CARR, et autres. « Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy: a randomized trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 288, n° 2, 2002, p. 207-215.
320. Grace A. MCCOMSEY, et autres. « 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, 2004, p. 263-270.
321. Graeme MOYLE, et autres. « A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy », *AIDS*, vol. 20, n° 16, 2006, p. 2043-2050.
322. Allison MARTIN, et autres. « 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, 2004, p. 1029-1036.
323. Ana MILINKOVIC, et autres. « The impact of reducing stavudine dose versus switching to tenofovir on plasma lipids, body composition and mitochondrial function in HIV-infected patients », *Antiretroviral Therapy*, vol. 12, n° 3, 2007, p. 407-415.
324. Esteban MARTÍNEZ, et autres. « 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 », XVII International AIDS Conference, Mexico, 2008, abrégé n° MOPDB102.
325. Graeme MOYLE, et autres. « 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.
326. Jose M. GATELL, et autres. « Efficacy and safety of NRTI's switch to tenofovir plus emtricitabine (Truvada(R)) vs. abacavir plus lamivudine (Kivexa(R)) in patients with virologic suppression receiving a lamivudine containing HAART: The BICOMBO study », 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007, abrégé n° WESS102.
327. M.A. VALANTIN, et autres. « Switching NRTI backbone to tenofovir plus emtricitabine (Truvada®, TVD) promptly improves triglycerides and LDL-cholesterol levels in dyslipidemic HIV patients: The TOTEM randomized trial », XVII International AIDS Conference, Mexico, 2008, abrégé n° THPE0156.
328. D. COOPER, et autres. « Simplification with fixed-dose tenofovir/emtricitabine or Abacavir/lamivudine in adults with suppressed HIV replication: The STEAL Study, a randomized, open-label, 96-week, non-inferiority trial, 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections », Montréal, 2009, abrégé n° 576.
329. Nathalie et DE CASTRO, autres. « Switch from enfuvirtide to raltegravir in highly treatment-experienced HIV-1-infected patients: A randomized open-label non-inferiority trial, easier-ANRS 138 », 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, 2009, abrégé n° 572.
330. Marianne HARRIS, et autres. « Outcomes of multidrug-resistant patients switched from enfuvirtide to raltegravir within a virologically suppressive regimen », *AIDS*, vol. 22, n° 10, 2008, p. 1224-1226.
331. Annie TALBOT, et autres. « Switch from enfuvirtide to raltegravir in patients with undetectable viral load: Efficacy and safety at 24 weeks in a Montreal cohort », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 51, n° 3, 2009, p. 362-364.
332. Joseph ERON, et autres. « Switching from stable lopinavir/ritonavir-based to raltegravir-based combination ART resulted in a superior lipid profile at week 12 but did not demonstrate non-inferior virologic efficacy at week 24 », 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, 2009, abrégé n° 70aLB.
333. Harold P. KATNER, et autres. « Open-label study of a twice-daily indinavir 800-mg/ritonavir 200-mg regimen in HIV-infected adults failing a protease inhibitor regimen », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, n° 5, 2002, p. 483-487.

334. Vincent CALVEZ, Viet autres. «Efficacy of ritonavir/amprenavir containing regimen in HIV-1 protease inhibitor experienced patients and predictivity of the delta viral load values up to week at 24 using genotypic inhibitory quotient», 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003, abrégé n° 165.
335. Robert T. SCHOOLEY, et autres. « Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: Results from a 48-week, randomized, double-blind study », *AIDS*, vol. 16, n° 9, 2002, p. 1257-1263.
336. Kathleen SQUIRES, et autres. « Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection: A randomized trial », *Annals of Internal Medicine*, vol. 139, n° 5, 2003, p. 313-320.
337. Jean-Michel MOLINA, et autres. « Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy: a randomized placebo-controlled trial », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 191, n° 6, 2005, p. 830-839.
338. Nicolai LOHSE, et autres. «Declining risk of triple-class antiretroviral drug failure in Danish HIV-infected individuals», *AIDS*, vol. 19, n° 8, 2005, p. 815-822.
339. Richard D. MOORE, et autres. « 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, 2005, p. 195-198.
340. Mary ALBRECHT, et autres. « Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 345, n° 6, 2001, p. 398-407.
341. Robert W. SHAFER, et autres. « 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, 2003, p. 2304-2315.
342. B. WOODFALL, et autres. « 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.
343. K. RUXRUNGTHAM, et autres. « 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, 2008, p. 883-896.
344. Roy M. GULICK, et autres. « 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, 2000, p. 1375-1384.
345. Scott M. HAMMER, et autres. « Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 288, n° 2, 2002, p. 169-180.
346. Gregory K. ROBBINS, et autres. « Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 349, n° 24, 2003, p. 2293-2303.
347. Robert ELSTON, et autres. « GW433908 (908)/ritonavir (r): 48 week results in PI-experienced subjects: A retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype », XV International AIDS Conference, Bangkok, 2004, abrégé n° MoOrB1055.
348. Ulrik B. DRAGSTED, et autres. « 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.
349. José VALDEZ MADRUGA, et autres. « Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: A randomized controlled phase III trial », *The Lancet*, vol. 370, n° 9581, 2007, p. 49-58.
350. Jacob P. LALEZARI, et autres. « 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, 2003, p. 2175-2185.

351. Adriano LAZZARIN, et autres. « 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, 2003, p. 2186-2195.
352. Charles HICKS, et autres. « 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 randomized open-label trials », *The Lancet*, vol. 368, n° 9534, 2006, p. 466-475.
353. Bonaventura CLOTET, et autres. « 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 randomized trials », *The Lancet*, vol. 369, n° 9568, 2007, p. 1169-1178.
354. J.V. MADRUGA, et autres. « Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial », *The Lancet*, vol. 370, n° 9581, 2007, p. 29-38.
355. Adriano LAZZARIN, et autres. « Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial », *The Lancet*, vol. 370, n° 9581, 2007, p. 39-48.
356. R.T. STEIGBIGEL, et autres. « Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, n° 4, 2008, p. 339-354.
357. D.A. COOPER, et autres. « Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, n° 4, 2008, p. 355-365.
358. Roy STEIGBIGEL, et autres. « 96-Week Results from BENCHMRK 1 and 2, Phase III Studies of Raltegravir in Patients Failing ART with Triple-class-resistant HIV », 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, 2009, abrégé n° 571b.
359. Y. YAZDANPANA, et autres. « High rate of virologic success with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: results of the ANRS 139 TRIO trial », 17th International AIDS Conference, Mexico, 2008, abrégé n° THAB0406.
360. Jody LAWRENCE, et autres. « Structured Treatment Interruption in patients with multidrug-resistant Human Immunodeficiency Virus », *New England Journal of Medicine*, vol. 349, n° 9, 2003, p. 837 - 846.
361. Sharon WALMSLEY, et autres. *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.
362. Antonella CASTAGNA, et autres. « Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study) », *AIDS*, vol. 20, n° 6, 2006, p. 795-803.
363. Antonella CASTAGNA, et autres. « 144-Week Clinical and Immunological Outcome of HIV-1-infected Subjects Receiving Lamivudine Monotherapy or Treatment Interruption », 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, 2007, abrégé n° 516.
364. Sophie LOW-BEER, et autres. « Adherence to triple therapy and viral load response », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 23, n° 4, 2000, p. 360-361.
365. Patricia GARCIA DE OLALLA, et autres. « Impact of adherence on highly active antiretroviral therapy on survival on HIV-infected patients », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 30, n° 1, 2002, p. 105-110.
366. David L. PATERSON, et autres. « Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection », *Annals of Internal Medicine*, vol. 133, n° 1, 2000, p. 21-30.
367. David R. BANGSBERG, et autres. « Non-adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy predicts progression to AIDS », *AIDS*, vol. 15, n° 9, 2001, p. 1181-1183.

368. Evan WOOD, et autres. « Is there a baseline CD4 cell count that precludes a survival response to modern antiretroviral therapy? », *AIDS*, vol. 17, n° 5, 2003, p. 711-720.
369. W.G. POWDERLY, et autres. « Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 13, n° 14, 1999, p. 1873-1880.
370. Traci E. YAMASHITA, et autres. « Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study », *AIDS*, vol. 15, n° 6, 2001, p. 735-746.
371. Jean B. NACHEGA, et autres. « Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes », *Annals of Internal Medicine*, vol. 146, n° 8, 2007, p. 564 - 573.
372. Ajay K. SETHI, et autres. « Association between Adherence to Antiretroviral Therapy and Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 37, n° 8, 2003, p. 1112-1118.
373. Richard P. HARRIGAN, et autres. « 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, 2005, p. 339-347.
374. Robert S. HOGG, et autres. « Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up », *AIDS*, vol. 16, n° 7, 2002, p. 1051-1058.
375. Jean B. NACHEGA, et autres. « 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, 2006, p. 78 - 84.
376. Evan WOOD, et autres. « Impact of baseline viral load and adherence on survival of HIV-infected adults with baseline CD4 cell counts ≥ 200 cells/ μ l », *AIDS*, vol. 20, n° 8, 2006, p. 1117-1124.
377. Franco MAGGIOLO, et autres. « Effect of Adherence to HAART on Virologic Outcome and on the Selection of Resistance-Confering Mutations in NNRTI- or PI-Treated Patients », *HIV Clinical Trials*, vol. 8, n° 5, 2007, p. 282-292.
378. David R. BANGSBERG, et autres. « Paradoxes of adherence and drug resistance to HIV antiretroviral therapy », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 53, n° 5, 2004, p. 696-699.
379. David R. BANGSBERG, et autres. « Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness », *AIDS*, vol. 20, n° 2, 2006, p. 223-231.
380. David R. BANGSBERG, et Steven G DEEKS. « Is Average Adherence to HIV Antiretroviral Therapy Enough? », *Journal of General Internal Medicine*, vol. 17, n° 10, 2002, p. 812-813.
381. Franco MAGGIOLO, et autres. « Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 40, n° 1, 2005, p. 158-163.
382. David R. BANGSBERG. « Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 43, n° 7, 2006, p. 939-941.
383. Martin S. KING, et autres. « 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, 2005, p. 2046-2052.
384. Brian CONWAY. « The role of adherence to antiretroviral therapy in the management of HIV infection », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 45, suppl. 1, 2007, p. S14-S18.
385. Stephen TAYLOR, et autres. « Stopping antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 21, n° 13, 2007, p. 1673-1682.
386. J. HEERA, et autres. « 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.

387. GOLIN, Carol E. et autres. « 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, 2004, p. 16-27.
388. Frederick ALTICE, et autres. « Trust and acceptance of and adherence to antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 28, n° 1, 2001, p. 47-58.
389. Fabrizio STARACE, et autres. « Depression is a risk factor for suboptimal adherence to highly active antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, suppl. 3, 2002, p. S136-S139.
390. Anne-Deborah BOUHNICK, et autres. « Nonadherence among HIV infected drug users: the impact of social instability », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, suppl. 3, 2002, p. S149-S153.
391. J.H. ARNSTEN, et autres. « 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, 2002, p. 377-381.
392. Adriana AMMASSARI, et autres. « 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, 2001, p. 445-449.
393. Blake MAX, et Renslow SHERER. « Management of adverse effects of antiretroviral therapy and medication adherence », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 30, suppl. 2, 2000, p. S96-S116.
394. Jeannette R. ICKOVICS, et Christina S MEADE. « Adherence to antiretroviral therapy among patient with HIV: A critical link between behavioural and biomedical sciences », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, suppl. 3, 2002, p. S98-S102.
395. Nina SINGH. « 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, 1996, p. 261-269.
396. Michael L. TAPPER, et autres. « Simplifying antiretroviral therapy », *AIDS Reader*, vol. 14, n° 7, 2004, p. 355-360 et 367-371.
397. Ami J. CLAXTON, et autres. « A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance », *Clinical Therapeutics*, vol. 23, n° 8, 2001, p. 1296-1310.
398. Simon D. PORTSMOUTH, et autres. « 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, 2005, p. 185-190.
399. Salla MUNRO, et autres. « 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, n° 104, 2007,
400. Toni TUGENBERG, et autres. « Paradoxical effects of clinician emphasis on adherence to combination antiretroviral therapy for HIV/AIDS », *AIDS Patient Care and STDs*, vol. 20, n° 4, 2006, p. 269-274.
401. David R. BANGSBERG, et autres. « Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 26, n° 5, 2001, p. 439-442.
402. David 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, 2006, p. 249-251.
403. David L. PATERSON, et autres. « Measurement of adherence to antiretroviral medications », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, suppl. 3, 2002, p. S103-S106.
404. Gaston GODIN, et autres. « Validation of a self-reported questionnaire assessing adherence to antiretroviral medication », *AIDS Patient Care and Studies*, vol. 17, n° 7, 2003, p. 325-332.

405. Jane M. SIMONI, et autres. « Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: a review with recommendations for HIV research and clinical management », *AIDS and Behavior*, vol. 10, n° 3, 2006, p. 227-245.
406. Alan WINSTON, et Marta J. BOFFITO. « The management of HIV-1 protease inhibitor pharmacokinetic interactions », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 56, n° 1, 2005, p. 1-5.
407. Shufeng ZHOU, et autres. « Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs », *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 44, n° 3, 2005, p. 279-304.
408. Jennifer R. KING, et autres. « Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy », *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 43, n° 5, 2004, p. 291-310.
409. Gary H. WYNN, et autres. « Med-psych drug-drug interactions update. Antiretrovirals, part III: antiretrovirals and drugs of abuse », *Psychosomatics*, vol. 46, n° 1, 2005, p. 79-87.
410. Stephen C. PISCITELLI, et autres. « Indinavir concentrations and St. John's wort », *Lancet*, vol. 355, n° 9203, 2000, p. 547-548.
411. Robert DICENZO, et autres. « Coadministration of milk thistle and indinavir in healthy subjects », *Pharmacotherapy*, vol. 23, n° 7, 2003, p. 866-870.
412. Christopher J. GORSKI, et autres. « The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 75, n° 1, 2004, p. 89-100.
413. Ana MILINKOVIC, et autres. « A randomized study comparing the effect of reducing stavudine dose vs switching to tenofovir on mitochondrial function, metabolic parameters, and subcutaneous fat in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy containing stavudine », 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2005, abrégé n° 857.
414. Pere DOMINGO, et autres. « Improvement of dyslipidemia in patients switching from stavudine to tenofovir: preliminary results », *AIDS*, vol. 18, n° 10, 2004, p. 1475-1478.
415. Stéphanie DANNER, et autres. « Kaletra (lopinavir/ritonavir) and efavirenz: 72 week safety/efficacy evaluation and phenotypic/genotypic breakpoints in multiple PI experienced patients », 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2001, abrégé n° I-1925.
416. Constance BENSON, et autres. « Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in Human Immunodeficiency Virus type-1 infected protease-inhibitor experienced patients », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 185, n° 5, 2002, p. 599-607.
417. Margaret JOHNSON, et autres. « Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures », *AIDS*, vol. 19, n° 2, 2005, p. 153-162.
418. Ulrik B. DRAGSTED, et autres. « Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: The MaxCmin1 Trial », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 188, n° 5, 2003, p. 635-642.
419. Julio MONTANER, et autres. « Prognostic staging of extensively pretreated patients with advanced HIV-1 disease », *HIV Clinical Trials*, vol. 6, n° 6, 2005, p. 281-290.
420. Keikawus ARASTEH, et autres. « TORO: 96 week virological and immunological response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background regimen », XV International AIDS Conference, Bangkok, 2004, abrégé n° MoOrB1058.
421. Christine KATLAMA, et autres. « Benefit of treatment interruption in HIV-infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097) », *AIDS*, vol. 18, n° 2, 2004, p. 217-226.
422. Zoe FOX, et autres. « A randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in individuals failing a lamivudine-containing regimen: The COLATE trial », *Antiviral Therapy*, vol. 11, n° 6, 2006, p. 761-770.



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