



GRUPE D'ÉPIDÉMIOLOGIE ET RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE CLINIQUE CENTRE OUEST

# Les antirétroviraux en 2010

Comment les utiliser ?

Quels effets positifs ?

Quels effets secondaires ?

*Dr Pierre Tattevin*

*Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale*

*CHU Pontchaillou, Rennes*

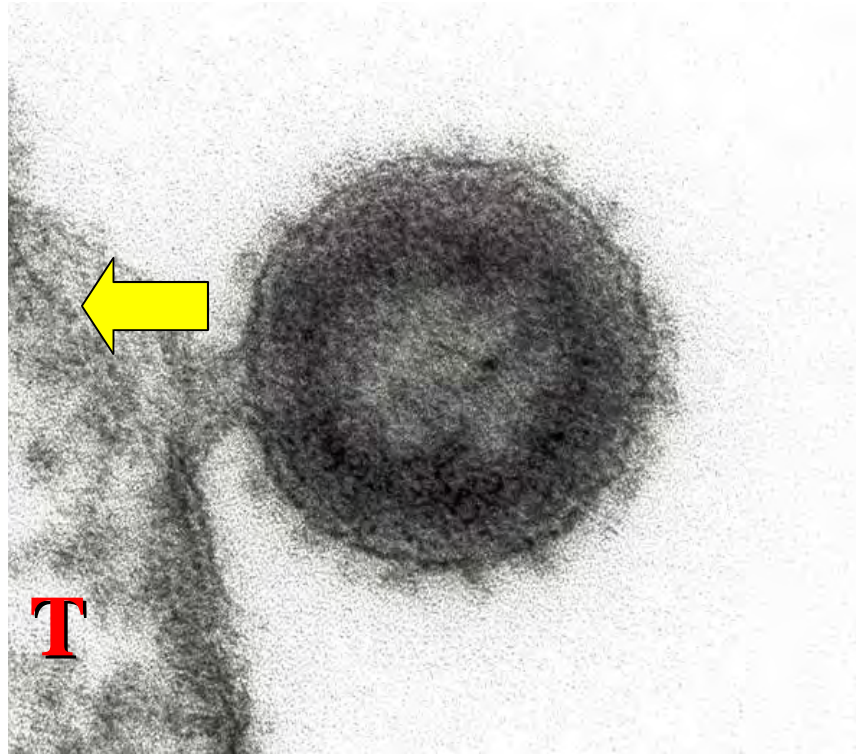
# LE VIH : HISTORIQUE (1)

- **1930 : Emergence du virus, à partir du SIV. Premiers cas humains ?**
- **1959 : Premier cas humain documenté (Marin Anglais, retour d'Afrique Centrale)**
- **1981 : Premières descriptions (Pneumocystose, communauté Gay, Californie)**
- **1983 : Isolement du virus**
- **1985 : Test systématique des dons de sang en France**
- **1987 : Commercialisation de l'AZT**

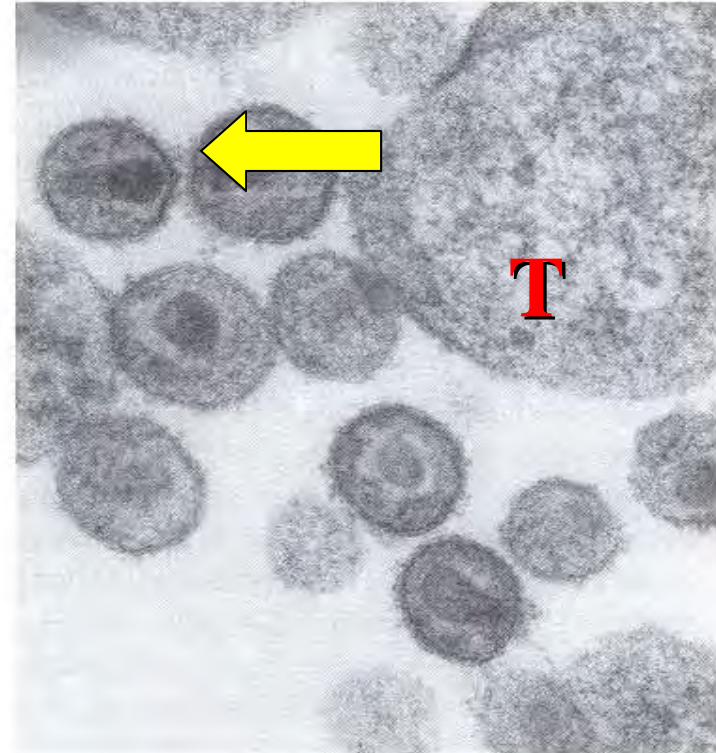
# LE VIH : HISTORIQUE (2)

- **1993 : Essai Concorde**  
(pas de bénéfice des traitements précoces par AZT)
- **1995 : Essai Delta**  
(intérêt majeur des associations ; augmentent la survie)
- **1997 : Antiprotéases - Tri-thérapies**
- **1999 : Relâchement de la prévention dans les pays riches ?**
- **2000 : Congrès Mondial de Durban “ Breaking the Silence ”**
- **2002 : Congrès Mondial de Barcelone “ Commitment for action ”**

# LE VIH INFECTE LES CELLULES DU SYSTEME IMMUNITAIRE



INFECTION



PRODUCTION

# Les définitions

- **Définition de la séropositivité VIH**
  - Toute personne porteuse d'anticorps anti-VIH
  - Cas particulier des enfants nés de mère séropositive (transmission passive des anticorps)
- **Définition du SIDA**
  - Ensemble de pathologies secondaires à un état de déficit immunitaire en rapport avec le virus de l'immunodéficience humaine
- **Infections opportunistes**
  - Infections qui ne surviennent que chez des

# Marqueurs biologiques évolutifs

## –CD4

- Reflètent l'état des défenses immunitaires
- Prédissent le risque de manifestations opportunistes
  - Infections
  - Cancers

## –Charge virale (ARN-VIH)

- Reflet de la contagiosité (risque de transmission)
- Prédissent la vitesse de diminution des CD4

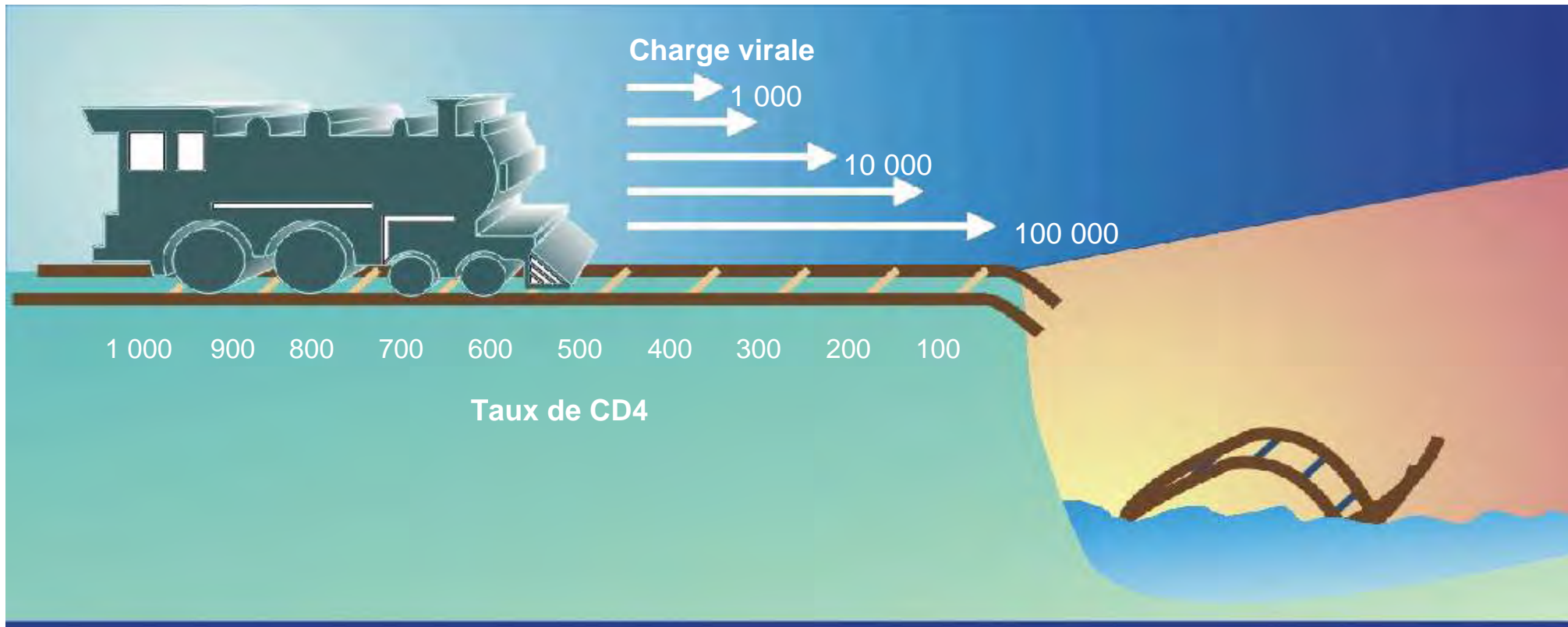
# Interprétation de la mesure des CD4

- Valeurs normales : 500 à 1000/mm<sup>3</sup>
- Infections opportunistes mineures :  
CD4 entre 350 et 200/mm<sup>3</sup>
- Infections opportunistes majeures (SIDA)
  - CD4 < 200/mm<sup>3</sup>

# Histoire naturelle de l'infection par le VIH

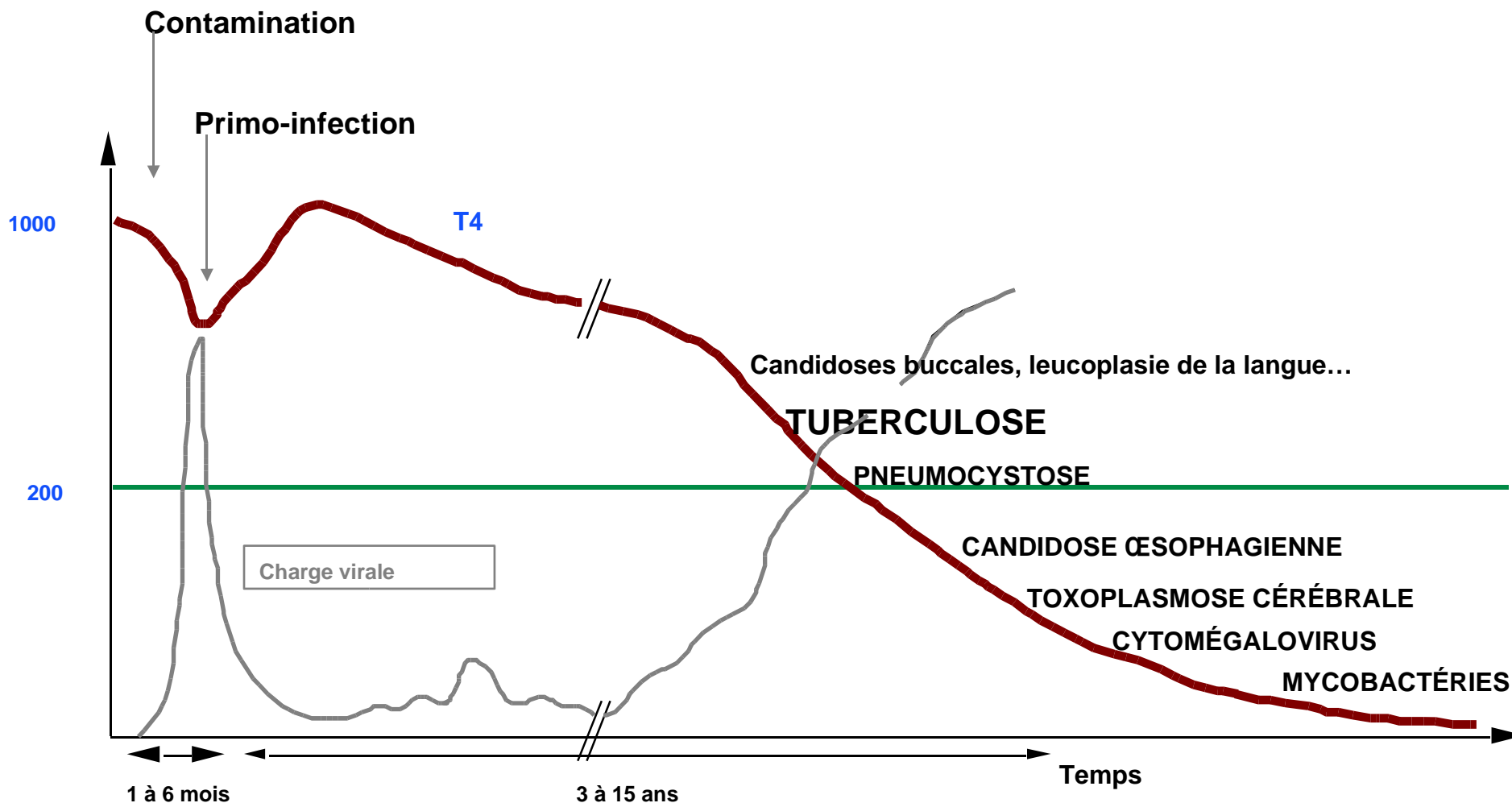
## Deux paramètres différents :

- Charge virale : vitesse d'évolution = plus faible sous traitement
- Taux de CD4 : distance du terme = plus grande sous traitement

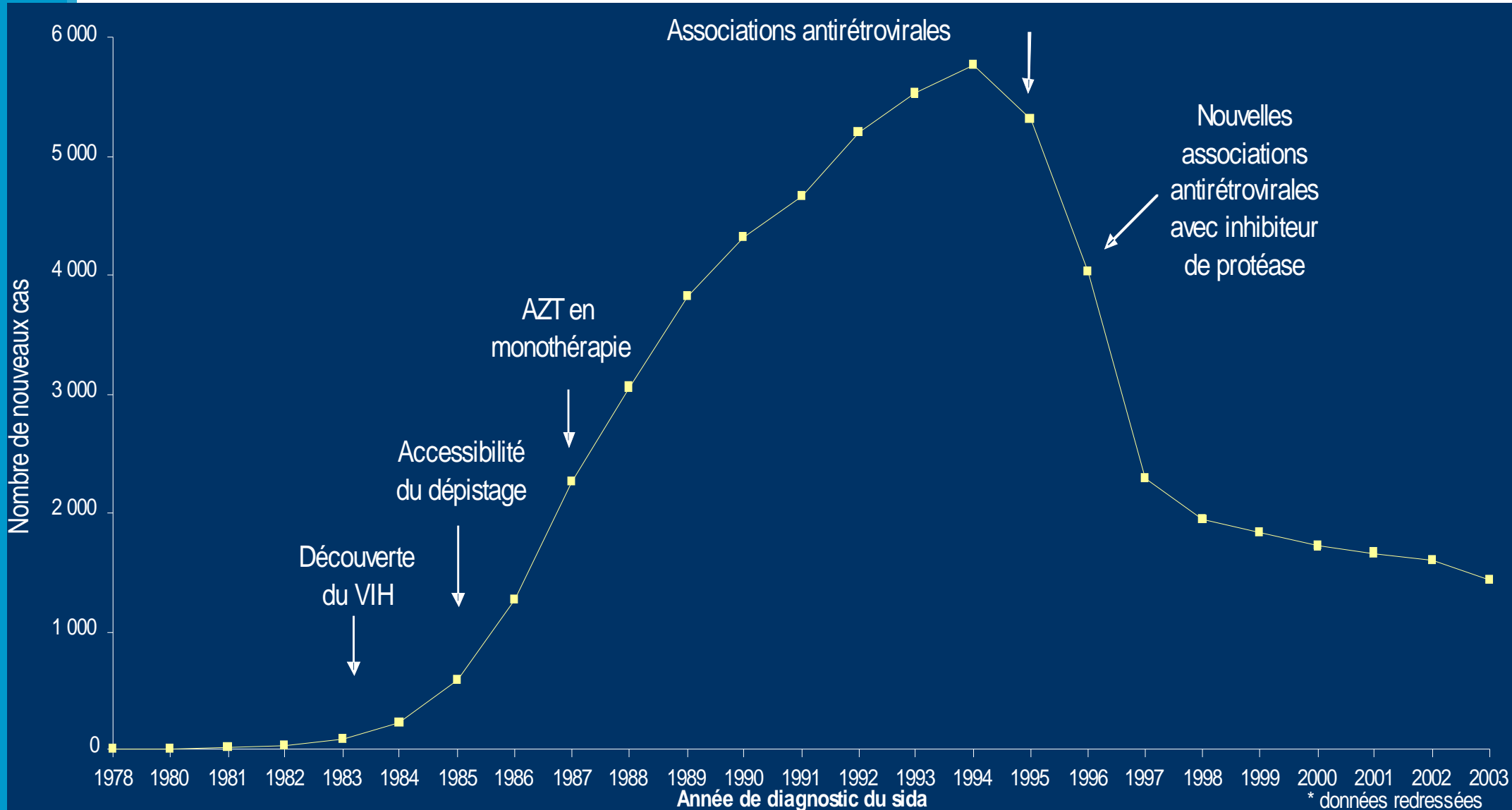




# Histoire 'naturelle' de l'infection VIH



# Evolution du SIDA en France



# Quels sont les enjeux en 2010

- Le traitement antirétroviral est efficace pour:
  - Diminuer la mortalité
  - Diminuer le risque de SIDA
  - Diminuer le risque de transmission
  - Améliorer la qualité de vie
- Mais
  - Il y a des effets secondaires
  - Aucune guérison (> 70 millions de cas)
  - Les patients se sentent souvent moins bien sous traitement, au moins au début

# Principes du traitement

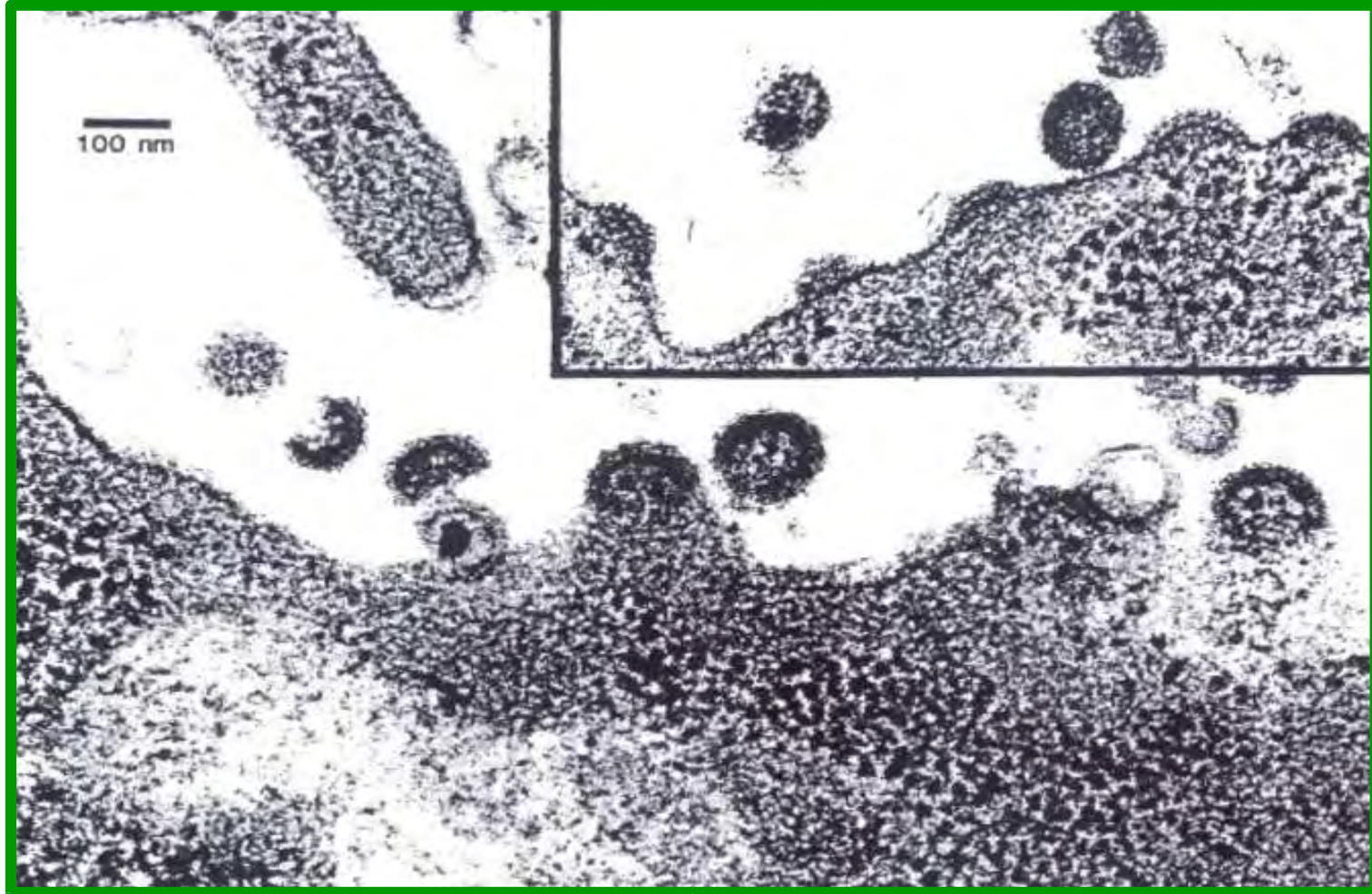
- Supprimer la réplication virale
  - Ne supprime pas le virus
  - Absence de réplication
    - On récupère des CD4 (moyenne = 100/an)
    - On ne sélectionne pas de résistance
    - On ne transmet plus

Efficacité permanente du traitement si bien pris

# Pour être efficace...

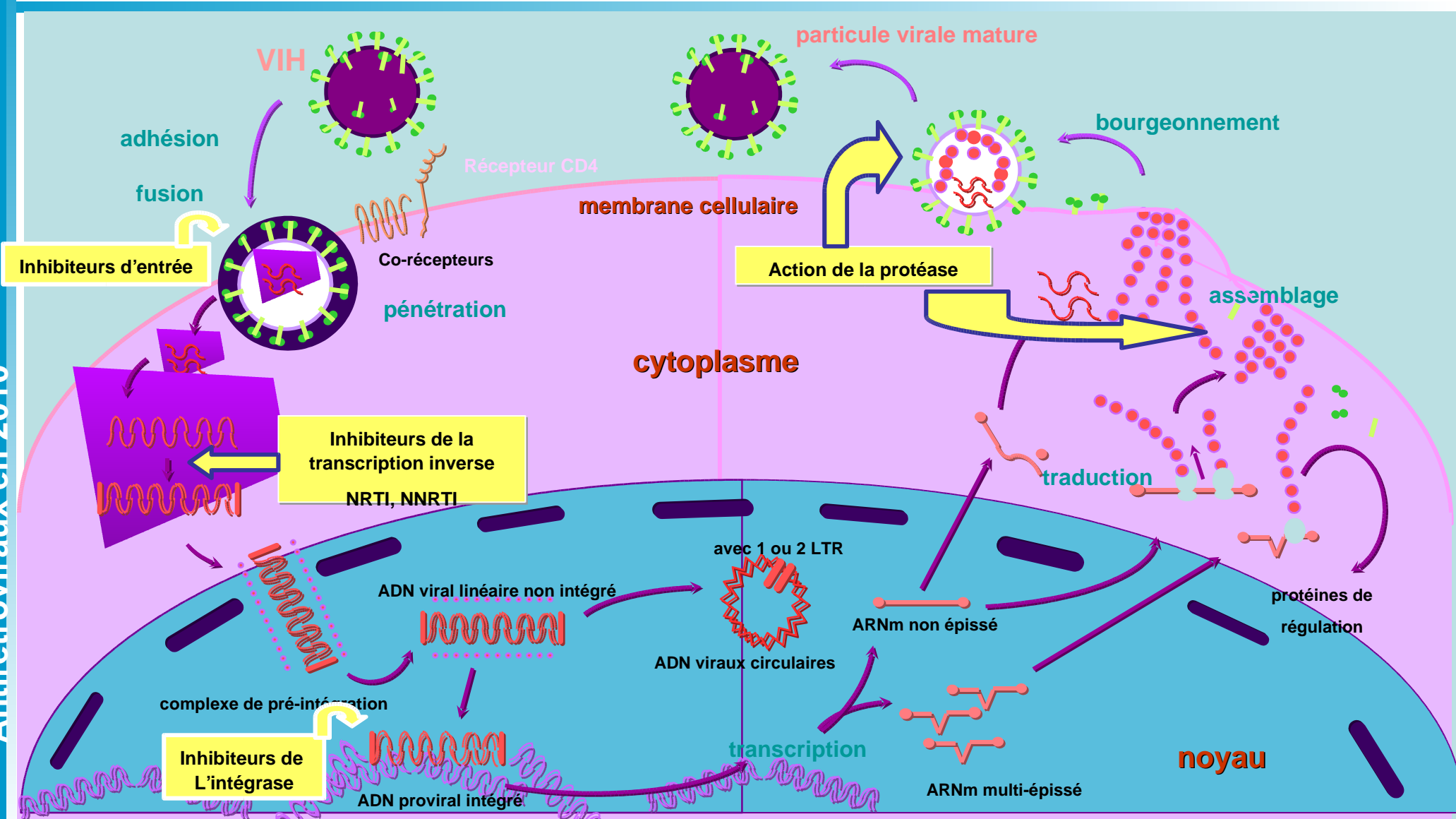
- Tout patient ayant des symptômes en rapport avec le VIH doit être traité
- Il ne faut pas démarrer « trop tard »
  - Moins bonne restauration immunitaire
  - Plus de complications des traitements
  - Syndrome de restauration immune + + +
- Il faut que la charge virale soit indétectable après 6 mois de traitement...

# Microscopie électronique d'une coupe de cellule produisant du VIH



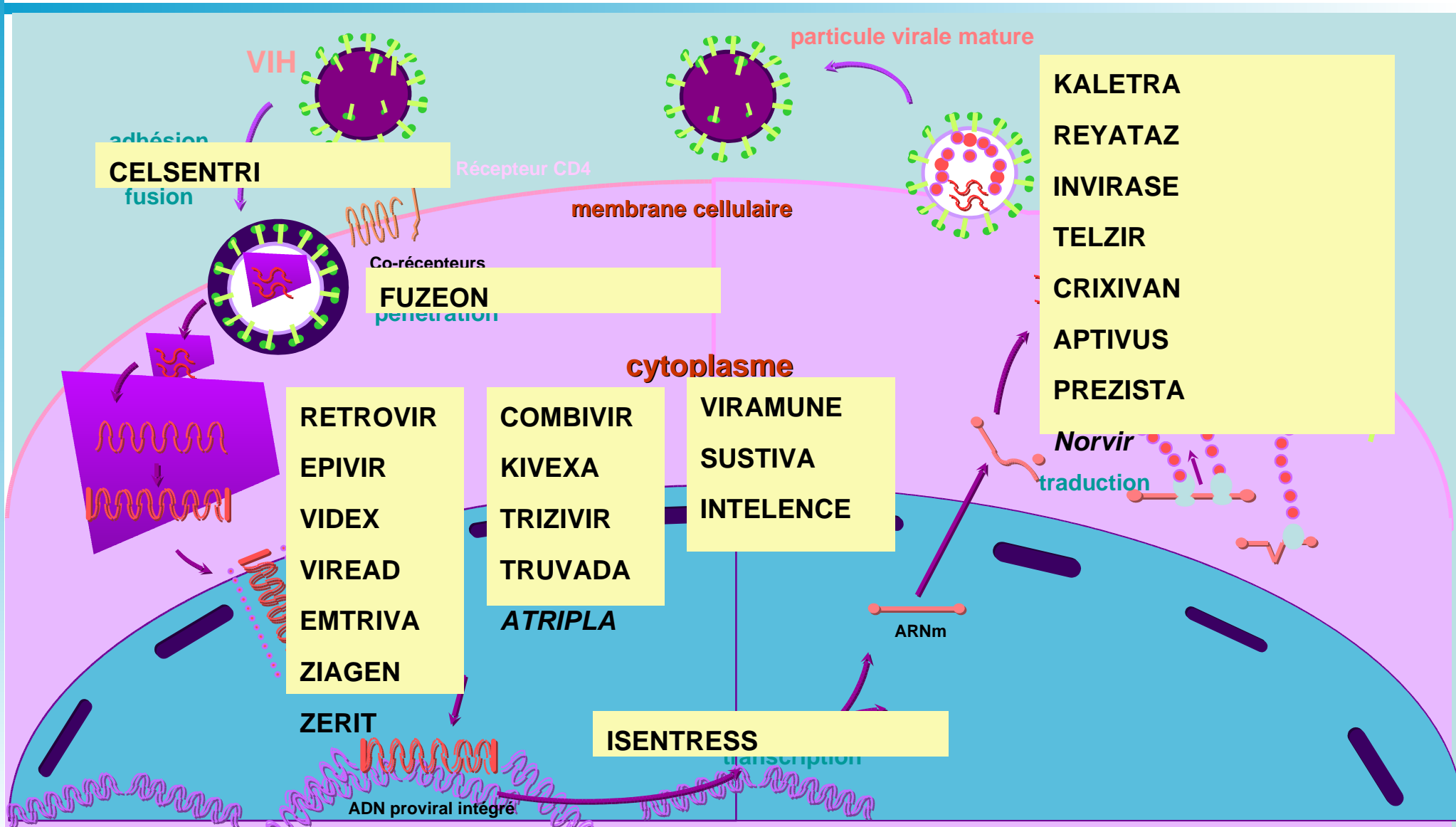
Barré-Sinoussi F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* 1983 ; 220 : 868-71

# Cycle de réplication du VIH et cibles des ARV



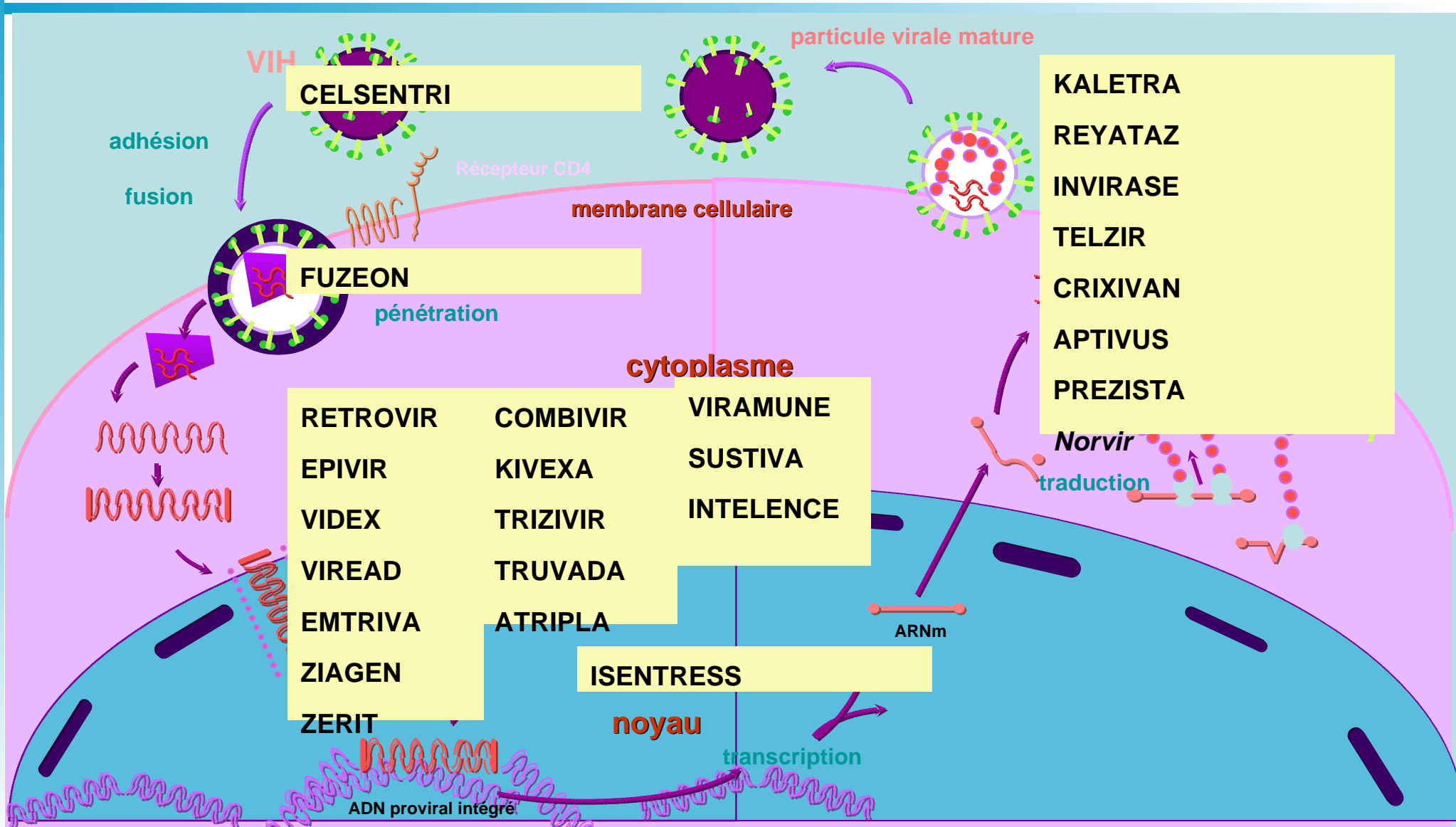


# Cycle de réplication du VIH et cibles des ARV





# Cycle de réplication du VIH et cibles des ARV



# 5 « sites », 6 « classes »

- Corécepteurs de l'entrée du virus
  - Inhibiteur du corécepteur CCR5 (1)
- Fusion virus-cellule
  - Inhibiteur de fusion (injectable,1)
- Transcription inverse (INTI et INNTI)
  - Inhibiteurs nucléosidiques (6)
  - Inhibiteur nucléotidique (1)
  - Inhibiteurs non-nucléosidiques (3)
- Protéase (IP)
  - Antiprotéases (8)
- Intégrase
  - Inhibiteurs de l'intégrase (1)

21 molécules, 5 formes combinées dont une trithérapie en un seul comprimé /j

# Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase

## • Zidovudine

- AZT, Rétrovir ®
- Comprimés à 300, gélules à 250 mg, sirop. Deux prises/j
- Formes combinées
  - Combivir (+ 3TC)
  - Trizivir (+ 3TC et Abacavir)

## • Lamivudine

- 3TC, Epivir ®
- Comprimés à 150 et 300 mg, sirop
- Une ou deux prises/j
- Formes combinées
  - Combivir (+ AZT)
  - Kivexa (+ abacavir)
  - Trizivir (+ AZT et abacavir)



## • Emtricitabine

- FTC, Emtriva ®
- Comprimés à 200 mg, une prise/j
- Formes combinées
  - Truvada (+ Ténofovir)
  - Futur: Atripla (+ efavirenz et tenofovir)

## • Abacavir

- ABC, Ziagen ®
- Comprimés à 300 mg, sirop
- Une ou deux prises/j
- Formes combinées
  - Kivexa (+ 3TC)
  - Trizivir (+ AZT et 3TC)



## • Didanosine

- ddl, Videx ®
- Gélules à 250 et 400 mg
- Une prise/j

## • Ténofovir

- TDF, Viread ®
- Comprimés à 245 mg, une prise/j
- Forme combinée
  - Truvada (+ emtricitabine)
  - Futur: Atripla (+ efavirenz et emtricitabine)



## • Stavudine

- d4T, Zerit ®
- Gélules divers dosages, 2 prises/j
- De moins en moins utilisé

# Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase

- Nevirapine
  - Viramune ® , Comprimés à 200 mg
  - Un comprimé matin et soir ou 2 cps en une prise
- Efavirenz
  - Sustiva ® , comprimés à 600 mg et gélules à 200 mg
  - 600 mg le soir au coucher
- Etravirine
  - Intellence ® , comprimés à 100 mg
  - Deux comprimés matin et soir (dispersil



# Antiprotéases fréquemment utilisées (1)

- **Atazanavir**

- Reyataz ® , gélules à 200 et 300 mg
- Une gélule à 300 (avec norvir) ou deux gélules à 200 (sans norvir)



- **Lopinavir**

- Kaletra ® , comprimés à 200 mg + 100 mg de norvir
- Deux comprimés matin et soir



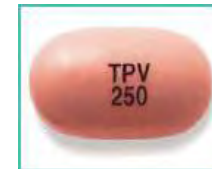
- **Darunavir**

- Prezista ® , comprimés à 300 mg ou 400 mg
- Un comprimé matin et soir (300) ou deux cps le soir (400)
- Chaque prise avec 100 mg de norvir matin et soir



# Antiprotéases moins fréquemment utilisées (2)

- Fosamprenavir
  - Telzir ®, comprimés à 700 mg
  - Un comprimé matin et soir
  - ...avec 100 mg de norvir matin et soir
- Saquinavir
  - Invirase ®, Comprimés à 500 mg
  - Deux comprimés matin et soir
  - ...avec 100 mg de norvir matin et soir
- Tipranavir
  - Aptivus ®, capsules à 250 mg
  - Deux comprimés matin et soir
  - ...avec 200 mg de norvir matin et soir
- Indinavir
  - Crixivan



# Inhibiteur d'intégrase

- Raltegravir
  - Isentress, comprimés à 400 mg
  - Un comprimé matin et soir



# Inhibiteurs de fusion

- Enfuvirtide
  - Fuzeon ® , une injection sous cutanée matin et soir





# Inhibiteurs du CCR5

- Maraviroc
  - Celsentri, comprimés à 150 mg
  - Dose variable en fonction des molécules associées
  - Efficace uniquement sur virus utilisant le CCR5



## Décision de prescription du premier traitement antirétroviral en 2009

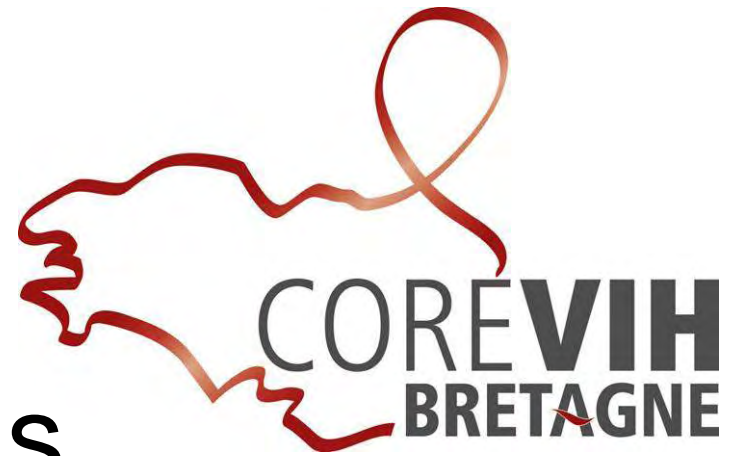
Paramètres à prendre en compte	Indication de traitement antirétroviral	Remarques
<b>Patients asymptomatiques</b>		
CD4 < 200/mm <sup>3</sup>	Oui	Débuter sans délai
200 < CD4 < 350/mm <sup>3</sup>	Oui	A partir de 350 CD4/mm <sup>3</sup> ne différer la mise sous traitement que si le patient n'est pas encore prêt
CD4 > 350/mm <sup>3</sup>	Non, sauf cas particulier	Cas particuliers à discuter: charge virale élevée (> 5 log <sub>10</sub> cop/mL), age > 50 ans, Néphropathie liée au VIH, FR cardiovasculaires, chute rapide des CD4 ou % < 15. <b>Risques de transmission</b>
<b>Situations cliniques particulières</b>		
<b>Manifestations cliniques de déficit immunitaire</b>	Oui	Débuter le plus rapidement possible en tenant compte du traitement des infections opportunistes
<b>Grossesse</b>	Oui	Le moment le plus opportun pour la mise sous traitement dépend du statut immuno-virologique de la mère
<b>Primo-infection</b>	En fonction : - de l'intensité ou de la durée des symptômes cliniques - du déficit immunitaire	Inclure les patients dans des protocoles de recherche

# Les effets secondaires attendus

- Cardiovasculaire/diabète
- Rein
- Foie
- Toxicité mitochondriale
- Neurocognitifs
- Hématologique
- Allergique

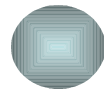
# Distinguer

- Effets secondaires précoces
  - Liés à une « intolérance immédiate »
    - Allergies
    - Vomissements, diarrhée
    - Sensation d'ébriété
- Effets secondaires tardifs
  - Liés à un effet cumulatif
    - IDM/hypercholestérolémie
    - Lipodystrophie/toxicité mitochondriale
    - Ostéoporose

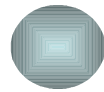


# Cas cliniques

## Effets Indésirables des Antirétroviraux



**GERICCO**



**Niort, Mars 2010**

***Dr Pierre Tattevin***

*Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale*

*CHU Pontchaillou, Rennes*

# Perspectives

- Débuter plus tôt
  - 500 CD4 ?
  - Tout de suite ?
    - Concept « Test and treat »
- Traitements mieux tolérés
  - Cardiovasculaire
  - Os
  - Rein
- Une meilleure prise en compte des comorbidités
  - Cardiovasculaire
  - Néoplasies