



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

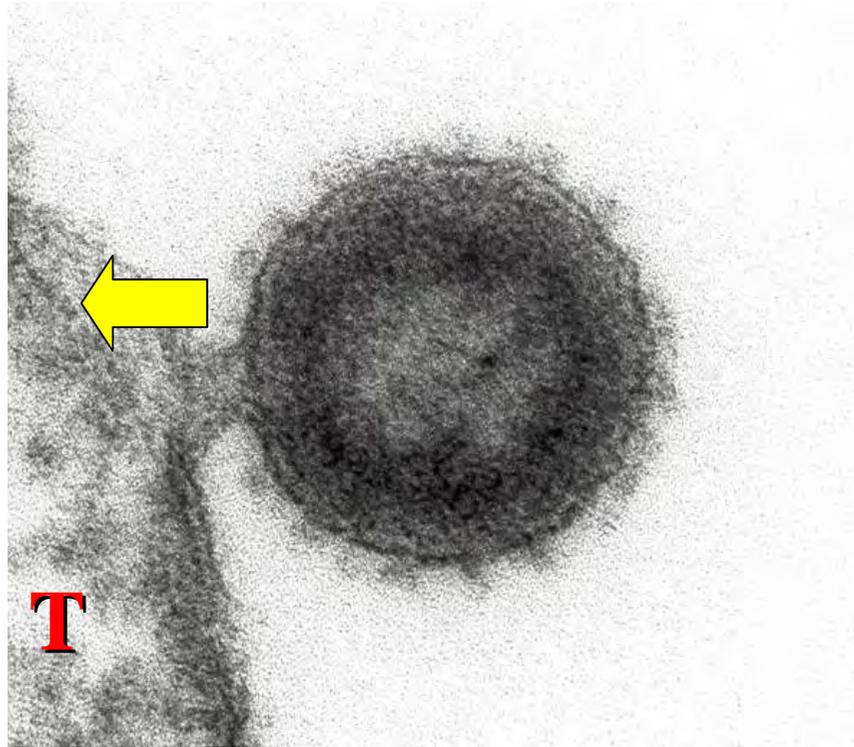
LE VIH : HISTORIQUE (1)

- **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**

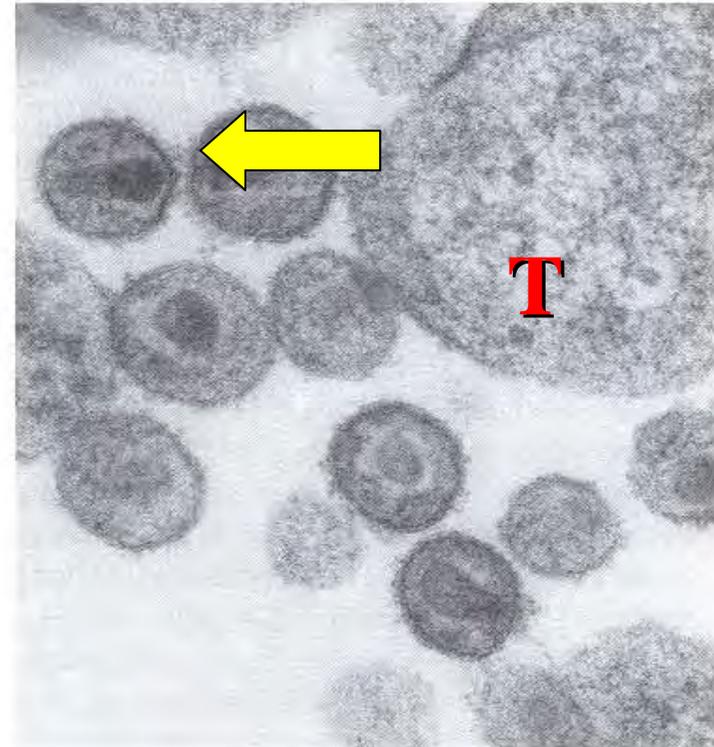
LE VIH : HISTORIQUE (2)

- **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

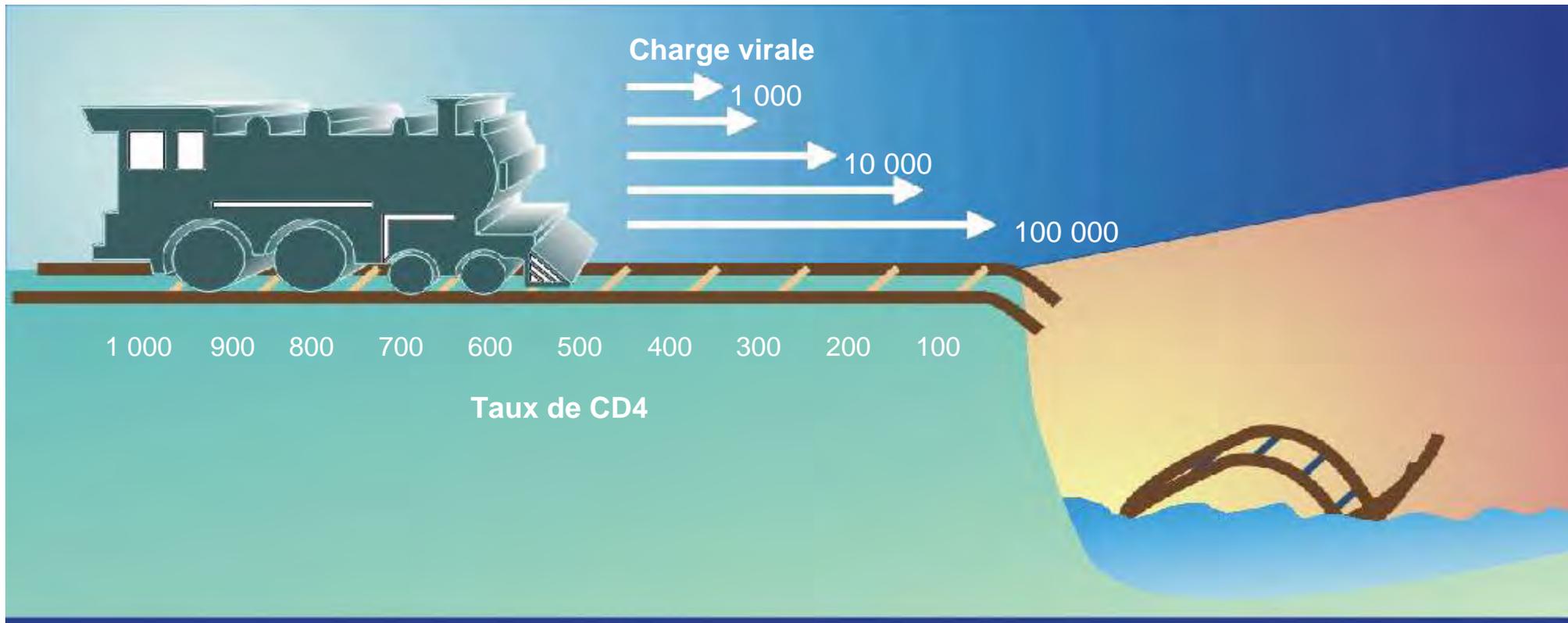
Interprétation de la mesure des CD4

- Valeurs normales : 500 à 1000/mm³
- Infections opportunistes mineures :
CD4 entre 350 et 200/mm³
- Infections opportunistes majeures (SIDA)
 - CD4 < 200/mm³

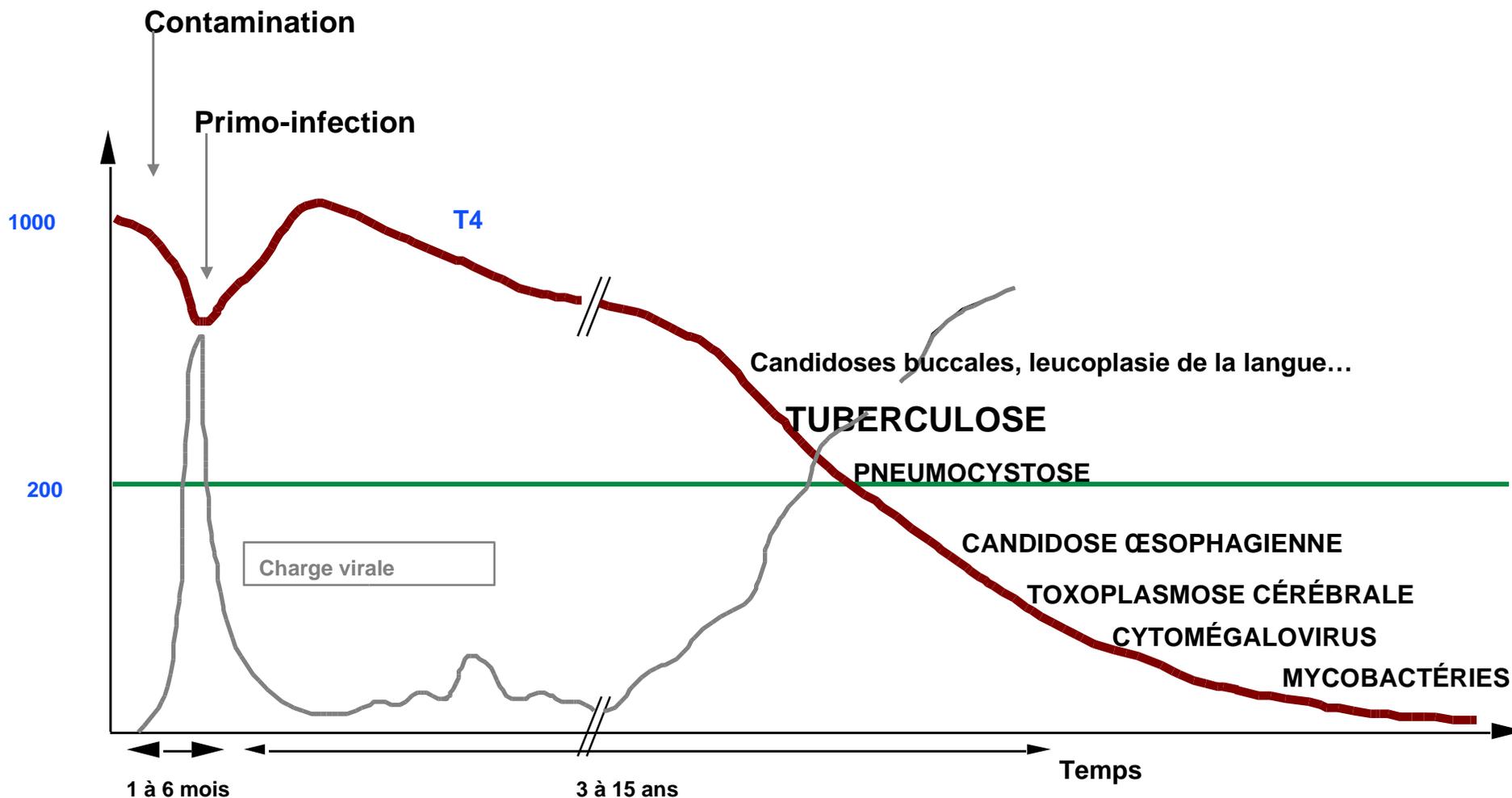
Histoire naturelle de l'infection par le VIH

Deux paramètres différents :

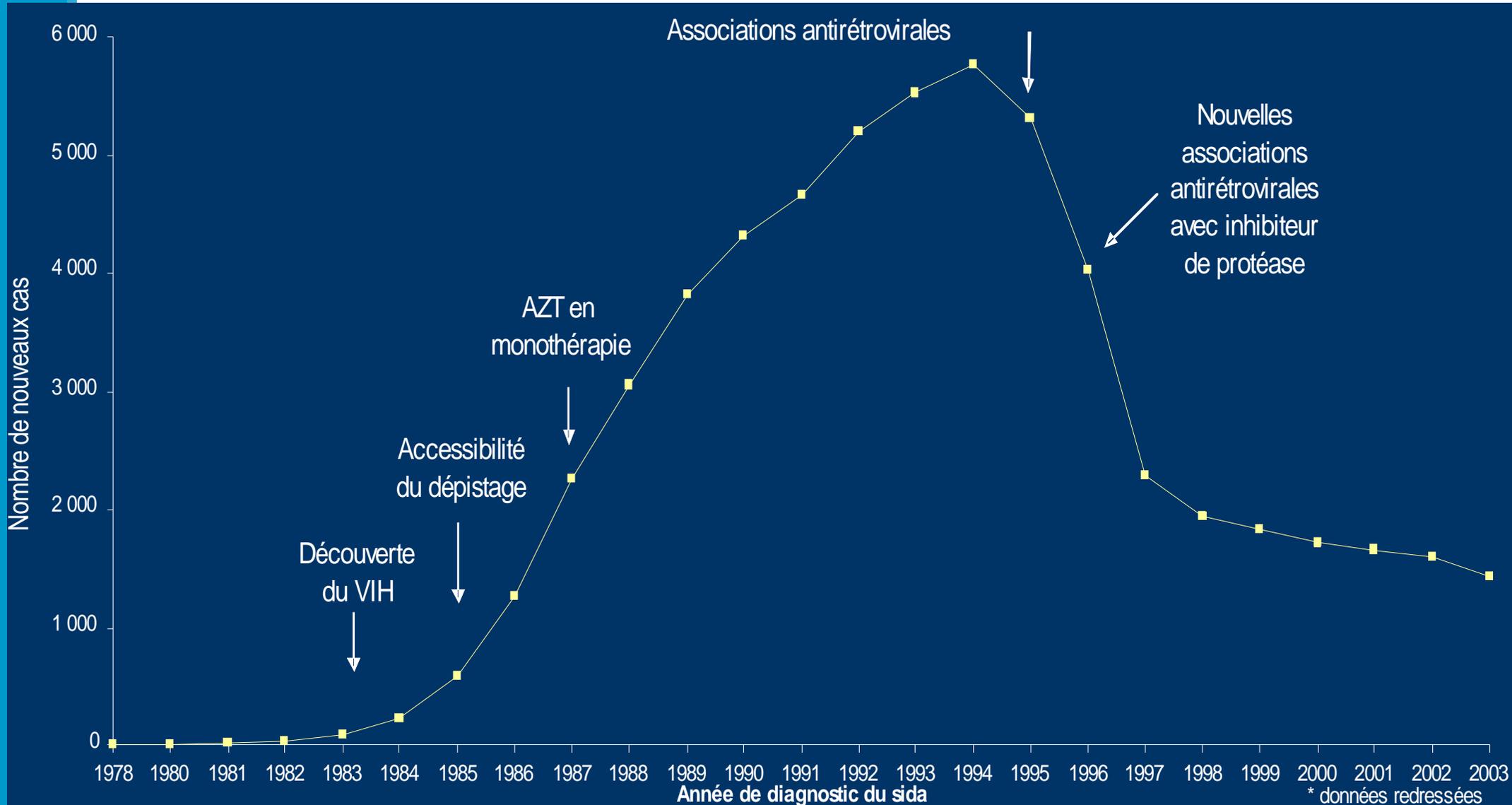
- Charge virale : vitesse d'évolution = plus faible sous traitement
- Taux de CD4 : distance du terme = plus grande sous traitement



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

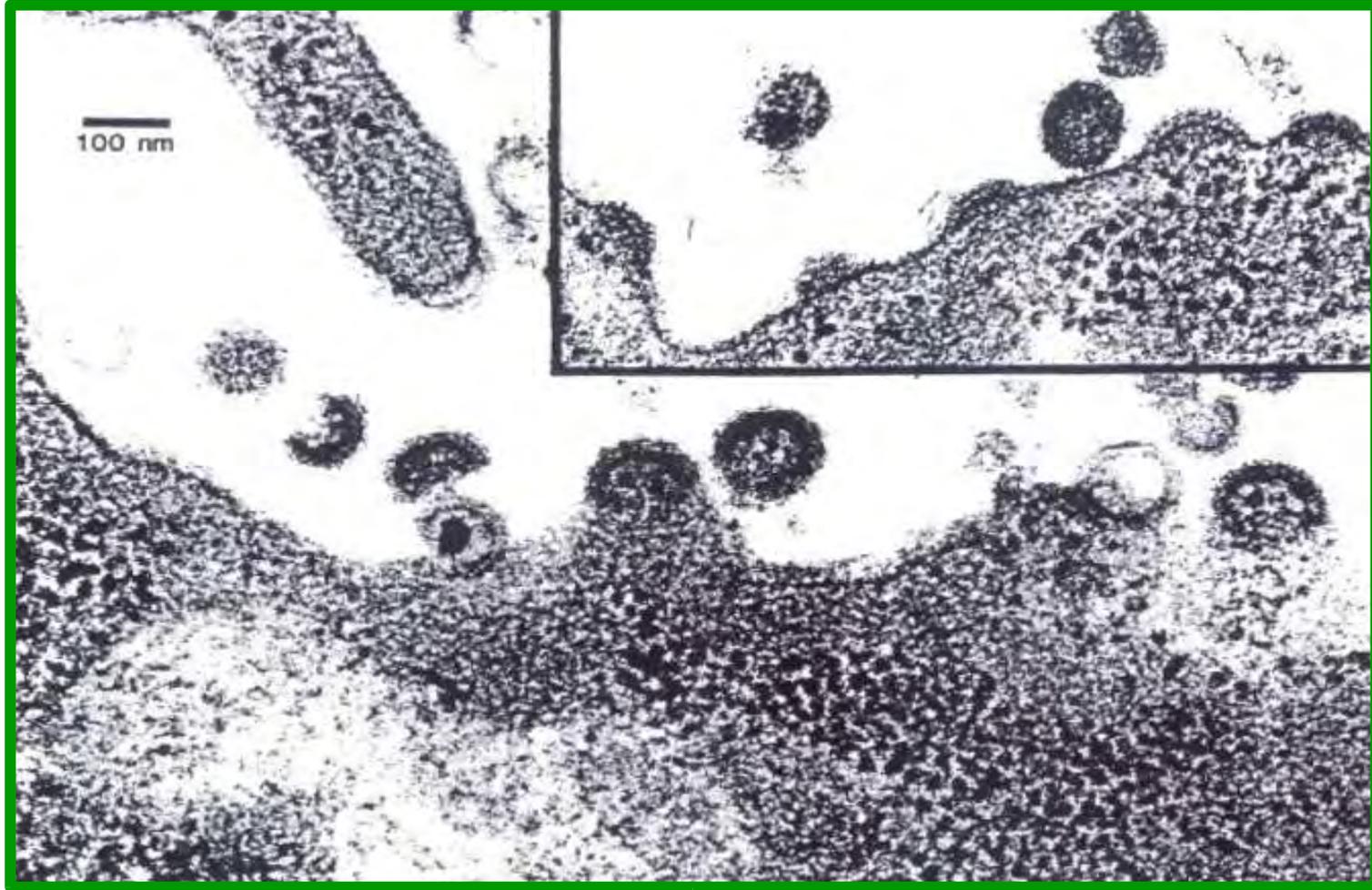
- Supprimer la réplication virale
 - Ne supprime pas le virus
 - Absence de réplication
 - On récupère des CD4 (moyenne = 100/an)
 - On ne sélectionne pas de résistance
 - On ne transmet plus

Efficacité permanente du traitement si bien pris

Pour être efficace...

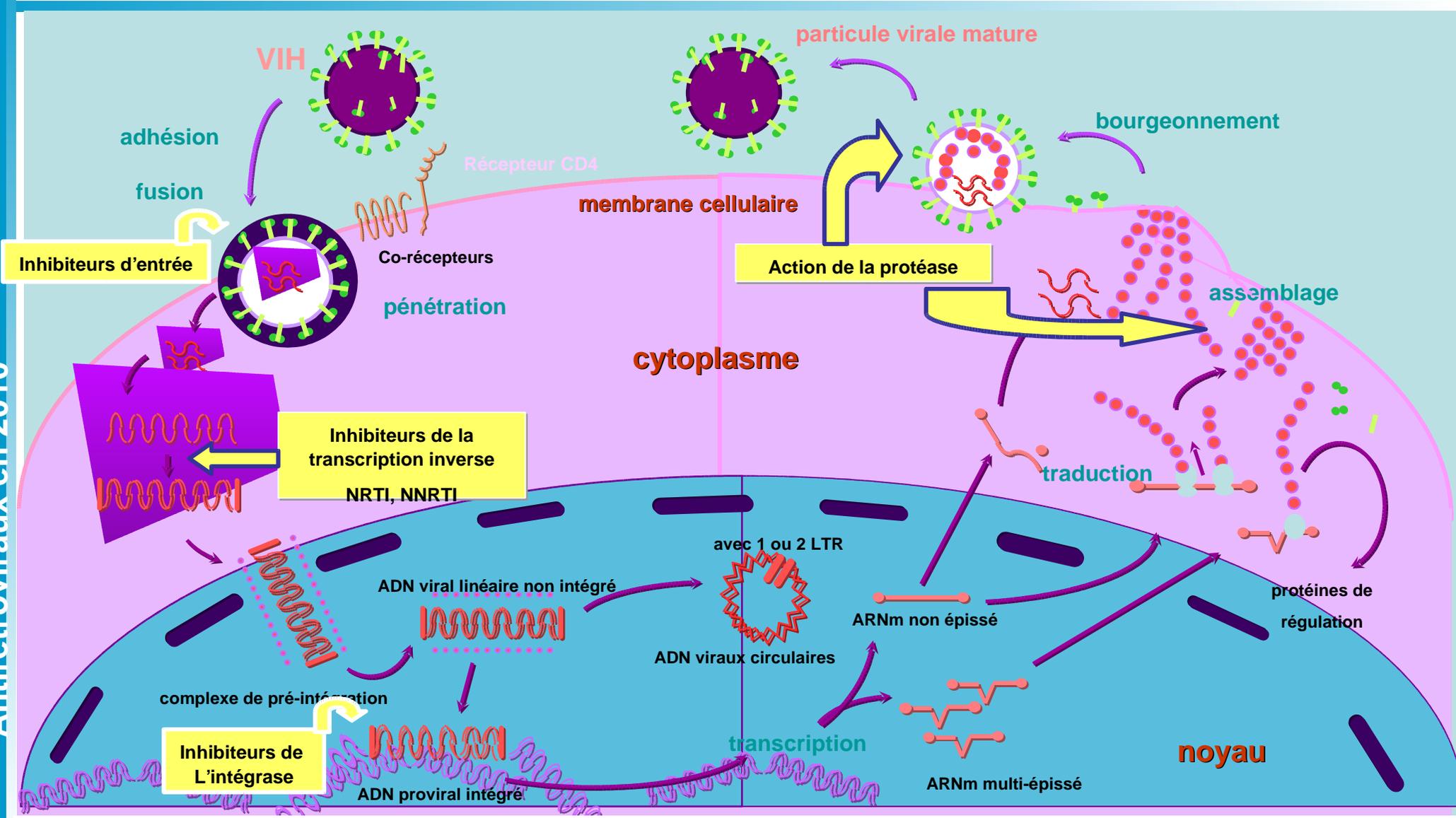
- Tout patient ayant des symptômes en rapport avec le VIH doit être traité
- Il ne faut pas démarrer « trop tard »
 - Moins bonne restauration immunitaire
 - Plus de complications des traitements
 - Syndrome de restauration immune + + +
- Il faut que la charge virale soit indétectable après 6 mois de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

Microscopie électronique d'une coupe de cellule produisant du VIH

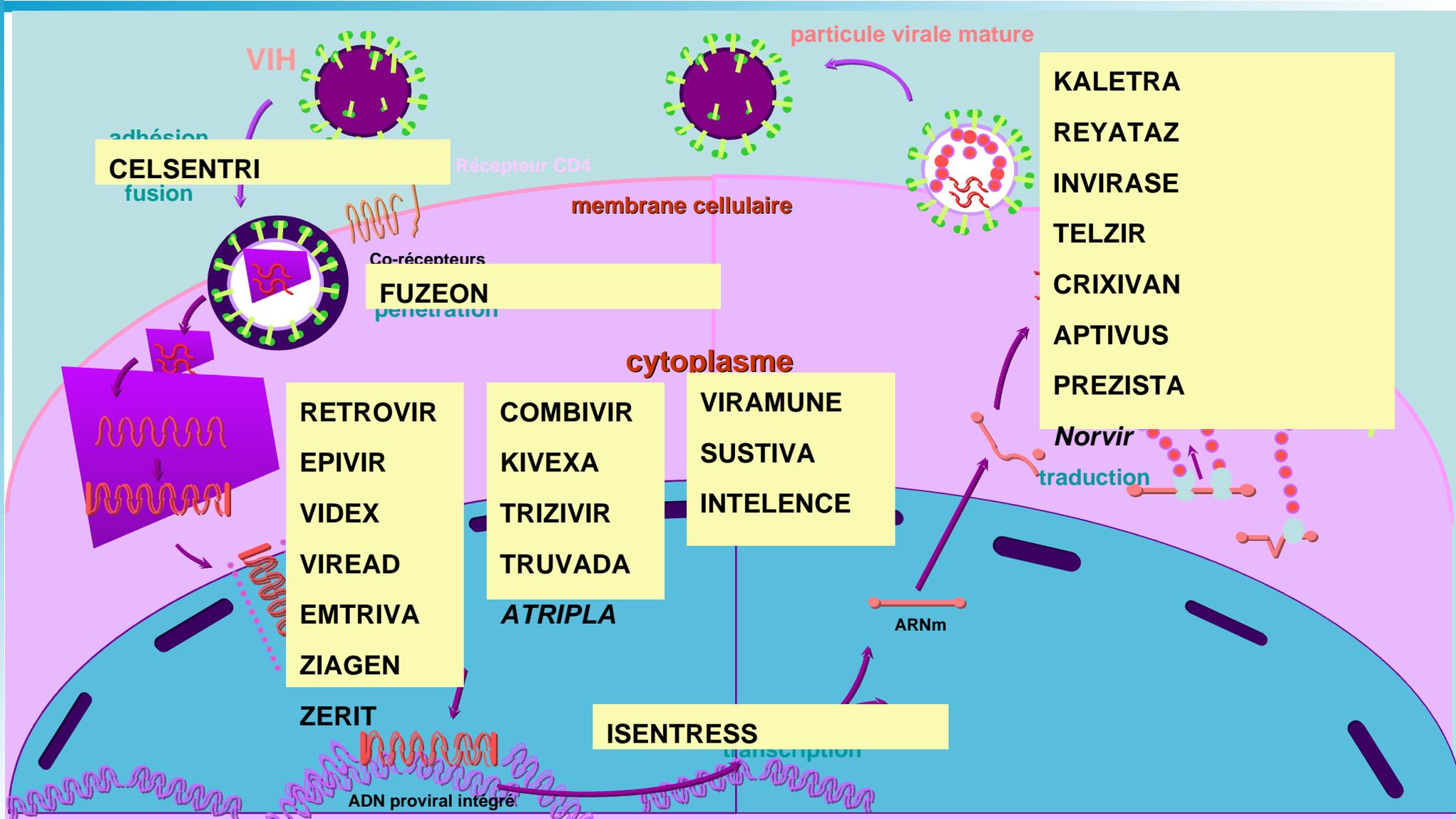


Barré-Sinoussi F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* 1983 ; 220 : 868-71

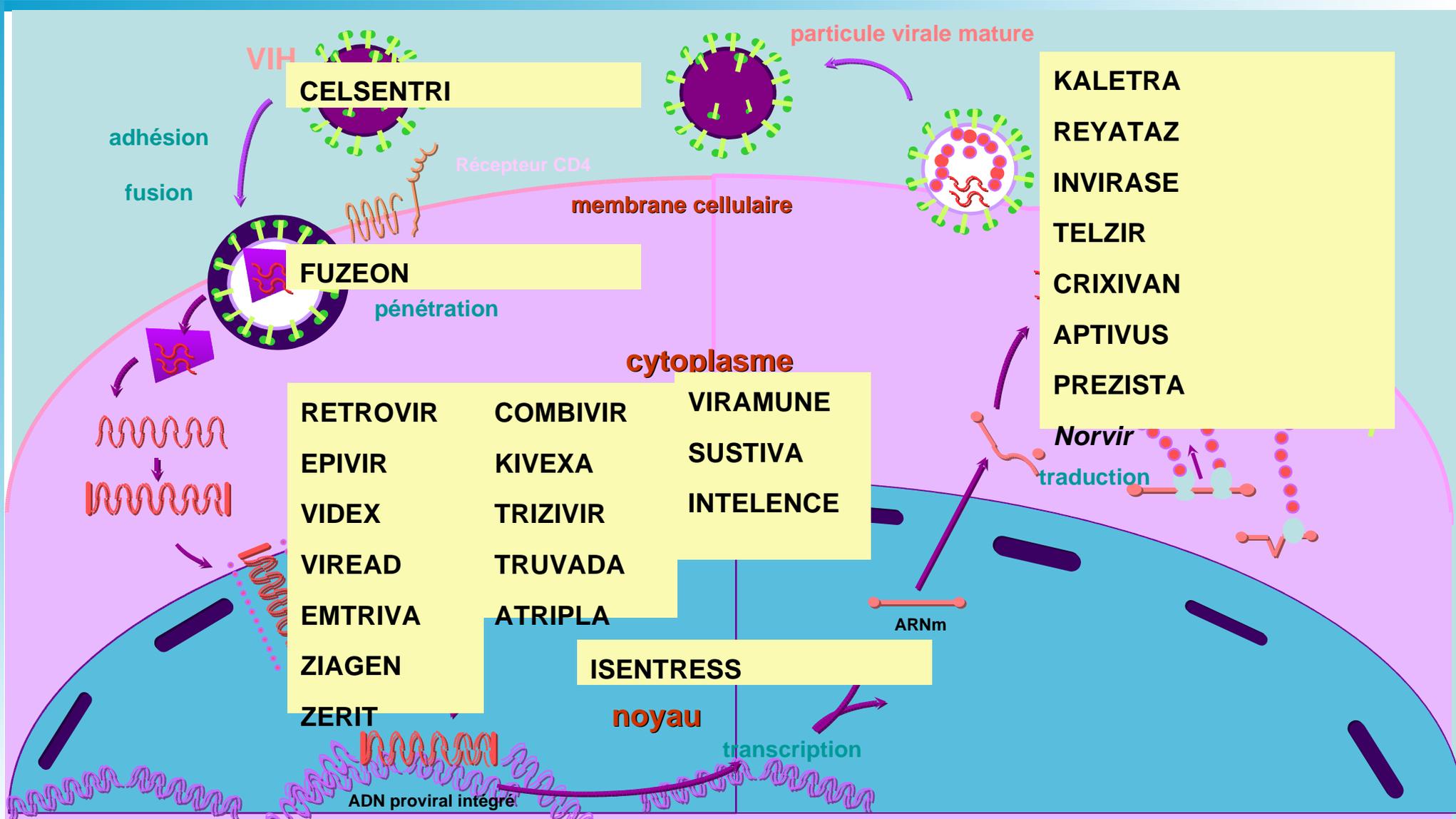
Cycle de réplication du VIH et cibles des ARV



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



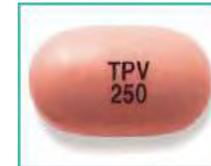
- **Darunavir**

- Prezista ® , comprimés à 300 mg ou 400 mg
- Un comprimé matin et soir (300) ou deux cps le soir (800)
- 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
Patients asymptomatiques		
CD4 < 200/mm ³	Oui	Débuter sans délai
200 < CD4 < 350/mm ³	Oui	A partir de 350 CD4/mm ³ ne différer la mise sous traitement que si le patient n'est pas encore prêt
CD4 > 350/mm ³	Non, sauf cas particulier	Cas particuliers à discuter: charge virale élevée (> 5 log ₁₀ cop/mL), age > 50 ans, Néphropathie liée au VIH, FR cardiovasculaires, chute rapide des CD4 ou % < 15. Risques de transmission
Situations cliniques particulières		
Manifestations cliniques de déficit immunitaire	Oui	Débuter le plus rapidement possible en tenant compte du traitement des infections opportunistes
Grossesse	Oui	Le moment le plus opportun pour la mise sous traitement dépend du statut immuno-virologique de la mère
Primo-infection	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'égriété
- Effets secondaires tardifs
 - Liés à un effet cumulatif
 - IDM/hypercholestérolémie
 - Lipodystrophie/toxicité mitochondriale
 - Ostéoporose

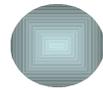


Cas cliniques

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