



# Traitement actuel de l'infection par le VIH Current treatment of HIV infection

Romain Palich

## ► To cite this version:

Romain Palich. Traitement actuel de l'infection par le VIH Current treatment of HIV infection. La Revue du Praticien Médecine Générale, 2021, 71 (9), pp.976-982. <hal-03920940>

**HAL Id: hal-03920940**

**<https://hal.science/hal-03920940v1>**

Submitted on 3 Jan 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

# Traitement actuel de l'infection par le VIH

## Current treatment of HIV infection

*Romain Palich\**

\* Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 47-83

boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, [romain.palich@aphp.fr](mailto:romain.palich@aphp.fr)

### RESUME

Trente-cinq ans se sont écoulés depuis la description des premiers cas de virus de l'immunodéficience humaine (VIH)/syndrome d'immunodéficience acquise (sida). L'infection par le VIH, au départ constamment létale, est devenue une infection virale chronique, avec le contrôle de la réplication du VIH que permettent les traitements antirétroviraux actuels. Ces traitements, dont le bénéfice majeur individuel est de stopper chez chaque individu l'évolution de la maladie, constituent un moyen ultra-efficace pour stopper la transmission du virus d'un individu à l'autre. Malgré leur efficacité sur la réplication virale, les antirétroviraux ne parviennent pas à éradiquer le virus du fait de son intégration dans les réservoirs cellulaires. Aussi, le traitement antirétroviral doit être poursuivi à vie : il impose une observance rigoureuse et prolongée. La pharmacopée actuelle comporte de nombreuses possibilités thérapeutiques, basées sur des traitements simples et bien tolérés. Le vieillissement de la population des patients infectés par le VIH et l'exposition au long cours aux antirétroviraux constituent de nouveaux défis pour les cliniciens : la gestion des interactions médicamenteuses et le maniement de stratégies thérapeutiques allégées, incluant les bithérapies antirétrovirales et les traitements intermittents. Dans un futur proche, de nouvelles molécules à long durée d'action, avec des

modes d'administration variés, devraient révolutionner encore la prise en charge de l'infection par le VIH.

## **ABSTRACT**

Thirty-five years have passed since the first cases of human immunodeficiency virus (HIV)/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The HIV infection has become a chronic viral infection, with the sustained control of the viral replication under antiretroviral therapy. The major individual benefit of antiretrovirals is to stop the progression of the disease, reducing the morbi-mortality, and the major collective benefit is to stop the transmission of the virus from one individual to another. Despite their effectiveness on viral replication, antiretrovirals fail to eradicate the virus due to its integration into cellular reservoirs, reason why the antiretroviral treatment must be continued for life: it requires rigorous and prolonged compliance. Many therapeutic possibilities are now available, based on simple and well-tolerated drugs. The aging of the population of patients living with HIV and the long-term exposure to antiretrovirals are new challenges for clinicians: the management of drug-drug interactions and the prescription of drug-reduced regimens, including dual therapies and intermittent treatments. In the near future, new long-acting drugs, with various modes of administration, are expected to further revolutionize the management of HIV infection.

## **INTRODUCTION**

Depuis les premiers cas de syndrome d'immunodéficience acquise (sida) en 1981, et depuis la découverte du virus de l'immunodéficience acquise humain (VIH) en 1983, le paysage global de l'infection à VIH a considérablement changé.

Il faudra attendre 1986 pour l'utilisation d'un premier médicament ayant une activité antirétrovirale : il s'agit de la zidovudine (AZT), un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI). Dix ans plus tard, en 1996, de nouvelles familles thérapeutiques émergent (inhibiteurs de la protéase et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, IP et INNTI) et l'association de trois molécules entre elles (trithérapies) permettent un tournant pronostic majeur, par le contrôle durable de la réplication virale. Depuis, l'arsenal thérapeutique s'est considérablement étoffé, avec six familles médicamenteuses différentes, et le renouvellement des molécules n'a jamais cessé.

Malgré une recherche internationale intensive et continue, aucune stratégie de guérison n'est possible à l'heure actuelle. Les antirétroviraux constituent aujourd'hui l'unique moyen de contrôler l'infection à long terme [1]. Le VIH est un rétrovirus ayant la capacité de s'intégrer dans le génome des cellules CD4<sup>+</sup> qu'il infecte. Ces cellules, lorsqu'elles sont quiescentes, constituent le réservoir du virus sur lequel les antirétroviraux ne sont d'aucune efficacité [2]. En effet, les antirétroviraux n'agissent que sur un virus qui se réplique.

Leur efficacité s'évalue par la mesure de la charge virale plasmatique, c'est-à-dire le nombre de copies d'ARN viral détectées par millilitre de sang périphérique. Le but est d'obtenir une charge virale indétectable, en-deçà du seuil de la technique (<50 copies/mL étant le seuil internationalement retenu). Une charge virale indétectable reflète l'absence de réplication virale dans le sang. Elle garantit la restauration de l'immunité, et donc la diminution voire la suppression de la morbi-mortalité liée à l'infection, et l'absence de transmission du virus d'un individu à l'autre, notamment par voie sexuelle.

## **LES DIFFERENTES FAMILLES ANTIRETROVIRALES**

Les ARV utilisés aujourd'hui inhibent le cycle réplcatif du VIH. Les molécules les plus prescrites, de loin, agissent contre les trois enzymes virales : la transcriptase inverse (inhibiteurs

nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse, INTI et INNTI), la protéase (inhibiteurs de la protéase, IP) et l'intégrase (inhibiteurs de l'intégrase, INI). Plus rarement, sont utilisés des inhibiteurs d'entrée, incluant un inhibiteur de fusion (enfuvirtide) et un anti-CCR5 (maraviroc).

### *Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)*

Jusqu'en 1996, les INTI ont été les seuls antirétroviraux disponibles sur le marché. Au début des années 2000, sont mis sur le marché l'abacavir (ABC), l'emtricitabine (FTC) et le ténofovir disoproxil fumarate (TDF), permettant l'abandon progressif des INTI les plus toxiques, dispensés à l'époque au prix d'une lourde toxicité mitochondriale. L'arrivée du ténofovir alafénamide (TAF) en 2016 marque l'innovation la plus récente au sein de la classe [3].

Aujourd'hui encore, les INTI restent le socle de quasiment toutes les trithérapies (deux INTI associés à un troisième agent d'une autre classe), associés par paire (TDF/FTC ou TAF/FTC, ABC/3TC). Ces socles d'INTI existent dans des associations fixes, en bithérapies, qu'il convient de combiner avec un troisième agent (Tableau 1). Certaines combinaisons fixes combinent l'un de ces socles à un troisième agent, dans des comprimés uniques appelés *single tablet regimens* (STR).

Certains INTI comme 3TC/FTC ou TDF/TAF présentent une activité virologique contre le virus de l'hépatite B (VHB). En cas de co-infection, l'arrêt de ces INTI peut conduire à la réactivation du VHB et un autre traitement actif contre le VHB doit être introduit.

La barrière génétique des INTI est faible pour 3TC/FTC, et intermédiaire pour ABC et TDF/TAF. Aussi, en cas de réplication virale sous traitement (c'est-à-dire en cas d'échec virologique), le virus devient rapidement résistant à cette famille. Les mutations de résistance qui apparaissent sur le gène de la transcriptase inverse impactent la molécule incriminée, mais également très souvent les autres molécules de la famille (résistance croisée).

Les principales toxicités et les modalités de prescription des INTI sont détaillées dans le Tableau 2.

### *Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)*

Les premiers INNTI ont commencé à être utilisés à partir de 1996 et sont toujours utilisés actuellement (efavirenz, EFV, rilpivirine, RPV, étravirine, ETR). La mise sur le marché de la doravirine (DOR) en 2019 constitue l'innovation la plus récente au sein de la classe [4]. La RPV et la DOR font partie des molécules recommandées chez le patient naïf ou prétraité, en association avec un socle d'INTI (trithérapies) ou en association avec d'autres familles antirétrovirales (bithérapie avec le dolutégravir, par exemple). Les INNTI sont disponibles « seuls » ou dans des comprimés proposant des associations fixes (Tableau 1).

Leur barrière génétique est relativement faible. Une seule mutation peut conférer une résistance au traitement et comme pour les INTI, le phénomène de résistances croisées entraîne la résistance à plusieurs molécules de la famille. L'ETR présente une meilleure barrière génétique, et peut rester sensible malgré deux ou trois mutations affectant les autres INNTI. Enfin, la DOR a un profil virologique particulier, restant en général efficace malgré des mutations de résistance impactant les autres molécules de la classe.

Sur le plan pharmacologique, les INNTI sont des inducteurs enzymatiques, entraînant de nombreuses interactions médicamenteuses, la conséquence étant une diminution de la concentration plasmatique – et donc de l'efficacité – des autres médicaments partageant la même voie de métabolisation. Ces interactions médicamenteuses sont toutefois peu fréquentes avec la RPV et la DOR.

Les principales toxicités et les modalités de prescription des INNTI sont détaillées dans le Tableau 2.

### *Les inhibiteurs de la protéase (IP)*

Les IP sont des antirétroviraux puissants, en général actifs sur les virus ayant accumulé des mutations de résistance aux autres antirétroviraux. Leur arrivée en 1996 a marqué un tournant majeur dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH, permettant de nouvelles combinaisons antirétrovirales dites « *highly active antiretroviral therapies* (HAART) ». Ces nouvelles molécules, associées en trithérapies, ont permis à l'époque d'obtenir le contrôle prolongé de la réplication virale, en prévenant l'émergence de la résistance, et donc permettre la restauration immunitaire et l'effondrement des infections opportunistes et de la mortalité.

Dans les pays à haut niveau de revenus, seul le darunavir (DRV) reste recommandé, et l'atazanavir (ATV) reste également utilisé (Tableau 1).

Leur barrière génétique est forte, en particulier celle du DRV. La barrière génétique forte des IP se manifeste, en cas de réplication persistante, par une sélection très progressive des mutations de résistance, permettant un délai d'intervention plus long que pour d'autres classes d'antirétroviraux, avant que n'émerge une résistance significative *in vivo* (c'est-à-dire l'accumulation d'un nombre suffisant de mutations). Ceci explique que les IP occupent toujours une place de choix dans l'arsenal thérapeutique, en particulier chez les patients ayant des difficultés d'observance.

Les IP nécessitent d'être potentialisés par un inhibiteur du cytochrome P450 pour l'obtention d'une exposition plasmatique satisfaisante. Cette potentialisation est assurée par le ritonavir ou le cobicistat. L'inhibition du cytochrome P450 par le ritonavir ou le cobicistat engendre de nombreuses interactions médicamenteuses, avec un risque d'augmenter les concentrations plasmatiques d'autres médicaments (les corticoïdes, par exemple).

Les principales toxicités et les modalités de prescription des IP sont détaillées dans le Tableau 2.

### *Les inhibiteurs de l'intégrase (INI)*

Les INI constituent une classe majeure de l'arsenal thérapeutique. Un peu plus de dix ans après la commercialisation de la première molécule de cette classe (raltégravir, RAL), la famille comporte cinq composés, en composés simples comme en combinaisons fixes (Tableau 1). Le RAL a révolutionné la prise en charge des patients en échec virologique à la fin des années 2000. Disponibles depuis beaucoup moins longtemps que les autres antirétroviraux, les INI restent en général actifs sur des souches virales résistant aux autres classes. Le dolutégravir (DTG) et le bictégravir (BIC) sont des INI de deuxième génération [5,6], très utilisés aujourd'hui, en trithérapie ou en bithérapie (pour le DTG). Le cabotégravir (CAB) est le dernier des INI, sur le point d'être commercialisé en France sous forme injectable [7].

Les INI ont une activité antirétrovirale puissante, permettant une suppression virologique rapide.

Ils ont une barrière génétique variable au sein de la classe : faible pour le RAL et l'élvitégravir (EVG), elle est beaucoup plus forte pour le dolutégravir (DTG) et le bictégravir (BIC), et probablement intermédiaire pour le cabotégravir (CAB). Les INI sont touchés par la résistance croisée : la plupart des mutations de résistance sélectionnées sous un INI diminuent l'efficacité des autres INI. Néanmoins, les INI avec une barrière génétique forte (DTG, BIC) peuvent rester efficaces malgré la sélection d'une mutation de résistance sous un INI de première génération (RAL, EVG).

Les INI ont fait leur entrée dans toutes les recommandations mondiales, de l'initiation aux lignes ultérieures [8]. Ils sont au cœur de plusieurs trithérapies, mais également de bithérapies dont l'utilisation est en pleine expansion, permettant l'optimisation et l'allègement des stratégies thérapeutiques.

Les principales toxicités et les modalités de prescription des INI sont détaillées dans le Tableau 2.



## INITIATION ET ADAPTATION DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

### *Initiation du traitement antirétroviral*

Avant toute prescription d'un premier traitement antirétroviral, un bilan biologique doit être réalisé, pour caractériser la situation immunovirologique, pour dépister les infections opportunistes et les co-infections, et à visée préthérapeutique [8]. Cette première prescription doit être individualisée dans le but de favoriser l'observance et doit donc tenir compte de la tolérance attendue, du nombre de prises envisageables en fonction du rythme de vie, des interactions médicamenteuses possibles, des comorbidités du patient, du bilan biologique initial et du coût.

La dernière recommandation européenne, émise fin 2020, positionne les régimes antirétroviraux à base d'INI en première intention dans le cadre de trithérapies associant deux INTI au RAL, au DTG ou au BIC [8]. Pour la première fois, une bithérapie (associant DTG et 3TC) est recommandée chez le patient naïf, faisant suite aux résultats de l'étude GEMINI [9]. Les autres trithérapies recommandées en première ligne associent deux INTI à un INNTI (DOR ou RPV) ou à un IP boosté (DRV/r).

La mise sous traitement antirétroviral doit s'accompagner de l'obtention d'une charge virale plasmatique indétectable ( $< 50$  copies/ml) au bout de six mois de traitement. Du fait d'une charge virale très élevée au diagnostic (supérieure à  $5 \log_{10}$  copies/mL) ou d'une immunodépression profonde (CD4 inférieurs à  $200/\text{mm}^3$ ), cette cinétique peut être retardée.

### *Optimisation, simplification et allègement du traitement antirétroviral*

Dans les suites d'une première ligne de traitement antirétroviral, ou après un traitement de relai, il est possible de proposer au patient une modification de sa trithérapie, dans le but d'éviter la toxicité cumulée au long cours de certaines molécules, d'éviter certaines interactions

médicamenteuses, afin de permettre une meilleure tolérance, et/ou de simplifier le schéma thérapeutique pour favoriser une meilleure observance, limitant ainsi le risque d'échec virologique et améliorant la qualité de vie.

Une simplification de traitement signifie la réduction du nombre de comprimés ou du nombre de prise, améliorant le confort pour le patient. L'allègement signifie la réduction du nombre de molécules (bi- ou monothérapie au lieu d'une trithérapie), de la dose de certaines molécules ou du nombre de jours de prise, avec pour but la diminution de l'exposition cumulée aux antirétroviraux dans le temps. Il n'y a pas de critères précisément définis pour pouvoir proposer un allègement de traitement à un patient, en dehors de sa bonne observance, objectivée par une durée de suppression virologique (charge virale indétectable) prolongée [10].

L'optimisation du traitement antirétroviral débute par le remplacement des molécules les plus toxiques par les molécules de développement plus récent, ce qui suppose un maintien des connaissances constant sur le sujet. Concernant l'allègement du traitement, les bithérapies associant un IP/r à un INTI, un INI à un INTI [11] et un INI à un INNTI [12] sont désormais très bien évaluées et ont intégrées les recommandations internationales. Les monothérapies (IP/r et DTG) ne sont plus recommandées. La prise du traitement de façon intermittente (4 ou 5 jours sur 7) est une stratégie très prometteuse, évaluée dans plusieurs essais, qui devrait prochainement intégrer les recommandations internationales [13].

Les interruptions thérapeutiques ne sont jamais conseillées. Elles entraînent un rebond virologique, une dégradation de la situation immunitaire et une majoration de la morbi-mortalité. En cas d'impossibilité temporaire de prise des traitements, la durée doit être la plus courte possible et l'interruption concerner toutes les molécules, par ailleurs reprises ensemble. Un avis spécialisé doit absolument être sollicité.

*Gestion de l'échec virologique*

Toute reprise de la réplication virale (charge virale >50 copies/mL) nécessite de faire le point au plus vite sur la situation, pour éviter l'émergence de mutations de résistance en cas d'échec virologique. Un interrogatoire poussé doit permettre de préciser une éventuelle inobservance (cause de très loin la plus fréquente d'échec virologique), une possible interaction médicamenteuse (analyse détaillée de toutes les ordonnances du patient), une pathologie intercurrente, une modification des conditions de vie, etc.

En cas d'échec virologique avéré (2 charges virales successives >50 copies/mL), le traitement antirétroviral doit être rediscuté en milieu spécialisé et adapté, en fonction du génotype de résistance réalisé au moment de l'échec.

## **NOUVELLES MOLECULES ANTIRETROVIRALES ET NOUVEAUX MODES D'ADMINISTRATION**

En l'absence de guérison possible, l'avenir du traitement antirétroviral est à l'utilisation de molécules de moins en moins toxiques, de plus en plus faciles à prendre, incluant des formes à libération prolongée et/ou injectables.

La rilpivirine et le cabotégavir, développés en formes injectables intramusculaires, ont récemment été évalués dans des essais randomisés et leur efficacité a été démontrée [7]. Une injection intramusculaire de ces deux produits tous les mois ou tous les deux mois devrait devenir une alternative aux formes orales quotidiennes prochainement. Des implants sont en cours d'élaboration, et pourraient permettre la diffusion très prolongée d'antirétroviraux (plusieurs mois, années peut-être).

De nouvelles familles thérapeutiques émergent, comme les inhibiteurs nucléosidiques de la translocation de la transcriptase inverse [14], les inhibiteurs de maturation ou de capsid [15]. Aussi, de nouvelles associations d'antirétroviraux sont à l'étude, en particulier des bithérapies dont le but est de s'affranchir des molécules les plus toxiques.

## CONCLUSION

Les traitements antirétroviraux disponibles en 2021 permettent le contrôle prolongé de l'infection par le VIH, avec une bonne tolérance, et les nombreuses combinaisons disponibles permettent de proposer des solutions individualisées les mieux adaptées au mode de vie de chaque patient. Au-delà du bénéfice individuel évident (espérance de vie comparable désormais entre séropositifs et séronégatifs), les antirétroviraux empêchent la transmission du virus d'un individu à l'autre, notamment par voie sexuelle. Cette suppression de la transmission est capitale sur le plan de la santé publique, mais permet également de lutter contre la stigmatisation qui continue de toucher les personnes vivant avec le VIH. Malgré toutes ces notes positives, les mécanismes d'invasion et la variabilité génétique du virus tiennent en échec les cliniciens et les chercheurs en ce qui concerne l'élaboration d'un vaccin et de stratégies d'éradication. Dans ce contexte, le développement de molécules dénuées de toxicités et l'évaluation et la diffusion de stratégies d'allègement thérapeutique est un enjeu actuel très important.

## REFERENCES

1. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, Katlama C. HIV. *Lancet*. 2018;392(10148):685–97.
2. Avettand-Fènoël V, Hocqueloux L, Ghosn J, Cheret A, Frange P, Melard A, et al. Total HIV-1 DNA, a Marker of Viral Reservoir Dynamics with Clinical Implications. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(4):859–80.
3. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(1):43–52.
4. Molina J-M, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2020;7(1):e16–26.
5. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses M-A, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014;383(9936):2222–31.
6. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink H-J, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2073–82.

7. Swindells S, Andrade-Villanueva J-F, Richmond GJ, Rizzardini G, Baumgarten A, Masiá M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1112–23.
8. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines, v. 10.1 [Internet]. 2020. Disponible sur : [www.eacsociety.org/media/guidelines-10.1\\_30032021\\_1.pdf](http://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.1_30032021_1.pdf).
9. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019;393(10167):143–55.
10. Katlama C, Ghosn J, Murphy RL. Individualized antiretroviral therapeutic approaches: less can be more. *AIDS*. 2017;31(8):1065–71.
11. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three- or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(8):1920-1929.
12. Llibre JM, Hung C-C, Brinson C, Castelli F, Girard P-M, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet*. 2018;391(10123):839–49.
13. Landman R. W96 efficacy of 4/7 days maintenance ART strategy: ANRS-170 QUATUOR trial. CROI, Chicago. 2021;Abs. 419.
14. Schürmann D, Rudd DJ, Zhang S, De Lepeleire I, Robberechts M, Friedman E, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of islatravir (ISL, MK-8591), a novel

nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor, following single-dose administration to treatment-naïve adults infected with HIV-1: an open-label, phase 1b, consecutive-panel trial. *Lancet HIV*. 2020;7(3):e164–72.

15. Callebaut C, Vanderveen L, Margot N, Naik V, Rhee M. Activity and resistance characterization of the HIV capsid inhibitor lenacapavir. CROI, Chicago. 2021;Abs. 128.

**TABLEAU 1**

<b>Formulations, posologies et noms commerciaux des antirétroviraux les plus utilisés en 2021 en France</b>		
<b>Molécule</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Posologie recommandée chez l'adulte</b>
<b>INTI</b>		
Ténofovir disoproxil fumarate (TDF)	VIREAD	245 mg 1 fois/jour
Abacavir (ABC)	ZIAGEN	600 mg 1 fois/jour
Lamivudine (3TC)	EPIVIR	300 mg 1 fois/jour
Emtricitabine (FTC)	EMTRIVA	200 mg 1 fois/jour
<b>INNTI</b>		
Nevirapine (NVP)	VIRAMUNE	200 mg 2 fois/jour ou 400 mg LP 1 fois/jour <sup>1</sup>
Efavirenz (EFV)	SUSTIVA	600 mg 1 fois par jour ou 400 mg 1 fois/jour <sup>1</sup>
Rilpivirine (RPV)	EDURANT	25 mg 1 fois/jour
Etravirine (ETR)	INTELENCE	200 mg 2 fois/jour ou 400 mg 1 fois/jour
Doravirine (DOR)	PIFELTRO	100 mg 1 fois/jour
<b>IP</b>		
Atazanavir (ATV)	REYATAZ	300 mg 1 fois/jour <sup>2</sup>
Darunavir (DRV)	PREZISTA	800 mg 1 fois/jour
Ritonavir (RTV)	NORVIR	100 mg 1 fois/jour <sup>2</sup>
<b>INI</b>		



Raltégravir (RAL)	ISENTRESS	400 mg 2 fois/jour ou 1200 mg 1 fois par jour
Dolutégravir (DTG)	TIVICAY	50 mg 1 fois/jour <sup>3</sup>
<b>Associations dans un seul comprimé : 2 INTI</b>		
TDF/FTC	TRUVADA	245/200 mg 1 comprimé 1 fois/jour
ABC/3TC	KIVEXA	600/300 mg 1 comprimé 1 fois/jour
<b>Associations dans un seul comprimé : 2 INTI + 1 INNTI</b>		
TDF/FTC/EVF	ATRIPLA	245/200/600 mg 1 comprimé 1 fois/jour
TDF/FTC/RPV	EVIPLERA	245/200/25 mg 1 comprimé 1 fois/jour
Ténofovir alafénamide (TAF)/FTC/RPV	ODEFSEY	25/200/25 mg 1 comprimé 1 fois/jour
TDF/3TC/doravirine (DOR)	DELSTRIGO	245/300/100 mg 1 comprimé 1 fois/jour
<b>Associations dans un seul comprimé : 2 INTI + 1 INI</b>		
ABC/3TC/DTG	TRIUMEQ	600/300/50 mg 1 comprimé 1 fois/jour
TDF/FTC/elvitégravir (EVG)/cobicistat (c)	STRIBILD	245/200/150/150 mg 1 comprimé 1 fois/jour
TAF/FTC/EVG/c	GENVOYA	25/200/150/150 mg 1 comprimé 1 fois/jour
TAF/FTC/bictégravir (BIC)	BIKTARVY	25/200/50 mg 1 comprimé 1 fois/jour
<b>Associations de deux molécules (bithérapies) : 1 INI + 1 INTI ou 1 INNTI</b>		
DTG/3TC	DOVATO	50/300 mg 1 comprimé 1 fois/jour
DTG/RPV	JULUCA	50/25 mg 1 comprimé 1 fois/jour

*NOTES.* 1. Quand le traitement par névirapine est débuté, la posologie doit être croissante (200 mg/jour pendant 2 semaines puis 400 mg/jour en 1 ou 2 prises), pour limiter le risque de manifestations allergiques sévères. 2. La posologie de darunavir/ritonavir peut être augmentée à 600/100 mg 2 fois/jour dans le cas de virus ayant accumulé des mutations de résistance aux IP. 3. La posologie de dolutégravir peut être augmentée à 50 mg 2 fois/jour dans le cas de virus ayant accumulé des mutations de résistance aux INI.

**TABLEAU 2**

<b>Précaution d'emploi des antirétroviraux les plus utilisés en France en 2021</b>	
<b>INTI</b>	A l'exception des effets indésirables mentionnés ci-dessous, le profil de tolérance clinico-biologique des INTI est bon
Ténofovir disoproxil fumarate (TDF)	<p>Le principal problème posé est celui de la néphrotoxicité du TDF (diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) et tubulopathie proximale), nécessitant une prescription prudente chez les patients avec un DFG &lt; 80 ml/min ou chez les patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé, une néphropathie préexistante ou un traitement associé par un IP potentialisé par du ritonavir (r) ou par du cobicistat (c) ; la prescription doit être évitée en cas de DFG &lt; 50 ml/min</p> <p>Une déminéralisation osseuse sous TDF peut être observée ; la prescription concomitante de vitamine D est recommandée</p> <p>Le TDF a une activité anti-VHB</p>
Ténofovir alafénamide (TAF)	<p>La forte concentration de la molécule à l'intérieur des cellules limite la néphrotoxicité et la toxicité osseuse du TAF ; sa prescription est autorisée en cas d'insuffisance rénale</p> <p>Le TAF a une activité anti-VHB</p>
Abacavir (ABC)	<p>Le principal inconvénient est le risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir, parfois gravissime : ce risque est quasiment éliminé par la contre-indication de la prescription aux patients porteurs de l'allèle HLA-B5701 (recherche effectuée dans le bilan initial)</p>

Lamivudine et emtricitabine (3TC et FTC)	<p>L'augmentation du risque cardio-vasculaire sous ABC est discutée mais pas clairement tranchée</p> <p>L'efficacité de l'ABC pourrait être diminuée dans le cas d'une CV plasmatique initiale &gt; 100 000 copies/ml</p> <p>Le 3TC et le FTC ont une activité anti-VHB, moins puissante que celle de TDF ou TAF</p>
<b>INNTI</b>	Tous les INNTI peuvent entraîner des hypersensibilités, dont des manifestations allergiques cutanées
Efavirenz (EFV)	Il est conseillé de prendre l'EFV au coucher pour limiter les effets neuropsychiques de la molécule (vertiges notamment)
Rilpivirine (RPV)	<p>En association avec TDF/FTC ou ABC/3TC, l'efficacité est comparable aux autres associations pour une CV plasmatique initiale &lt; 100 000 copies/ml</p> <p>La tolérance clinico-biologique de cette molécule est bonne</p> <p>La coprescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est contre-indiquée en raison du risque de diminution de la concentration plasmatique en RPV ; si nécessaire, les anti-H2 peuvent être utilisés, en respectant une distance de 12 heures entre la prise de RPV et la prise d'anti-H2</p> <p>La rilpivirine doit être prise avec un repas</p>
Étravirine (ETR)	Les comprimés « pâteux » peuvent être dissous dans un peu d'eau

Doravirine (DOR)	<p>La tolérance de cette molécule est bonne, et très peu d'interactions médicamenteuses sont à prévoir en cas de comédications</p>
<b>IP</b>	<p>Tous les IP sont susceptibles d'entraîner des dyslipidémies, des hyperglycémies, des lypodystrophies, des troubles digestifs et des rashs cutanés</p> <p>La potentialisation des IP par le ritonavir engendre de nombreuses interactions médicamenteuses</p>
Atazanavir/r (ATZ/r)	<p>Du fait de son métabolisme via l'UGT1A1, l'atazanavir entraîne une augmentation de la bilirubinémie libre, pouvant engendrer un ictère clinique, de même que la majoration du risque de néphrotoxicité en cas d'association avec TDF/FTC. Cette molécule peut également favoriser la survenue de lithiases rénales</p> <p>L'utilisation concomitante des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) doit être évitée</p>
Darunavir/r (DRV/r)	<p>La tolérance clinico-biologique de cette molécule est bonne</p>
<b>INI</b>	<p>La tolérance clinique et biologique est globalement bonne pour tous les INI ; quelques effets indésirables rares mais graves sont toutefois rapportés : hypersensibilité, myosite et rhabdomyolyse, et manifestations neuropsychiques</p> <p>Des prises de poids inattendues sous INI ont été rapportées, et semblent plus fréquentes chez les femmes originaires d'Afrique sub-saharienne ; de nombreuses explorations</p>

	<p>physiopathologiques sont en cours pour comprendre la cause exacte de cette possible toxicité métabolique</p> <p>La coprescription d'anti-acides topiques est contre-indiquée</p>
Raltégravir (RAL)	La tolérance de cette molécule est excellente, présente un profil métabolique neutre et l'absence d'interaction médicamenteuse
Elvitégravir/c (EVG/c)	La potentialisation des IP par le ritonavir engendre de nombreuses interactions médicamenteuses
Dolutégravir (DTG)	<p>Le paramètre biologique à surveiller est la créatininémie, qui s'élève d'environ 10% à l'initiation du traitement, avec une possible diminution modeste du DFG estimé, en raison des voies métaboliques engagées et sans qu'il s'agisse d'une néphrotoxicité à proprement parler</p> <p>Des effets neuropsychiques sont rapportés</p> <p>La prise de poids sous INI pourrait être plus marquée sous DTG que sous les autres molécules de la classe</p>
Bictégravir (BIC)	La tolérance de cette molécule semble bonne mais le recul est moindre en comparaison aux autres molécules

## **ENCADRE 1**

### **Quand initier le traitement antirétroviral ?**

Toutes les recommandations mondiales proposent l'initiation du traitement antirétroviral dès le diagnostic, indépendamment du nombre de lymphocytes T CD4, le bénéfice du traitement en termes de morbi-mortalité et de suppression de la transmission interindividuelle étant désormais clairement établi, quelque que soit le niveau d'immunodépression. L'introduction du traitement en cas de découverte VIH en primo-infection ou au cours de la grossesse est une urgence thérapeutique, tant pour le bénéfice individuel (sauvegarde du répertoire immunitaire, diminution de la morbidité à court et long terme liée à l'infection) que collectif (réduction rapide du risque de transmission, sexuelle ou de la mère à l'enfant). Seule la découverte de certaines infections opportunistes au diagnostic impose de différer l'initiation du traitement antirétroviral. C'est le cas pour la tuberculose neuroméningée et la cryptococcose neuroméningée, pour limiter le risque de syndrome de restauration immunitaire (syndrome de réponse inflammatoire systémique, SRIS) dont les conséquences cliniques sont possiblement fatales.

## **ENCADRE 2**

### **Barrière génétique**

La barrière génétique d'une molécule antirétrovirale rend compte de sa capacité à ne pas induire de mutations de résistance sur le virus quand persiste une réplication virale sous traitement (dans le cas d'une inobservance, d'une malabsorption ou d'une interaction médicamenteuse par exemple). Une molécule ayant une barrière génétique faible (comme le raltégravir) induit une sélection très rapide de mutations de résistance, et perd son efficacité dès qu'une mutation émerge. Une molécule ayant une barrière génétique élevée (comme le

darunavir) induit une sélection relativement lente et faible de mutations de résistance, et nécessite une accumulation de plusieurs mutations de résistance pour perdre son efficacité.

### **ENCADRE 3**

#### **Génotype de résistance**

Avant l'initiation du traitement antirétroviral ou en cas d'échec virologique, il est recommandé d'effectuer un génotype de résistance, qui consiste à séquencer l'ARN viral (ce qui nécessite donc une virémie détectable, et donc une réplication virale), notamment les gènes codant pour la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase. Après comparaison avec les séquences de référence de souches virales « sauvages » (sans mutations), il est possible de déterminer si des mutations de résistance sont présentes sur le virus du patient, à des positions associées à une résistance aux molécules antirétrovirales utilisables en pratique clinique. En l'absence de réplication virale (charge virale indétectable), il est possible de réaliser un génotype sur l'ADN viral intégré dans les cellules (réservoir) pour déterminer si cet ADN comporte des mutations de résistance à prendre en compte pour le choix du traitement.