

Antirétroviraux

• Inhibiteurs de la transcriptase inverse :

○ Inhibiteurs nucléosidiques : INTI

- **EPIVIR®**, **ZEFFIX®** Lamivudine **ou 3TC** (1^{ère} génération)
- **ZERIT®** Stavudine **ou d4T** (1^{ère} génération plus prescrit car trop d'EI)
- **VIDEX®** Didanosine **ou ddl** (1^{ère} génération)
- **RETROVIR®** Zidovudine **ou AZT**

- **EMTRIVA®** Emtricitabine **ou FTC**
- **ZIAGEN®** Abacavir **ou ABC**

- **Associations d'inhibiteurs nucléosidiques**
 - Abacavir (**ABC**) + Lamivudine (**3TC**) = **KIVEXA**
 - Abacavir (**ABC**) + Lamivudine (**3TC**) + Zidovudine (**AZT**) = **TRIZIVIR**
 - Lamivudine (**3TC**) + Zidovudine (**AZT**) = **COMBIVIR**

○ Inhibiteurs nucléotidiques :

- **VIREAD®** Tenofovir **ou TDF**

- **Association d'inhibiteurs nucléotidiques + nucléosidique**
 - **TRUVADA®** Tenofovir + Emtricitabine

○ Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI) :

- **SUSTIVA®** Efavirenz **EFV**
- **VIRAMUNE®** Nevirapine **NVP**
- **INTELENCE®** Etravirine **EVR**
- **RESCRIPTOR®** Delavirdine

• Inhibiteurs de protéases :

- **NORVIR®** Ritonavir **RTV**
- **INVIRASE®** Saquinavir **SQV**
- **APTIVUS®** Tipranavir **TPV**
- **VIRACEPT®** Nelfinavir **NFV** (retiré du marché / contamination de la chaîne de production)

- **TELZIR®** Fosamprenavir **FPV**
- **CRIXIVAN®** Indinavir **IDV**
- **REYATAZ®** Atazanavir **ATV**

- **Associations**
 - Ritonavir + Lopinavir = **KALETRA®**

• Inhibiteurs de la Fusion :

- **FUSEON®** Enfuvirtide **T-20**

• Inhibiteurs d'intégrases :

- **ISENTRENS®** Raltegravir **RAL**

• Inhibiteurs du récepteur CCR-5 :

- **CELESENTRI®** Maraviroc **MVC**

Anti rétroviraux

1. Généralités :

1.1 Quand débiter le traitement ?

- Patient symptomatique et/ou CD4 < 200/mm³ :
 - Débuter le traitement sans délai
 - Tenir compte du ttt des infections opportunistes et IAM éventuelles
- Patient asymptomatique et CD4 < 350 :
 - Instaurer le traitement
 - Sauf si arguments individuels pour différer : si le patient ne veut pas, SDF...
 - Préférer un ttt non pris que mal pris
- Patient asymptomatique et CD4 > 350 :
 - Normalement pas de traitement
 - Sauf si :
 - CV > 100 000 copies
 - Baisse importante et/ou très rapide des CD4
 - CD4 < 15% des CD4 totaux
 - Co-infection VIH/VHB
 - Néphropathie liée au VIH
 - Patient de plus de 50 ans ou ayant des facteurs de risque
- Patient avec CD4 > 500 :
 - Pas d'arguments en faveur du traitement (car nombreux EI, risque de résistance.... → on retarde mise en route du ttt au max)

Dès la mise en place du traitement : prise en charge pluridisciplinaire.

1.2 Dispensation :

- **Prescription initiale hospitalière** d'une **validité de 1 an** : pdt laquelle il la fait renouveler par le médecin de ville, ensuite il doit retourner à l'hôpital.
- La **dispensation** se fait **soit en ville soit à l'hôpital**. Les nouvelles molécules étant d'abord à l'hôpital.
- Ce sont des **médicaments d'exception**

1.3 Importance de l'observance :

- **Elle est primordiale !!!** → 95% d'observance est nécessaire pour une efficacité max
- La non-observance favorise le risque d'échec et le développement de résistances
- Comment l'améliorer ? :
 - Mettre plusieurs molécules dans un seul comprimé = Associations !
 - Faire des médicaments mieux tolérés
 - Diminuer le nombre de prises +++

1.4 Stratégie thérapeutique :

ATTENTION : tjs utiliser les ARV en associations ! (pour éviter les résistances)

- **Traitement initial :**

- 2 INTI + 1 IP ou

- 2 INTI + 1 INNTI

- **Trithérapie 2 INTI + 1 IP** (choisir 1 médicament de chaque colonne) :

INTI n°1	INTI n°2	IP
Abacavir ZIAGEN®	Lamivudine EPIVIR®	Fosamprenavir TELZIR®
Ténofovir VIREAD®	Emtricitabine EMTRIVA®	Lopinavir (+ Ritonavir) KALETRA®
Zidovudine RETROVIR®		Saquinavir INVIRASE®

Associations :

Ténofovir + Emtricitabine = TRUVADA® +++

Abacavir + Lamivudine = KIVEXA® ++

Zidovudine + Lamivudine = COMBIVIR®

Rmq : Le TRUVADA est préféré comme assoc de 1^{ère} intention par rapport au KIVEXA car serait plus efficace (t1/2 plus longue → meilleure observance)

- **Trithérapie 2 INTI + 1 INNTI** (choisir 1 médicament de chaque colonne) :

INTI n°1	INTI n°2	INNTI
Abacavir ZIAGEN®	Lamivudine EPIVIR®	Efavirenz SUSTIVA®
Didanosine VIDEX®	Emtricitabine EMTRIVA®	
Ténofovir VIREAD®		
Zidovudine RETROVIR®		

- **Co infection VIH/VHB :**

On utilisera de préférence le TRUVADA car Ténofovir et Emtricitabine sont aussi actifs contre le VHB.

1.5 Résistances :

Des différents ARV

Dosage sanguin

Génotypage

1.6 Suivi de l'efficacité du ttt :

CV : seuil

CD4

...

2. Inhibiteurs de la transcriptase inverse :

On a 3 familles : les composés nucléosidiques les nucléotidiques et les non nucléosidiques.

2.1 Inhibiteurs nucléosidiques (INTI) :

2.1.1 Structure :

On a une modification chimique du sucre : tous dépourvu du OH en 3'

Note : Tenofovir : produit récent, dérive de l'adénine = pro médicament avec introduction du 1^{er} Phosphate.

2.1.2 Mécanisme d'action :

Molécules analogues de nucléosides naturels :

- **Zidovudine** : Thymidine
- **Didanosine** : Adénine
- **Lamivudine** : cytidine

Ils vont être phosphorylés dans les cellules infectées et saines par une kinase cellulaire et transformés en nucléotide **triphosphate** = cette étape est **indispensable** (entité active)

Ils **entrent en compétition** (à la fois substrat et inhibiteur) avec les nucléosides triphosphates naturels au site actif de la transcriptase inverse et **bloque l'élongation** du génome viral ADN par intégration.

Ce sont des inhibiteurs compétitifs **relativement spécifiques** de la transcriptase inverse (environ 100 fois + inhibiteur vis-à-vis de la transcriptase inverse du VIH que vis-à-vis de l'ADN polymérase cellulaire.)

Donc l'activité des cellules de l'organisme est préservée.

→ Empêche donc l'infection de nouvelles cellules mais est **sans effet sur le réservoir** de virus déjà intégrés.

2.1.3 Pharmacocinétique :

- Principalement *per os*, voire IV (pour les accouchements, transmission materno foetale à VIH)
- Biodisponibilité de 60-85%

Mais ddi : mauvaise biodisponibilité car instable en milieu acide

- Existe forme gastroR+, mais aussi en solution
- contient des sels de CO₃⁻, Al... pour tamponner et diminuer la dégradation
- décaler de 2h avec les autres médicaments
- Assez peu liés aux protéines plasmatiques (50%)
- Distribution assez bonne dans tous les tissus et dans la BHE (surtout AZT)
- t_{1/2} :
 - > 1h pour AZT et t_{1/2} intracellulaire = 3-4h → 500-600 mg/j en 2 à 3 prises (!! observance !!)
 - = 12-18h pour Tenofovir et t_{1/2} intracellulaire = 12-50h → 1 seule prise/j
- Peu métabolisés
- Elimination rénale entre 60-80% sous forme non métabolisée (sauf AZT qui est métabolisé par glucuroconjugaison → attention il peut y avoir une compétition possible avec d'autres produits)

- ddi fortement métabolisée (note : entité active = ddA triPhosphate)

2.1.4 Effets indésirables généraux : Ils sont nombreux.

- Troubles digestifs +++ : N, V, D, douleurs abdominales
→ Si vomissements < 30 min après la prise, reprise du médicament
- Troubles neurologiques : céphalées, vertiges, insomnies
- Troubles cutanés
- Troubles généraux : asthénie, fièvre, myalgies

- Neuropathies périphériques : douleurs inflammatoires aux niveau des nerfs
- Pancréatites : pour ddi, ddC, d4T, 3TC
- Acidose lactique : plusieurs mois après début du traitement (peu être **fatale** ! attention au suivi thérapeutique !); surtout chez patients qui ont déjà une hépatomégalie + co infection à l'hépatite C (riba+IFN α)

- Toxicité mitochondriale : lipoatrophie (ou adipoatrophie)
 - Toxicité mitochondriale par inhibition de l'ADN mitochondrial → destruction et défaut de différenciation des préadipocytes en adipocytes
 - Avec les INTI de 1^{ère} génération ++ : Stavudine +++, Didanosine, Zidovudine
 - C'est une lipodystrophie
 - Destruction du tissu adipeux SC au niveau du visage : **joues creusées** ; et au niveau des membres : **bras et jambes très maigres**
 - Souvent associé à une augmentation des TG

RMQ : La lamivudine, le Zidovudine et la Didanosine sont des INTI de première génération : ils ont beaucoup d'effets indésirables.

- **AZT** = anémie,
- **Didanosine VIDEX** : pancréatite et neuropathie,
- **ZERIT stavudine** n'est plus prescrit en France car lui aussi trop d'EI.

- **Pour Zidovudine et Lamivudine** → **toxicité hématologique** (moins élevée depuis la baisse de la posologie, surtout présente si IR)
 - ⇒ Anémie (dans 25% des cas) et neutropénie

- **Pour Abacavir** : HyperS+ jusqu'au syndrome de LYELL

2.1.5 Intéactions :

Pas de CI absolues, mais précautions à prendre par rapport à la toxicité commune (**Ex** : augmentation de la toxicité hématologique)

Les associations d'INTI non recommandées sont regroupées dans le tableau suivant :

V-31 ANTIRETROVIRAUX

Associations	Commentaires
Zidovudine et stavudine	Antagonisme (même kinase)
Didanosine et stavudine	Toxicité mitochondriale augmentée
Didanosine et ténofovir	Interaction pharmacocinétique (AUC didanosine + 60 p. 100) et puissance virologique non optimale

Une seule interaction pharmacocinétique a été décrite à ce jour : en présence de ténofovir, les concentrations plasmatiques de didanosine augmentent. Le ténofovir, tout comme le ganciclovir, inhibe la purine nucléoside phosphorylase impliquée dans le métabolisme de la didanosine en hypoxanthine

- **Attention aux associations si analogue de la même base** ex : AZT/ ddi (même cible)
- **Attention aux associations avec risque d'augmentation de pancréatite ou de neuropathie :**
 - INH
 - Metronidazole
 - Chloramphenicol
- Si polymédication, **attention avec les métabolites glucuroconjugués** (diminution de l'élimination de l'AZT)
 - morphine et dérivés
 - AINS
 - BZD

AZT+ ganciclovir, cotrimoxazole, amphotericin B (diminution de l'élimination)

Attention à l'association ddi et ganciclovir on a augmentation de ddi sanguine → neuropathie périphérique + diminution du ganciclovir sanguin

L'association ddi Tenofovir entraîne un **échec thérapeutique** (car même base).

2.1.6 Molécules en détail :

- **Zidovudine (ou AZT) = Rétrovir®**
 - Analogue de la thymidine
 - Pharmacocinétique
 - Bonne résorption digestive
 - Élimination rénale
 - Passage trans-placentaire
 - Effets indésirables : nombreux et variés
 - **Toxicité hématologique** : neutropénies, leucopénies, **anémies ++** → arrêt ttt
 - Atteinte musculaire → arrêt ttt
 - Manifestations digestives : nausées vomissements, diarrhées, pancréatites, atteintes hépatiques
 - Toxicité mitochondriale
- **Didanosine (ddI) = Videx®**
 - PK : très sensible au PH gastrique / Administration à jeun
 - Effets indésirables :
 - Neuropathies périphériques → arrêt jusqu'à guérison
 - Pancréatites (7%) : pouvant être fatale → arrêt au moindre doute et dosage amylasémie tous les mois
 - Toxicité mitochondriale
 - Augmentation des transaminases, hépatites
- **Lamivudine (3TC) = Epivir®**

- Analogue de la cytidine
- Active sur les souches résistantes à l'AZT : entraîne une mutation qui diminue la réplication virale
- Action synergique sur l'inhibition de la réplication
- PK : élimination rénale
- Effets indésirables : en général bien toléré
 - Acidose lactique
 - Pancréatite
 - **Toxicité hémato : anémies ++**
- **Abacavir (ABC) = Ziagen®**
 - PK :
 - Métabolisation hépatique
 - Élimination rénale
 - Effets indésirables :
 - Hypersensibilité grave ++ (3 % des patients) :
 - HS retardée (dans les 6 sem)
 - Syndrome classique : fièvre, AEG, fatigue, +/- éruptions cutanées
 - +/- symptômes atypiques : dyspnée, laryngite, pharyngite + signes GI (douleurs abdo, N, V)
 - Symptômes amplifiés à chaque prise
 - Il pourrait exister une prédisposition génétique : plus fréquent chez les patients HLA B 57 01 → il est recommandé de typer tous les VIH +
- **Emtricitabine = EMTRIVA®**
 - EI :
 - Céphalées, N, D, augmentation des CPK
 - Pancréatite → arrêt ttt
 - Acidose lactique → arrêt ttt

2.1.7 Stratégies d'utilisation :

Les INTI sont responsables de baisse de la charge virale modérée. Leur action est transitoire avec possibilité d'apparition de résistances. Ils sont souvent associés entre eux ou aux inhibiteurs de protéases. Des associations d'INTI ont été développées afin de limiter le nombre de prise de médicaments quotidiennes et de renforcer l'observance :

- Zidovudine + Lamivudine = **COMBIVIR®**
- Zidovudine + Lamivudine + Abacavir = **TRIZIVIR®**
- Ténofovir + Emtricitabine = **TRUVADA®** +++ :
 - 2 INTI (1 nucléosidique et l'autre nucléotidique)
 - 1 seule prise/jour : à 20h au repas
 - pdt repas → augmente biodispo
 - élim rénale, peu métabolisé
- Abacavir + Lamivudine = **KIVEXA®** ++ :
 - **1 prise le soir**

Leur posologie pourront être adaptées en fonction des résultats jugés sur le niveau après traitement de la charge virale et du nombre de CD4.

2.2 Inhibiteur nucléotidique de la TI :

Ténofovir (TDF) = VIREAD®

Analogue nucléotidique : n'a besoin que de 2 phosphorylations pour être actif

- **Cinétique :**
 - Peu lié aux pp
 - T1/2 intra cellulaire bcp plus longue qu'avec INTI
 - Elimination directe par voie rénale → attention chez IR (éliminé par filtration glomérulaire et réabsorption tubulaire)
 - N'interagit pas avec les cytochromes → peu d'IAM
 - Non métabolisé
- **Effets indésirables :**
 - **Toxicité rénale :**
 - **Tubulopathie proximale**, IR, voire nécrose tubulaire jusqu'au syndrome de FANCONI (= nécrose tubulaire d'installation insidieuse)
 - Augmentation de la créat → stop si clairance < 50mL/min
 - **Hypophosphorémie** : arrêt du ttt si < 10 mg/L (ou < 0,9 meq/L) et/ou compléter en phosphore (si fonction rénale ok) → risque d'ostéomalacie sur le long terme
- **Suivi pdt le ttt :**
 - Fonction rénale et clairance créat
 - Bandelettes urinaires : pour déceler glycosuries et protéinuries
 - Phosphorémie, phosphaturie
- **IAM :**
 - Peu nombreuses car pas d'interaction avec CYP
 - Médics à élimination rénale
 - Avec Didanosine : échec théra (car même bas)
 - Interactions avec les IP :
 - Diminue les concentrations en atazanavir
 - Et Atazanavir et Lopinavir augmentent concentrations en Ténofovir (!! fonction rénale !!)

C'est un traitement en 2^{ème} intention (si résistance virale)

2.3 Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI) :

2.3.1 Structure :

Nevirapine VIRAMUNE®:

- composé tricyclique
- cycle diazépine

Efavirenz SUSTIVA®:

- Benzoxapine
- chaîne acétylénique
- trifluorométhyl

Autre INNTI: Etravirine INTELENCE® :

- Aussi inducteur enzymatique
- EI : rash
- Seul intérêt : il est encore actif lorsque l'**EFAVIRENZ®** et la **NEVIRAPINE®** ne sont plus actifs.

2.3.2 Mécanisme d'action :

Pas besoin de bioactivation ils sont directement actifs.

Action sur un site proche du site actif de la transcriptase reverse différent de celui des INTI :
→ Ils inhibent la transcriptase inverse du VIH-1 par liaison directe en perturbant le site catalytique de l'enzyme.

Développement fréquent de mutants résistants.

Association possible avec les INTI

2.3.3 Pharmacocinétique :

- Administration *per os*
- 1/2 vie longue : 30-50h → 1/j le soir (600mg)
- Bonne biodisponibilité si prise au cours du repas (accrue si riche en graisse)
- Bonne distribution, passe la BHE (lipophile)
- Très bonne fixation aux protéines plasmatiques

- Fortement métabolisé par le foie et le **CYP 450 3A4 ++** → sont **INDUCTEURS ENZYMATIQUES**
- Auto inducteur (induisent leur propre métabolisation) → ajuster le traitement au bout de 5 j = 1 cp pdt 14 jours puis 2 cp par jour, pour diminuer les EI
- Aussi métabolisé par 2B6 → attention polymorphisme génétique (Africains sont métaboliseurs lents)

- Elimination rénale ou mixte

2.3.4 Effets indésirables :

- **Toxicité cutanée :**
 - **toxidermie** 20-25%
 - Névirapine ++
 - éruptions cutanéomuqueuses bénignes ou modérées
 - jusqu'à syndrome de LYELL

- **Troubles neuro-psychiques :**
 - Efavirenz ++
 - A prendre le soir au coucher
 - Vertiges, sensation ébrieuse, cauchemars
 - Si insomnies → prendre le matin
 - Accès psychotiques
 - Et à long terme, peut entraîner des dépressions, TS !!
 - Effets dose-dépendants

- **Troubles neurologiques :**
 - céphalées, vertiges, insomnie

- **Pour la nevirapine ++ : Toxicité hépatique**

2.3.5 Interactions médicamenteuses :

- **Millepertuis** : chute des taux sanguins des INNTI
- **Médicaments métabolisés par le 3A4** : diminution du métabolisme de ces médicaments
 - cisapride
 - bepridil
 - ergotamine
 } → Torsades de pointes
- **Voriconazole** → Diminution des taux sanguins du voriconazole et augmentation de celui de l'efavirenz
- **Intéactions avec les IP** :
 - Diminution de leurs taux sanguins par induction métabolique
 - Moins quand assoc de l'IP au Ritonavir

2.3.6 Résistances :

Les INNTI induisent très rapidement des résistances :

- Une seule mutation donne une résistance
- Résistance croisée : si résistant à 1 il est résistant à tous
- = barrière génétique faible

3. Inhibiteurs des protéases : antiprotéases (IP)

NORVIR® Ritonavir **RTV**
INVIRASE® Saquinavir **SQV**
APTIVUS® Tipranavir **TPV**
VIRACEPT® Nelfinavir **NFV** (retiré du marché / contamination de la chaîne de production)

TELZIR® Fosamprenavir **FPV**
CRIXIVAN® Indinavir **IDV**
REYATAZ® Atazanavir **ATV**

Association : Ritonavir + Lopinavir = **KALETRA®** :

- Très forte barrière génétique
- Il faut 7 mutations sur des codons spécifiques pour développer une résistance

3.1 Mécanisme d'action :

La protéase du VIH clive spécifiquement les précurseurs viraux protéiniques (GAG, POL...) au cours du bourgeonnement des virions à la surface des cellules infectées → étape essentielle pour la formation de particules virales matures, infectieuses.

Ces précurseurs contiennent un site de clivage reconnu uniquement par la protéase du VIH et par certaines protéases virales étroitement apparentées.

Les antiprotéases sont des analogues de ces sites de clivage et s'adapte exactement aux sites actifs des protéases du VIH-1 et du VIH-2, se comportant comme des **inhibiteurs sélectifs et réversibles**.

- production de particules virales immatures et non infectieuses
- **bloque l'extension de l'infection aux cellules naïves**

- les virions bourgeonnant sont non infectieux car ne contiennent pas toutes les protéines actives (mais virus se multiplie normalement)

Action tardive sur LT chroniquement infecté (autres médicaments inefficaces)

A la différence des INTI, ils ne nécessitent pas d'activation métabolique intra-cellulaire et sont donc actifs dans les cellules au repos.

Note : L'affinité pour la protéase du VIH est environ 50 000 fois plus forte que pour les protéases humaines.

3.2 Pharmacocinétique :

- Administration uniquement *per os*
- **Biodisponibilité :** 60-80% sauf saquinavir (<5%)
- Saquinavir n'est jamais utilisé seul (toujours en association avec ritonavir). Le **Ritonavir va servir de BOOSTER** car c'est un **puissant inhibiteur enzymatique du 3A4** il permet de BOOSTER la Bd de l'inhibiteur de protéase associé et de diminuer le nombre de prises.

Le Ritonavir est un produit mal toléré mais mis à profit à petites doses (2 x 100mg/j) en association aux autres inhibiteurs de protéases pour inhiber leur métabolisme.

- Ils ont un **métabolisme hépatique intense par les Cytochromes** : sensibles aux inhibiteurs enzymatiques comme Ritonavir + IAM !!
- Atazanavir : inhibiteur de glucuronidation (UGT 1A1) donc :
 - o Attention si assoc produit éliminé par glucuronidation comme Raltégravir
 - o Peut entraîner une hyperbilirubinémie → ictère réversible
 - o Pas associé au Ritonavir
- Pour Indinavir, Saquinavir : administration 1h avant le repas ou 2h après
- Pour les autres : pendant le repas
- La liaison aux protéines plasmatiques est de 90%
- On a une bonne diffusion tissulaire, mais difficulté pour passer la BHE (grosse molécule)
- Elimination hépato biliaire +++ (IR ok mais attention chez les IH)

ATTENTION avec les **statines** et les inhibiteurs enzymatiques (protéase),

3.3 Effets indésirables :

- El apparaissant rapidement :
 - o **Troubles digestifs :**
 - N, V, D, au début +++ (Ritonavir +++ à forte dose : diarrhées +++)
 - o **Pour Indinavir :** Lithiase rénale (nécessite une hydratation importante pour éviter la cristallisation) : produit peu soluble
 - o **Pour Saquinavir :** bien toléré

- **Pour Ritonavir** : N, V, D + troubles nerveux : paresthésies buccales, neuropathie périphérique → le + mal toléré
 - **Nelpinavir** : bien toléré
 - **Amprenavir** : éruption cutanée
 - **Fosamprenavir** : moins bien toléré
 - **Atazanavir** : atteinte du SNC : céphalées, insomnie, neuropathie periph
 - **Tipranavir** : produit de 2^{ème} intention, diarrhée +++, hépatotoxicité, hyperlipidémie, hémorragies
- **EI à long terme :**
 - **Lipodystrophie** : Accumulation de graisses au niveau de la ceinture abdominale, poitrine, cou (« cou de bison »)
 - **Troubles métaboliques :**
 - Hyperglycémie (insulinoR+) → Diabète à la longue
 - ↑TG, ↑LDL, ↓HDL, ↑ Cholestérol → Athérosclérose
 - Syndrome métabolique et risque d'IdM

→ **Il faut traiter les co-morbidités** : on peut associer Statines et Fibrates dans le SIDA → efficacité max mais surveiller les CPK (augmentation du risque de rhabdomyolyse). Lesquels utiliser ?:

- CRESTOR Rosuvastatine : peu métabolisé (10-20%) et par 2C19 et 2 C9 donc pas d'IAM → efficacité et tolérance
- Simvastatine : CI avec Ritonavir
- TAHOR Atorvastatine : pas CI mais risque de douleurs muscu car métabo par 3A4 (et Rito : inhibiteur)
- Pravastatine : diminution de l'efficacité de l'ARV

Donc : diminution de l'évolution vers le stade SIDA mais il y a de nombreux effets indésirables.

3.4 Intéactions médicamenteuses :

- **Formellement contre indiquées :**
 - **Rifampicine** : inducteur enzymatique (CI sauf avec Ritonavir) → Diminue de 90% des taux sanguins
 - **Millepertuis** : idem
 - **Médicaments métabolisés par le 3A4 :**
 - cisapride
 - antiarythmique : flécaïnide, propafénone, amiodarone (! marge étroite !)
 - dérivé de l'ergot
 - **Simvastatine** : CI avec Ritonavir (risque rhabdomyolyse +++)
 - Atazanavir et IPP → diminution des taux sanguins
 - Voriconazole et Ritonavir → diminue les taux sanguins en antifongiques

	PK	Effets Indésirables	Commentaires
Indinavir Crixivan®	Métabolisation CYP 3A4 Faible élimination rénale	Lithiase urinaire par cristallisation in situ	Hydratation abondante (>1.5 l/j) nécessaire
Ritonavir Norvir®	CYP 3A4 et 2D6 Inhibition de la P-glycoprotéine	Diarrhée	Souvent utilisée en association Prise pendant les repas
Saquinavir Invirase® Fortovase®	Métabolisme important par 3A4 Effet de premier passage important et mauvaise biodisponibilité	Troubles digestifs Hématomes	Prise 2 heures après les repas
Nelfinavir Viracept®	Métabolisme ++ (3A4, 2C19, 2C9, 2D6)	Diarrhée (25 %)	1 Métabolite actif (M8) Prise au cours des repas
Amprénavir Agenerase®	Métabolisme (3A4)	Troubles digestifs Eruptions cutanées	-
Lopinavir + Ritonavir Kaletra®	Métabolisme 3A4 Fort inhibiteur 3A4	Troubles digestifs Eruptions	La faible dose de ritonavir permet de ralentir le métabolisme du lopinavir

4. Inhibiteur des intégrases :

Raltégravir = ISENTRENS®

- Composé non nucléosidique
 - 2 hétérocycles
 - bloque la réplication du virus et son insertion dans l'ADN humain
 - Diminution de la multiplication virale
 - Utilisé quand souche virale résistante en association avec une trithérapie classique
 - PO : 400mg le matin et soir
 - Métabolisé par glucuronidation (pas CYP)
 - Peu d'IAM sauf Rifampicine : diminue de taux d'ARV car inducteur de la glucuronidation
- **Effets indésirables :** Assez bien toléré à court terme (pas d'EI majeurs)
 - N, D, céphalées
 - Effet à long terme ? → devenir de l'ADN proviral non intégré ?

5. Inhibiteurs de la Fusion :

Enfuvirtide = FUSEON® (T20)

- Liaison à la Gp41 (sur HR1) et empêche le rapprochement de la membrane virale et celle des LTCD4
- **Empêche la fusion et donc l'endocytose du virion**

- Administration SC (par le patient) 2 x / jour (90mg) → Dououreux +++
- Traitement de 1 mois pour induire une indétectabilité : le but le de diminuer de façon très importante la CV jusqu'à indétectable puis retour au ttt normal
- Utile chez les patients en échec ou en BLIP (augmentation transitoire de la charge virale) → pour casser CV
- Par cures
- !!! jamais utilisé seul → résistance sinon !!
- très cher = 1700 euros le mois de ttt !!!

Effets indésirables (+++) :

- céphalées, insomnies,
- augmentation des infections bactériennes,
- hypersensibilité (car c'est un peptide)
- perte d'appétit, amaigrissement
- neuropathie

RMQ : il faut reconstituer le produit 12h avant l'injection (poudre à dissoudre dans solvant)

Si mal solubilisé ou si bulles... → nodules très douloureux au niveau des sites d'injections (ventre ++)

6. Inhibiteurs du récepteur CCR-5 :

Maraviroc = CELSENTRI® : anti CCR5, il empêche l'entrée de la cellule.

Mais problème : il faut que le virus soit à **tropisme CCR5 +++** (plutôt que CXR-4)

→ Donc on fait un **test de TROPISME** si l'ont veut faire un traitement (test Profile®)

Mais on ne peut pas faire le tropisme dès que le patient est contaminé **car le virus évolue**. En plus on a risque de favoriser l'autre voie si le médicament est employé contre un mauvais tropisme.

Problème comment positionner ses médicaments ? 2^{ème} ligne ? 3^{ème} ligne ? pour l'instant il est utilisé en essai clinique de cohorte, mais il vient d'avoir l'AMM EU et devrait passer directement en ville.

C'est un substrat des 3A4 sans être inducteur ni inhibiteur.

• Posologies :

- Normalement : 300 mg matin et soir
- Avec Ritonavir (= inhibiteur 3A4) : 150 mg matin et soir
- Avec un inducteur : 600 mg matin et soir
- Avec inhibiteur + inducteur (ex : Efavirenz + Rito) : 150 mg matin et soir

Note : le fait de bloquer le CCR5 pourrait augmenter le risque infectieux (sur) et peut être le risque de cancer (... Au long terme).