

## LES ANTIRETROVIRAUX DANS LE TRAITEMENT DU VIH EN 2008

INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI)				
DCI	Nom commercial	Posologie, forme	Effets indésirables	Remarques
Abacavir <sup>OMS</sup> (ABC)	Ziagen®	Cp 300mg, 2 cp une fois par jour	hypersensibilité (avant S6) res semblant à une affection systémique : fièvre ± éruption cutanée, problèmes digestifs, léthargie. Cela implique -troubles digestifs, fatigue, céphalées, acidose lactique.	A prendre en dehors ou pendant le repas S il existe une allergie à d'autres molécules, il ne faut pas prescrire de Ziagen®
		Soluté buvable 100 mg/5ml		
Didanosine <sup>OMS</sup> (ddl)	Videx®	Cp 400mg, une fois par jour à prendre à heure fixe	-toxicité hématologique, -neurologique (céphalées, paresthésie), -risque de pancréatite (en cas de doute, arrêter le traitement).	A prendre à jeun (30min avant ou 2h après le repas).
		Poudre pour suspension orale 100mg ; 167mg ; 250 mg en sachets		
		Gélule 125mg ; 200mg ; 250mg ; 400mg		
Emtricitabine <sup>OMS</sup> (FTC)	Emtriva®	Gélule 200mg, une prise par jour	-céphalées, vertiges, insomnies, asthénie -diarrhées, éruptions cutanées.	A prendre dehors ou pendant le repas FTC est un alternatif au 3TC sur le plan de la pharmacologie, des essais cliniques et du développement des résistances
		Soluté buvable à 10 mg/ml		

Lamivudine <sup>OMS</sup> (3TC)	Epivir®	Cp 300mg, une fois par jour à prendre à heure Fixe	-acidose lactique, -neuropathies périphériques, -toxicité hématologique rare, -pancréatites rares	A prendre dehors ou pendant le repas
		Cp 150mg, une prise le matin et une autre le soir		
	Zeffix®	Cp 100mg, une fois par jour en dehors ou au cours des repas		
		Soluté buvable à 50mg/5 ml		
		Cp 150mg		
Stavudine <sup>OMS</sup> (d4T)	Zérit®	Gélule 40mg, une prise le matin et une autre le soir	-toxicité neurologique dose dépendante (si neuropathies périphériques arrêter le traitement), -toxicité hépatique (si augmentation des transaminases, arrêt du traitement), -toxicité pancréatique (en cas de doute arrêter le traitement)	Ne pas prendre de repas riche en graisse, à prendre 1h avant ou pendant un repas léger.
		Gélule : 15, 20, 30, 40 mg Poudre pour suspension orale 5 mg/5ml		
Ténofovir <sup>OMS</sup> (TDF)	Viread®	Cp 245mg, une fois par jour à prendre à heure Fixe	-néphrotoxicité, diarrhées, -hypophosphatémie.	A prendre au cours d un repas (même léger)
Zidovudine <sup>OMS</sup> (ZDV, AZT)	Rétrovir®	Cp 300mg, une prise le matin et une autre le soir	-nausées, vomissements -céphalées, myalgies, -anémie possible et fréquente surtout si la posologie est importante ; neutropénie (arrêt du traitement), leucopénie.	A prendre 30min avant ou 1h après le repas (un repas gras diminue de 20% les effets)
		gélule 100 mg ; 250mg		
		Solution injectable IV perfusion 10mg/ml, ampoule de 20 ml		
		Solution buvable à 50mg/5ml		

INTICOMBINES				
Abacavir/lamivudine	Kivexa®	Cp 600/300mg, une fois par jour à prendre à heure fixe	Cf les effets indésirables de chaque molécule	A prendre dehors ou pendant le repas
Emtricitabine/ténofovir <sup>OMS</sup>	Truvada®	Cp 200/300mg, une fois par jour à prendre à heure fixe	Cf les effets indésirables de chaque molécule.	A prendre au cours d un repas, même léger
Lamivudine/zidovudine <sup>OMS</sup>	Combivir®	Cp 150/300mg, une prise le matin et une autre le soir	Cf les effets indésirables de chaque molécule.	A prendre dehors ou pendant le repas
Lamivudine/zidovudine/ abacavir	Trizivir®	Cp 150/300/300mg, une prise le matin et une autre le soir	Cf les effets indésirables de chaque molécule.	A prendre dehors ou pendant le repas

**Didanosine:** molécule dont l'AMM a été modifiée en 2006 en France.

Toutes les posologies présentées sont données à titre indicatif pour l'adulte de plus de 60 kg

Abacavir <sup>OMS</sup> (ABC) : molécule inscrite sur la 15<sup>e</sup> Liste Modèle de l'OMS, 2007, sous DCI avec son abréviation.

#### Mécanisme d action des INTI :

Les molécules nécessitent d être triphosphorylées pour être actives et induire ainsi la synthèse de pseudoADN non fonctionnel qui inhibera l'ADN polymérase ARN dépendante.

#### **Avantages des INTI :**

- résistance d apparition lente sauf lamivudine et emtricitabine,
- synergie avec les autres classes,
- tolérance à court terme,
- facilité de prise (1 ou 2 comprimés).

#### **Inconvénients des INTI :**

- efficacité variable selon les molécules,
- toxicité hépatique (stéatose),
- toxicité de classe : toxicité mitochondriale (acidose lactique),  
lipoatrophie.

<b>INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)</b>				
<b>DCI</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Posologie, forme</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Remarques</b>
Efavirenz <sup>OMS</sup> (EFV, EFZ)	Sustiva®	Cp 600mg, une seule prise le soir	-éruptions cutanées généralement bénignes, -troubles neurologiques (céphalées, vertiges pouvant aller jusqu'au délire, dépression et suicide) -cytolyse hépatique	Eviter les repas riches en graisse, à prendre de préférence en dehors des repas. A prendre au moment du coucher.
		Gélule 200mg/100mg/50mg une seule prise le soir		
		Soluté buvable 150 mg/5ml une seule prise le soir		
Névirapine <sup>OMS</sup> (NVP)	Viramune®	Cp 200mg par jour à prendre à heure fixe pendant les 14 premiers jours puis une fois le matin et une autre le soir	-rash cutané (surtout dans les 6 premières semaines) avec ou sans prurit et dans cas sévères : fièvre, lésions buccales conjonctivales, oedèmes douleurs musculaires et articulaire (arrêt du traitement), -toxicité hépatique (augmentation des transaminases), -hyperthermie importante (arrêt du traitement).	Eviter les repas trop gras. A prendre dehors ou pendant le repas
		Soluté buvable 50mg/5ml		

**Mécanisme d action :**

Les INNTI ne nécessitent pas de phosphorylation préalable : ils agissent directement sur l'ensemble ADN polymérase ARN dépendante. Ces molécules n'agissent que sur le VIH-1.

**Avantages des INNTI :**

- facilité de prise,
- inhibiteurs puissants

**Inconvénients des INNTI :**

- résistance rapide à haut niveau après une mutation et résistance croisée de classe,
- hépatotoxicité (surtout si atteinte préalable, notamment si hépatite)
  - toxicité de classe : toxicité hépatique, cutanée.

<b>INHIBITEURS DE PROTEASE (IP)</b>				
<b>DCI</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Posologie, forme</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Remarques</b>
Atazanavir	Reyataz®	Gélule 150mg/ 200mg, 2 gélules 2 fois par jour à heure fixe	-hyperbilirubinémie, -troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées)	A prendre au cours du repas. Chaque prise est associée à 100mg de ritonavir (booster).
		Gélule 200mg, 2 gélules 2 fois par jour à heure fixe		A prendre au cours du repas. Chaque prise est associée à 100mg de ritonavir (booster). Posologie non recommandée en cas d'échecs antérieurs.
<i>Darunavir</i>	<i>Prezista®</i>	Cp 300mg, 2 cp le matin et 2 le soir	-diarrhées, vomissements -céphalées, vertiges, asthénie, insomnie, - sécheresse buccale, éruptions cutanées	A prendre pendant les repas. Chaque prise est associée à 100mg de ritonavir (booster). Indiqué en cas d'échecs antérieurs.
Fosamprénavir	Telzir®	Cp 700mg, 2 cp à prendre à heure fixe 2 fois par jour	-troubles gastro-intestinaux, -rash cutané, -paresthésie.	A prendre pendant les repas. Chaque prise est associée à 100mg de ritonavir (booster). Posologie non recommandée en cas d'échecs Antérieurs
Fosamprénavir				

Indinavir <sup>OMS</sup> (IDV)	Crixivan®	Gélule de 400mg, 400 à 800mg 2 fois par jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>-toxicité urinaire (augmentation de la bilirubine et de la glycémie)</li> <li>-risque de lithiase rénale iatrogène (colique néphrétique)</li> <li>-altération du goût, troubles digestifs,</li> <li>-sécheresse et réactions cutanées.</li> </ul>	<p>A prendre à jeun et boire au moins 1,5L d eau non alcaline par jour pour éviter le risque de lithiase rénale.</p> <p>Chaque prise est associée à 100mg de ritonavir (booster).</p> <p>Il faut éviter les repas trop gras.</p>
Lopinavir/ritonavir <sup>OMS</sup> (LPV/r)	Kaletra®	Cp 200/50mg, 2 cp à prendre à heure fixe 2 fois par jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>-nausées, diarrhées,</li> <li>-éruption cutanée,</li> <li>-asthénie, céphalée.</li> </ul>	A prendre pendant les repas
		Soluté buvable 400mg + 100 mg/5ml		
		Gélule 133,3 mg + 33,3 mg		
Nelfinavir <sup>OMS</sup> (NFV)	Viracept®	Cp 250mg 5 cp 2 fois par jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>-diarrhées, nausées, flatulences</li> <li>-éruption cutanée bénigne,</li> <li>-élévation des CPK,</li> <li>-toxicité hépatique (augmentation des transaminases, syndrome d hépatite).</li> </ul>	A prendre pendant les repas.
		Poudre orale à 50mg/g		

<i>Ritonavir</i> <sup>OMS</sup>	<i>Norvir</i> ®	Une capsule de 100mg en booster (pour augmenter la concentration des molécules prises en association) de chaque prise d'IP. Posologie variable selon l'IP utilisé	-toxicité gastrointestinale (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), -paresthésie, asthénie neurogène, neuropathies sensitives, -toxicité hématologique et hépatique.	A prendre pendant les repas. Conservation à une température inférieure à 25°C.
		Soluté buvable 400 mg/5ml Cp 100 mg		
Saquinavir <sup>OMS</sup> (SQV)	Invirase®	Cp 500mg, 2 cp à prendre à heure fixe 2 fois par jour	-toxicité gastrointestinale, -toxicité métabolique (hyperglycémie ou aggravation d'un diabète préexistant)	A prendre pendant les repas. Chaque prise est associée à 100mg de ritonavir (booster). Bio-disponibilité augmentée par le jus de pamplemousse et les inhibiteurs de pompes à protons. Posologie non recommandée en cas d'échecs antérieurs.
		Gélule à 200mg 02 fois par jour.		
<i>Tipranavir</i>	<i>Aptivus</i> ®	Capsule molle de 250mg, 2 capsules le matin et 2 autres le soir	-troubles digestifs, -céphalées, asthénie, -pancréatite, -éruption cutanée.	A prendre au cours d'un repas. Chaque prise est associée à 200mg de ritonavir (booster). Indiqué en cas d'échecs antérieurs.

*Drunavir*: molécule dont l'AMM a été modifiée en France en 2006

**Attention !** : nom commercial correspond au plus connu, mais cela ne veut pas dire que toutes les formes se trouvant sous un même nom commercial correspondent au même fabricant, consultez d'autres ouvrages pour plus de certitude.

### **Mécanisme d'action :**

Le virus induit la synthèse dans la cellule hôte d'un précurseur polypeptidique de taille importante qui sera coupé par la spartate protéase. On obtient alors une protéine de structure ou une protéine à activité enzymatique. L'IP bloque ce clivage et le précurseur n'a pas de fonctionnalité.

**Avantages des IP :**

- molécules très actives sur le VIH-1 et VIH-2,
- résistance lente à apparaître.

**Inconvénients des IP :**

- résistance croisée de classe (sauf cas particulier on n'associe pas 2IP),
- tolérance variable selon les molécules,
- nombre d'unités de prise important,
- effets indésirables préoccupants et interactions médicamenteuses (atteintes hépatiques avec perturbation du bilan)
- toxicité de classe : lipodystrophies, résistance à l'insuline,
- nécessité de boost par le ritonavir

<b>INHIBITEURS DE FUSION (d'entrée)</b>				
<b>DCI</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Posologie, forme</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Remarques</b>
Enfuvirtide	Fuzéon®	Poudre 90mg/mL, 90mg le matin et 90mg le soir à injecter en sous-cutané	-troubles du sommeil, céphalées, -réactions allergiques (rares), augmentation du risque infectieux (pneumonie bactérienne), -réaction au point d'injection et pendant 3-4 jours démangeaisons, douleurs, hypersensibilité, nodules sous-cutanés, durcissement de la peau	Bien suivre les recommandations de reconstitution du produit, et d'injection.

**Mécanisme d'action :**

Le virus entre dans la cellule en 2 étapes, il y a fixation puis fusion des 2 membranes pour le passage du matériel génétique. Ceci est possible grâce à des protéines de surface : gp 120 et gp 41 (appartenant au virus) et aux récepteurs CD4 et corécepteurs CXCR4-CCR5 (qui sont naturellement sur les lymphocytes T). L'enfuvirtide agit au niveau de la gp120-gp 41 comme faux substrat. La fusion ne peut avoir lieu mais le virus reste fixé sur la cellule.

**MOLECULES SOUS ATU EN FRANCE**

<b>DCI</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Posologie, forme</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Remarques</b>
Delavirdine	Rescriptor®	IP (VIH-1)	Cp 300mg, 2 cp le matin et 2 le soir	-diarrhée, nausées, flatulences, vomissements, -troubles du métabolisme et de la nutrition, lipoatrophie	A prendre au cours d un repas. Chaque prise est associée à 100mg de ritonavir (booster).
Etravirine (TMC 125)		INNTI	Cp 100mg, 2 cp le matin et 2 le soir	-éruption cutanée, -troubles digestifs,	A prendre au cours d un repas. Doit être conservé à une température comprise entre 15 et 30°C
Maraviroc	Celsentri®	Inhibiteur du CCR5 (VIH-1)	Cp 150mg ,une prise le matin et une autre le soir.	-hépatotoxicité, -toux, fièvre, étourdissements, difficultés à dormir, -douleurs musculaires et abdominales, -éruptions cutanées, infections des voies respiratoires.	A prendre en dehors ou pendant les repas.
			Cp 300mg, une prise le matin et une autre le soir ou 2 cp le matin et 2 le soir.		
Raltégravir (MK-0518)	Isentress®	Inhibiteur de l intégrase (VIH-1)	Cp 400mg, une prise le matin et une autre le soir	-céphalées, fatigue, vertiges, insomnie, prurit -nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, -altération du goût, -perturbation du bilan lipidique et hépatique.	A prendre en dehors ou pendant les repas. Indiqué chez l adulte en échappement thérapeutique (échec ou intolérance aux médicaments des 3 autres familles d ARV).

## Quelques précisions sur les nouvelles classes :

### ➤ **inhibiteur de l'intégrase**

Le MK-0518 est un inhibiteur de l'intégrase du VIH-1. Cette enzyme permet l'insertion de l'ADN du virus dans le génome de la cellule hôte. Les données sur ce médicament sont encore très limitées car elles correspondent à des études cliniques de phase IIb.

Cette molécule est métabolisée par la voie de la glucuronidation. Il peut donc y avoir des interactions médicamenteuses en cas de coadministration avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs de l'UGT1A1.

### ➤ **inhibiteur de CCR5**

Il s'agit d'un inhibiteur d'entrée. Sa fixation dans la région transmembranaire induit une modification conformationnelle du corécepteur CCR5 empêchant la fixation de la gp120.

L'étude MOTIVATE montre que 56% des sujets de l'étude avaient un VIH-1 qui n'utilisait que le corécepteur CCR5 pour entrer dans la cellule (R5HIV). Les individus ayant un VIH mixte ou double ayant reçu le maraviroc ont une réponse virologique plus faible que ceux ayant reçu le maraviroc en n'étant infecté que par le R5HIV.

Le maraviroc est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme exclusivement CCR5 chez l'adulte prétraité par des antirétroviraux.

Du fait de ce mécanisme d'action, de nombreuses questions restent en suspens notamment concernant l'efficacité de la réponse immunitaire contre les agents infectieux dans laquelle CCR5 est impliqué.

Ces molécules sous ATU sont indiquées dans le traitement du VIH-1 chez les adultes lourdement prétraités ayant échoué à plus d'un traitement.

Le traitement du VIH en France est réalisé sous forme de trithérapie avec le plus souvent 2 INTI et 1 IP boosté, ou alors avec 2IN et 1INNTI ou encore 3INTI.

---

**MedQual- janvier 2008** (original)

**Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance- juin 2008** (Adaptation)

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :**

- S.Billaudel, C.Bobin-Dubigeon, BM.Imbert, JM.Robert, Cours de virologie et de MedIP, Faculté de Pharmacie de Nantes année 2005-2006
- L.Cuzin, La lettre de l'Infectiologue -Tome XXII-Suppl.au n°4- juillet-août 2007
- J.Reynes, V.Calvez, La lettre de l'Infectiologue Infos congrès- septembre 2007
- B.Lacarelle, La lettre du Pharmacologue vol.21-n°3- juillet-août-septembre 2007
- J.Joyce, B.Taylor, T.J.Wilkin, S.M.Hammer, Conference Highlights-Advances in Antiretroviral Therapy April/May 2007- 15 (2) :48-82
- F.Sordet, Plus de vingt médicaments anti-VIH et de multiples modalités de prise, Remaides 65-septembre 2007
- Afssaps, ATU nominative, note d'information thérapeutique TMC 125 (étravirine) 100mg, comprimés, 27/07/07
- Afssaps, ATU nominative, note d'information thérapeutique MK-0518 (raltégravir) 400mg, comprimés, 16/10/06
- Selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee, 2007
- [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org)
- [http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/yeni\\_sida/rapport\\_experts\\_2006.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/yeni_sida/rapport_experts_2006.pdf)