

■ Revues générales

Traitements du VIH : mise au point pour le dermatologue

RÉSUMÉ : La prise en charge thérapeutique de l'infection par le VIH est basée sur les antirétroviraux qui inhibent le cycle répliatif du VIH. Les cibles principales sont trois enzymes virales : la transcriptase inverse avec les inhibiteurs nucléosidiques (INTI) et non nucléosidiques (INNTI), la protéase avec les inhibiteurs de protéase (IP), et l'intégrase avec les inhibiteurs d'intégrase (INI). Il est actuellement largement admis qu'il faut débiter un traitement dès le diagnostic, quel que soit le niveau d'immunodépression du patient. Chez le patient naïf de traitement, les recommandations actuelles sont d'associer deux INTI soit avec un INI, ou avec un INNTI, ou enfin avec un IP boosté ; soit pour la première fois, positionnement d'une bithérapie associant un INI (Dolutegravir) avec un INTI (Lamivudine) en 1^{re} ligne. Au cours du suivi, il faudra optimiser le traitement en le simplifiant ou en l'allégeant, permettant ainsi d'associer un bon contrôle de l'infection, à une qualité de vie conservée, une diminution du coût et une moindre toxicité.



M. MORGAND

Service de Médecine interne,
Hôpital Saint-Antoine, PARIS.

Depuis 1981, avec l'apparition des premiers cas de syndrome d'immunodéficience acquise humaine (SIDA) suivie de la découverte en 1983 du virus de l'immunodéficience acquise (VIH), la prise en charge des patients vivant avec le VIH (PVVIH) a été progressivement transformée. Les antirétroviraux (ARV), en particulier l'avènement des trithérapies comprenant des inhibiteurs de protéase (IP) ou *Highly Active Anti retroviral therapy* (HAART) en 1996, en contrôlant la réplication virale de façon prolongée, ont révolutionné le pronostic de cette infection.

S'il n'existe actuellement pas de thérapeutique permettant d'éradiquer définitivement le virus de l'organisme, l'arsenal thérapeutique s'est grandement élargi, avec une nette diminution des toxicités, et un allègement régulier des schémas thérapeutiques [1].

L'objectif du traitement est d'obtenir une charge virale indétectable, en-deçà

du seuil de la technique (inférieure à 50 copies ARN/mL seuil international), de façon soutenue. Cela permet la restauration de l'immunité et la diminution de la morbi-mortalité individuelle, ainsi que l'absence de transmission interindividuelle.

■ Les principales familles antirétrovirales

Les ARV inhibent le cycle répliatif du VIH (**fig. 1a**). Les cibles principales sont trois enzymes virales :

- la transcriptase inverse avec les inhibiteurs nucléosidiques (INTI) et non nucléosidiques (INNTI) ;
- la protéase avec les inhibiteurs de protéase (IP) ;
- l'intégrase avec les inhibiteurs d'intégrase (INI) (**fig. 1b**).

Il existe aussi des inhibiteurs d'entrée du virus (inhibiteur de fusion et anti CCR5) et, très récemment, la mise sur le marché d'un

■ Revues générales

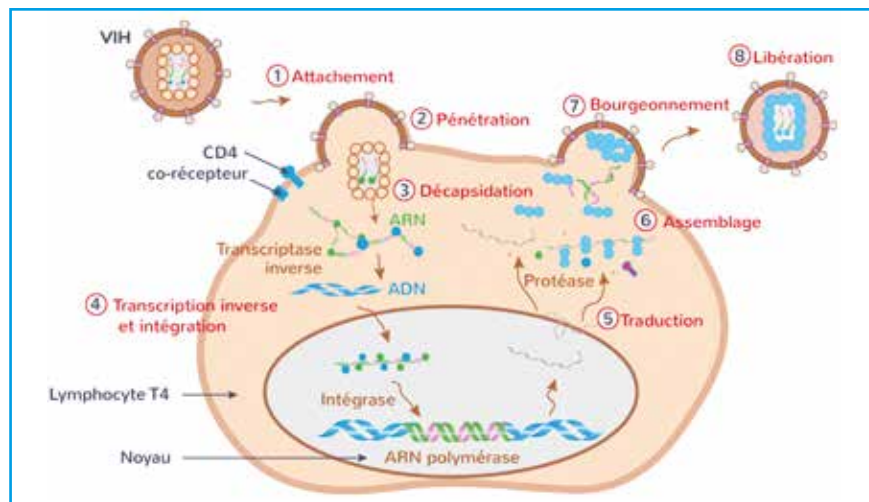


Fig. 1 a: Cycle de réplication du VIH.

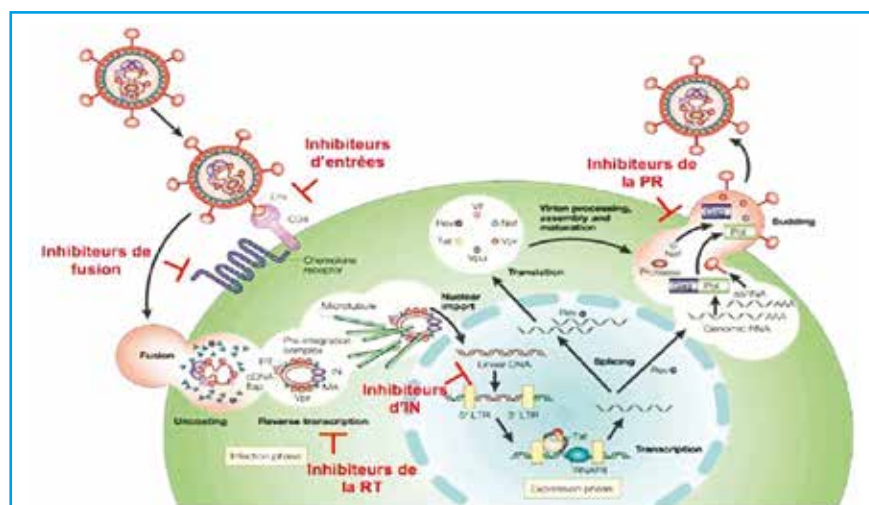


Fig. 1b: Cibles d'actions des antirétroviraux.

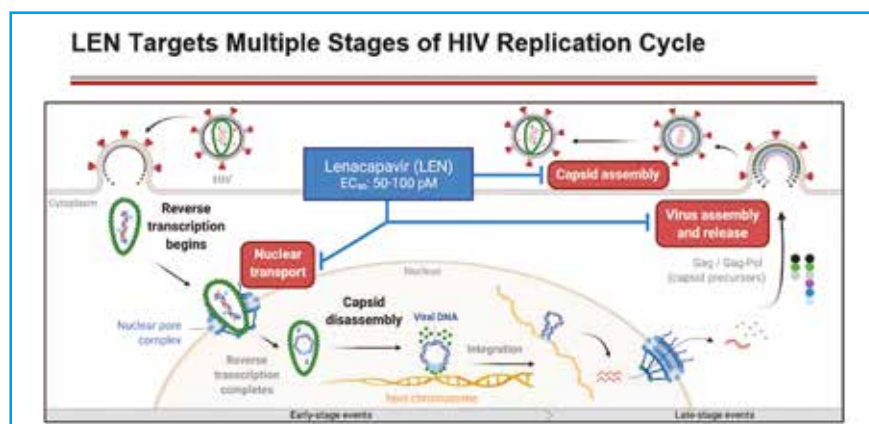


Fig 2: Cibles d'actions du Lenacapavir. D'après [15].

inhibiteur de maturation ayant plusieurs cibles d'action, le lenacapavir (**fig. 2**).

1. Les INTI

Les premières molécules de cette famille possédaient une importante toxicité mitochondriale, mais l'avènement au début des années 2000 de l'abacavir (ABC), de l'emtricitabine (FTC) et du ténofovir fumarate (TDF) a permis de grandement améliorer la tolérance de cette classe médicamenteuse. La molécule la plus récente des INTI est le ténofovir alafénamide (TAF, prodrogue du TDF) qui, par sa forte concentration intracellulaire, permet de s'affranchir de la toxicité tubulaire rénale et osseuse du TDF [2].

Ces molécules restent la base de la majorité des trithérapies, qui sont constituées de deux INTI avec un 3^e agent. Elles sont combinées par paires (ABC-3TC, TDF-FTC, TAF-FTC) (**tableau I**). Certaines associations fixes combinent l'une de ces paires à un 3^e agent, dans des comprimés uniques appelés *single tablet regimens* (STR), permettant de favoriser l'observance. Certains INTI (3TC, FTC, TDF, TAF) sont actifs contre le virus de l'hépatite B (VHB). Il est donc primordial chez les patients co-infectés VIH-VHB de ne pas arrêter intempestivement ces INTI sous peine d'une réactivation brutale du VHB. La barrière génétique de ces molécules est faible (3TC, FTC) ou intermédiaire (ABC, TDF, TAF). Leur profil de tolérance est bon. Les modalités de prescription ainsi que leurs effets secondaires principaux sont résumés dans le **tableau I**.

Sur le plan dermatologique, ils sont peu pourvoyeurs de manifestations, à l'exception de l'ABC, qui peut être responsable de syndrome d'hypersensibilité gravissime. Il survient quasi exclusivement chez les patients porteurs de l'allèle HLA B*5701, qui doit être impérativement recherché avant de pouvoir prescrire cette molécule [3].

Classe thérapeutique (DCI)	Nom commercial	Effets secondaires	Précaution d'emploi/ Mesures associées
INTI			
Fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)	Viread	Néphrotoxicité, tubulopathie proximale Déminéralisation osseuse	DFG < 80 mL/min + néphropathie sous-jacente ou association IP boosté (ritonavir/cobicistat) À éviter si DFG < 50 mL/min Coprescription vitamine D
Tenofovir alafénamide (TAF)	(Disponible uniquement en association en France)		Forte concentration intracellulaire : moins de toxicité rénale/osseuse que TDF
Abacavir (ABC)	Ziagen	Syndrome d'hypersensibilité	Recherche allèle HLA-B*5701 impérative avant prescription Efficacité diminuée si CV > 100 000 copies
Lamivudine (3TC)	Epivir		
Emtricitabine (FTC)	Emtriva		
INNTI		Hypersensibilité (effet classe)	Prévenir les patients
Nevirapine	Viramune		
Efavirenz	Sustiva	Neuropsychiques (cauchemars, vertiges...)	À prendre au coucher
Etravirine	Intelence		
Rilpivirine (RPV)	Edurant	IPP contre-indiqués : diminution concentration RPV	Si besoin anti acide : anti H2 en respectant 12 h d'intervalle. Prise RPV pendant repas
Doravirine (DOR)	Pfelftro	Bonne tolérance	Peu d'interactions médicamenteuses
IP		Tous IP : dyslipidémies, lipodystrophies, rash cutanés, troubles digestifs	À éviter chez patient à haut risque CV
Darunavir (DRV)	Prezista		
Ritonavir	Norvir	Risque interaction médicamenteuse	
INI		Globalement bien toléré mais rares cas d'hypersensibilité, rhabdomyolyse	
Raltegravir (RAL)	Isentress		
Dolutegravir (DTG)	Tivicay	Prise de poids importante possible notamment chez femmes subsaharienne Troubles du sommeil	
Inhibiteur de maturation			
Lenacapavir			

Tableau I : Principaux ARV : DCI, nom commercial, effets secondaires et précautions d'emploi.

2. Les INNTI

L'efavirenz (EFV) et la nevirapine (NVR) sont les plus anciens de cette classe thérapeutique. Puis ont été commercialisés l'etravirine (ETR), la rilpivirine (RPV) et enfin, plus récemment, la doravirine (DOR) [4]. Ils existent en comprimé seul ou en comprimés associés soit à deux INTI, soit à un INI (**tableau II**). Ils ont l'AMM chez le patient naïf et prétraité. À noter que le VIH2 est naturellement résistant aux INNTI. Ils ont comme caractéristiques pharmacologiques d'être inducteurs enzymatiques, responsables d'interactions médicamenteuses et de diminution de concentration plasmatique des médicaments métabolisés par la même voie. La RPV et la DOR sont moins inductrices que les autres. Cette classe thérapeutique a une barrière génétique faible, une seule mutation pouvant suffire à conférer une résistance au traitement et, par résistance croisée, toucher différentes molécules au sein des INNTI. L'ETR et la DOR sont moins impactées par ces mutations que les autres. Pour les modalités de prescription et les principaux effets secondaires, se reporter au **tableau I**.

Ils peuvent tous être responsables de syndrome d'hypersensibilité, dont des manifestations allergiques cutanées potentiellement sévères [5].

3. Les IP

Il s'agit d'une classe thérapeutique puissante et robuste. Leur arrivée sur le marché a permis une réelle diminution des infections opportunistes et de la mortalité, grâce à une restauration immunitaire soutenue. Du fait d'une barrière génétique élevée, cette classe est particulièrement utile lors des problèmes d'observance. En effet, il faut que s'accumule au fil du temps plusieurs mutations avant d'aboutir à une résistance *in vivo*. Ces molécules passent la barrière hémato-méningée et ont des concentrations thérapeutiques dans le LCR. En France, on n'utilise quasiment plus que le darunavir (DRV) qui doit toujours être associé à un inhibiteur

Revue générale

Associations	Nom commercial	Posologies	Recommandations
2 INTI			
TDC-FTC	Truvada	245-200 mg 1 x/j	De préférence avec un repas
ABC-3TC	Kivexa	600-300 mg 1 cp/j	Au cours ou en dehors d'un repas
2 INTI + 1 INNTI			
TDF-FTC-EFV	Atripla	245-200-600 mg 1 cp/j	À jeun, de préférence au coucher
TDF-FTC-RPV	Eviplera	245-200-25 mg 1 cp/j	Au cours d'un repas, même léger
TAF-FTC-RPV	Odefsey	25-200-25 mg 1 cp/j	Au cours d'un repas
TDF-3TC-DOR	Delstrigo	245-300-100 mg 1 cp/j	Au cours ou en dehors d'un repas
2 INTI + 1 INI			
ABC-3TC-DTG	Triumeq	600-300-50 mg 1 cp/j	Au cours ou en dehors d'un repas
TDF-FTC- elvitegravir (EVG)-cobicistat(c)	Stribild	245-200-150-150 1 cp/j	Au cours d'un repas, même léger
TAF-FTC-EVG-c	Genvoya	25-200-150-150 1 cp/j	Au cours d'un repas, même léger
TAF-FTC-bictegravir (BIC)	Biktarvy	25-200-50 1 cp/j	Au cours ou en dehors d'un repas
1 INI + 1 INTI			
DTG-3TC	Dovato	50-300 mg 1 cp/j	Au cours ou en dehors d'un repas
1 INI + 1 INNTI			
DTG-RPV	Juluca	50-25 mg 1 cp/j	À prendre au cours d'un repas riche en graisse
Nouveaux traitements injectables			
INI + INNTI			
Cabotegravir + Rilpivirine	Cabenuva	600/900 mg	Une injection IM de chaque produit tous les mois ou 2 mois, éventuellement précédée d'une dose de charge <i>per os</i> 1 mois

Tableau II : Principales combinaisons d'ARV.

du cytochrome p450 (ritonavir ou cobicistat) pour se trouver en concentration plasmatique suffisante. Ces inhibiteurs du cytochrome P450 sont à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses qu'il convient de vérifier. Pour les modalités de prescription et les effets secondaires principaux, se reporter au **tableau I**.

Sur le plan dermatologique, ils peuvent être pourvoyeurs de lipodystrophies et de rash cutanés [5].

4. Les INI

Il s'agit d'une famille d'antirétroviraux puissante, permettant une décroissance de la charge virale très rapide, très utile pour diminuer le risque de contamination. Le raltegravir, INI de 1^{re} génération est notamment utilisé chez la femme enceinte en cas de diagnostic tardif pendant la grossesse pour accélérer la décroissance de la charge virale [6]. Arrivées plus récemment sur le marché que les autres ARV, ces molécules restent souvent efficaces quand le virus a acquis

des résistances contre les autres classes. Le dolutegravir et le bictegravir, INI de 2^e génération font partie des traitements le plus souvent proposés actuellement en STR, en association en particulier avec deux INTI, ou en allègement thérapeutique sous forme de bithérapie [7-8] (**tableau II**). La barrière génétique de ces deux INI est meilleure que celle des antirétroviraux de 1^{re} génération, mais la résistance croisée reste possible. Enfin, tout récemment, le cabotegravir est arrivé sur le marché français. Il est proposé en traitement injectable intramusculaire tous les mois ou 2 mois, en association avec un INNTI également injectable, la rilpivirine [9].

Ce sont des médicaments globalement très bien tolérés mais pouvant, exceptionnellement, être responsables d'authentiques DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), en particulier le raltegravir.

5. Inhibiteur de capsid : le lenacapavir

Il s'agit d'un nouvel ARV dont le mécanisme d'action est unique. Il interagit avec les protéines de la capsid du VIH 1, bloque de multiples étapes du cycle de réplication virale, avant et après l'intégration du provirus dans l'ADN cellulaire (**fig. 2**). Il n'y a pas de résistance croisée avec les autres antiviraux actuellement disponibles. Cet antiviral a aussi l'intérêt de ne devoir être administré qu'une fois tous les 6 mois par voie sous-cutanée ce qui facilite l'observance du traitement. De plus, l'étude CAPELLA, démontre une très nette efficacité de ce traitement chez des patients en multi-échec [10].

Modalités thérapeutiques

Quand initier le traitement antirétroviral ?

Actuellement, toutes les recommandations mondiales conseillent de débiter un traitement antirétroviral dès le diagnostic. Cela est bénéfique en termes de



La médecine collaborative au service de tous

RETRANSMISSION EN DIFFÉRÉ

SPEED DI

12^e ÉDITION

Vous êtes invité(e)s à voir ou revoir

EN DIFFÉRÉ la 12^e édition

de **SPEEDDI**



◆ **Rhumatismes inflammatoires associés à la maladie de Verneuil**

Dr Éric Lespessailles (Orléans)

◆ **Pityriasis lichénoïde : cette dermatose mal connue**

Dr Édouard Begon (Pontoise)

◆ **Que nous apporte le dernier consensus d'experts sur le psoriasis ?**

Dr Nathalie Beneton-Benhard (Le Mans)

◆ **Le lupus en images**

Dr François Chasset (Paris)

◆ **Lupus cutané pur : quel risque d'évolution vers un lupus systémique ?**

Dr Lisa Frédeau (Paris)

◆ **Vigilance dans l'utilisation des JAK inhibiteurs : que faire en pratique ?**

Dr Inès Zaraa (Paris)



Cette retransmission est accessible sur le site :

<https://speeddi.realites-dermatologiques.com>

Diffusion réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Avec le soutien institutionnel de

Lilly

et

DUCRAY
LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

Revue générale

morbimortalité individuelle, de diminution du risque de transmission, et ce, quel que soit le taux de lymphocytes CD4. Les seuls cas où le début du traitement ARV doit être temporisé sont les cas de tuberculose et cryptococcose neuro-méningées, où un délai de 4 semaines doit être respecté. Le risque étant la survenue d'un syndrome de restauration immunitaire (IRIS) pouvant être responsable d'une aggravation clinique dramatique [11]. *A contrario*, l'initiation du traitement ARV est une urgence en cas de *primo* infection VIH ou de diagnostic établi au cours d'une grossesse. La première prescription d'ARV est une étape fondamentale dans la prise en charge des PVVIH. Il faut que le traitement soit personnalisé, expliqué au patient, au besoin à l'aide de séances d'éducation thérapeutique. De nombreux éléments entrent en compte dans le choix de ce premier traitement : nombre de comprimés, nombre de prises, risques d'interaction médicamenteuse, effets secondaires (qu'il convient de détailler lors de la consultation), coût du traitement, etc. Les recommandations européennes actuelles chez le patient naïf de traitement sont d'associer soit deux INTI avec un INI (DTG, RAL, BIC) [12] ; soit deux INTI avec un INNTI ou avec un IP boosté ; soit pour la première fois, positionnement d'une bithérapie associant un INI (DTG) avec un INTI (3TC) en 1^{re} ligne chez le patient naïf de traitement [13].

Modalités de suivi

Sous traitement ARV, l'objectif est d'obtenir une charge virale indétectable à 6 mois [14]. Ceci est parfois retardé surtout en cas d'immunodépression profonde ou de charge virale très élevée initiales. Au cours du suivi, il est important de réévaluer régulièrement le traitement et de l'optimiser. Ainsi, les axes thérapeutiques développés ces dernières années sont ceux de l'optimisation et de la personnalisation du traitement. Cela est possible grâce à la simplification thérapeutique : diminu-

tion du nombre de comprimés ou du nombre de prises quotidiennes (principe du *single treatment regimen* ou STR). L'autre possibilité est l'allègement thérapeutique. Il peut se faire soit par diminution du nombre de prises hebdomadaires (schéma de prises 4 jours sur 7 par exemple dont l'essai Quator a démontré la non-infériorité) [15] ; soit par diminution du nombre de molécules : bithérapie orale. Enfin, plus récemment, il existe la possibilité de traitements injectables à longue durée d'action avec injections tous les 2 mois [9]. Ces adaptations thérapeutiques se conçoivent chez des patients ayant une bonne observance avec une réponse virologique soutenue dans le temps. Grâce à l'ensemble de ces mesures, la tolérance et l'adhésion au traitement au long cours sont plus aisées. Il est cependant important que le patient ait compris qu'il ne faut pas interrompre son traitement, source de rebond virologique, de majoration de la morbimortalité et de risque de transmission interindividuelle. Lorsque la situation clinique et viro-immunologique est bien contrôlée, un suivi semestriel est suffisant. Il faut malgré tout rester vigilant à détecter précocement un échec virologique, caractérisé par une charge virale supérieure à 50 copies/mL. Dans ce cas, une rééva-

POINTS FORTS

- L'avènement des trithérapies a révolutionné le pronostic des PVVIH.
- Quatre familles principales d'ARV pour une virosuppression prolongée en agissant sur les différentes étapes du cycle de réplication du VIH : inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI, INNTI), inhibiteur de protéase (IP) et inhibiteur d'intégrase (INI).
- L'heure est à la simplification thérapeutique : 1 seul cp/jour, bithérapie, schéma de prise 4 jours/7, traitement injectable IM tous les 2 mois.
- Pas de guérison possible actuellement : ne pas relâcher les efforts sur le dépistage et la prévention.

luation rapide s'impose afin d'éviter la sélection de mutations de résistance.

À ce jour, l'éradication complète du virus de l'organisme n'est pas encore possible. Les efforts de communication, d'éducation et de prévention doivent être maintenus pour éviter au maximum de nouvelles contaminations. Cependant, l'arsenal médicamenteux en 2023 permet, dans l'immense majorité des cas, un bon contrôle de l'infection, à moindre toxicité et qualité de vie préservée. Ainsi, de nos jours, l'espérance de vie entre les PVVIH bien contrôlés et les personnes séronégatives est devenue similaire, preuve des immenses progrès thérapeutiques accomplis au fil du temps.

BIBLIOGRAPHIE

1. GHOSN J, TAIWO B, SEEDAT S *et al.* HIV. *Lancet*, 2018;392:685-697.
2. MILLS A, ARRIBAS JR, ANDRADE-VILLANUEVA J *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;16:43-52.

3. MALLAL S, PHILLIPS E, CAROSI G *et al.* HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008; 358:568-579.
4. MOLINA JM, SQUIRES K, SAX PE *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:e16-e26.
5. PHILLIPS E, MALLAL S. Drug hypersensitivity in HIV. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2007;7:324-330.
6. Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts [Internet]. Conseil national du sida et des hépatites virales. 2019 : <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>
7. CLOTET B, FEINBERG J, VAN LUNZEN J *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;383:2222-2231.
8. ORKIN C, DEJESUS E, SAX PE *et al.* Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection : week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet HIV*, 2020;7:e389-400.
9. SWINDELLS S, ANDRADE-VILLANUEVA JF, RICHMOND GJ *et al.* "Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression." *The N Engl J Med*, 2020;382:1112-1123.
10. SEGAL-MAURER S, DEJESUS E, STELLBRINK HJ *et al.* "Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection." *N Engl J Med*, 2022; 386:1793-1803.
11. RYOM L, COTTER A, DE MIGUEL R *et al.* 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. *HIV Med*, 2020;21:617-624.
12. CAHN P, MADERO JS, ARRIBAS JR *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;393:143-155.
13. HOCQUELOUX L, AVETTAND-FENOËL V, JACQUOT S *et al.* Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother*, 2013;68:1169-1178.
14. LANDMAN R, DE TRUCHIS P, ASSOUMOU L *et al.* A 4-days-on and 3-days-off maintenance treatment strategy for adults with HIV-1 (ANRS 170 QUATUOR): a randomised, open-label, multicentre, parallel, non-inferiority trial. *Lancet HIV*, 2022;9:e79-90.
15. DVORY-SOBOL H, SHAIK N, CALLEBAUT C *et al.* Lenacapavir: a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor. *Curr Opin HIV AIDS*, 2022;17:15-21.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.