

# STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ANTIRÉTROVIRALES ACTUELLES

Collège de pathologie infectieuse, Le 9/1/2013

Rim Abdelmalek



# Introduction

- L'infection VIH: 1981 confirmée en 1983
- 65 millions infectés (OMS)
- 14 000 nv cas/j

## Global summary of the AIDS epidemic | 2010

### Number of people living with HIV

Total	34.0 million [31.6 million–35.2 million]
Adults	30.1 million [28.4 million–31.5 million]
Women	16.8 million [15.8 million–17.6 million]
Children (<15 years)	3.4 million [3.0 million–3.8 million]

---

### People newly infected with HIV in 2010

Total	2.7 million [2.4 million–2.9 million]
Adults	2.3 million [2.1 million–2.5 million]
Children (<15 years)	390 000 [340 000–450 000]

---

### AIDS deaths in 2010

Total	1.8 million [1.6 million–1.9 million]
Adults	1.5 million [1.4 million–1.6 million]
Children (<15 years)	250 000 [220 000–290 000]



□ Apparition des INTI (1986) puis IP (1996)

□ Infection mortelle/chronique

□ Apparition des effets indésirables

□ Apparition des résistances

□ Recherche de nouvelles molécules

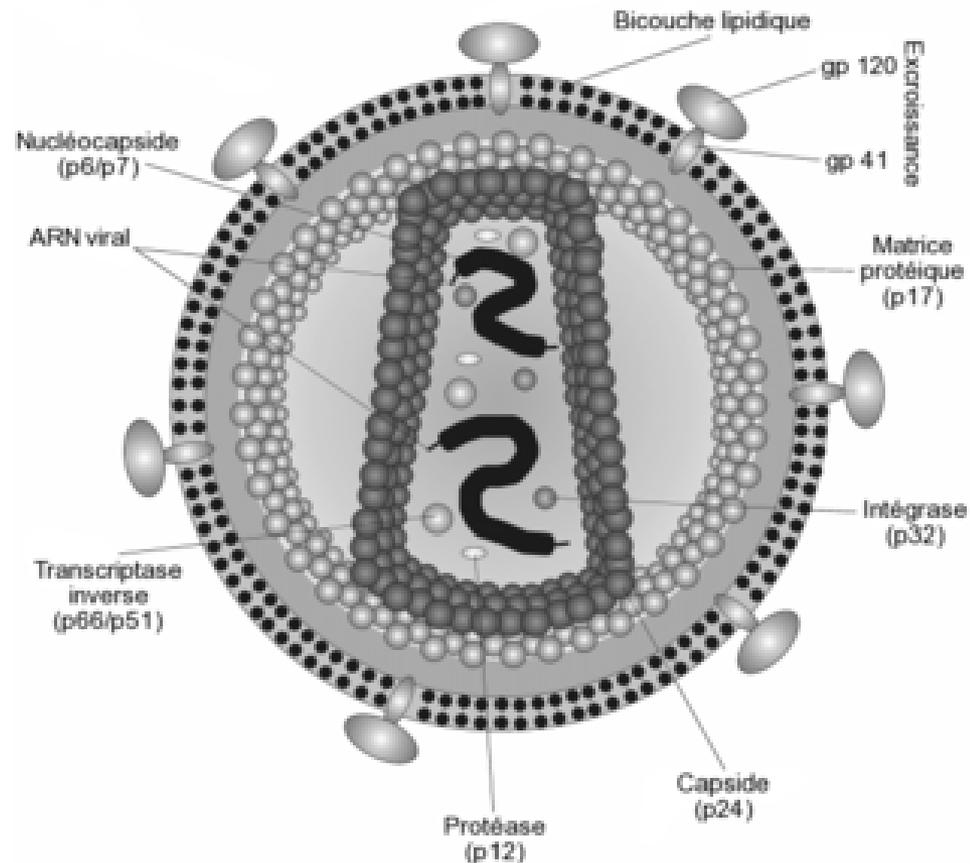
□ Optimiser les associations

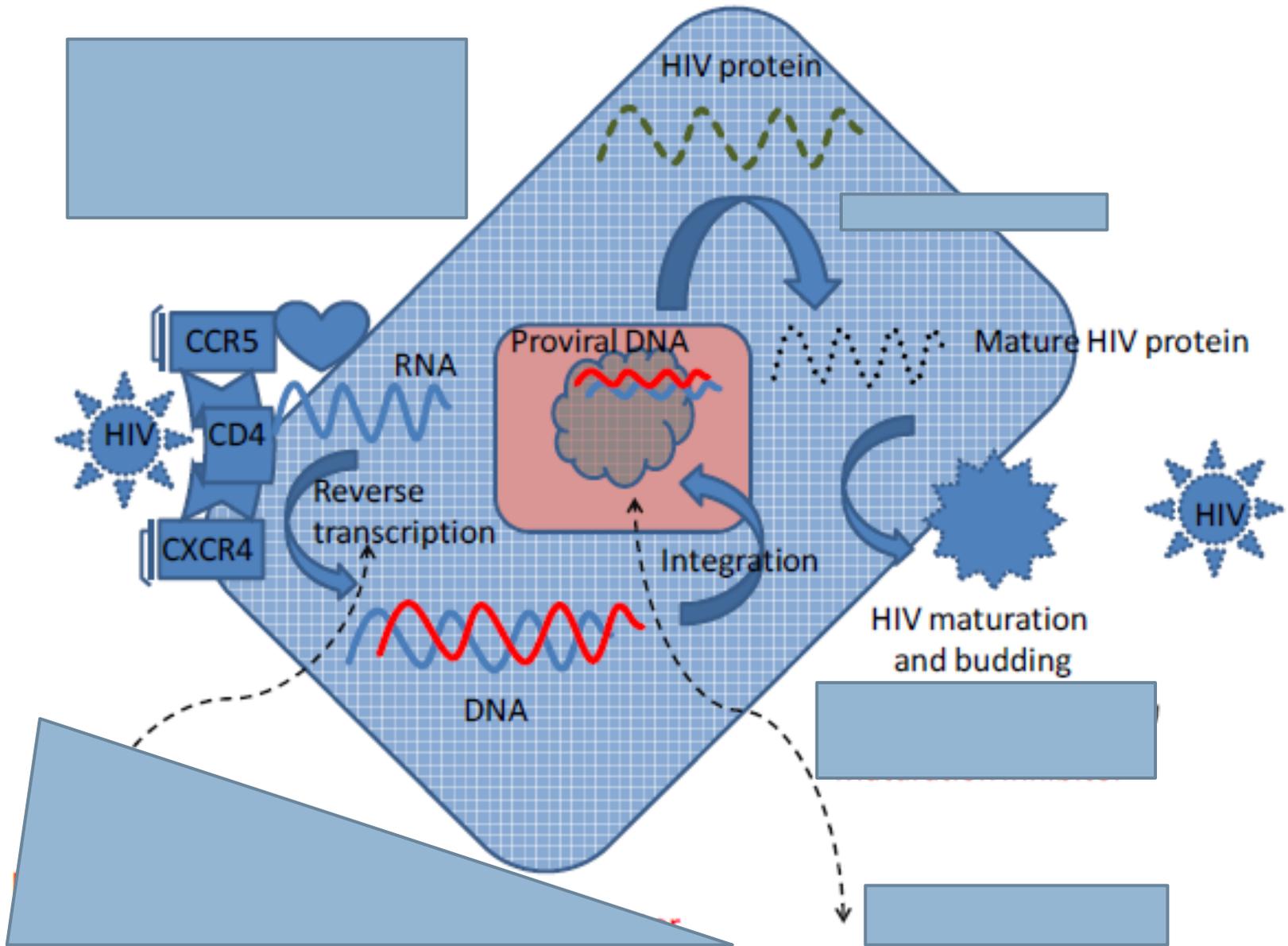
# Cibles du traitement antirétroviral

# Tropisme R5 au début de l'infection

## Tropisme X4 vers la fin de course

Coupe schématique du virus de l'immunodéficience humaine





# Objectifs du traitement

# Objectifs principaux

- Diminuer morbi-mortalité de l'infection VIH
- Restaurer l'Inté spécifique médiée par CD4
- Diminution maximale - durable réplication  $< 50/\text{ml}$
- Augmentation CD4  $> 500/\mu\text{l}$

# Objectifs associés

- Diminuer toxicité
- Améliorer qualité de vie
- Maintenir une bonne observance
- Limiter les résistances
- Limiter la transmission du VIH:  $\sim 0$  si  $CV < 25/ml$

# Quand débiter le traitement chez l'adulte

Nombre de lymphocytes CD4	Catégories cliniques		
	A Asymptomatique Primoinfection ADP chroniques	B Symptomatique sans critères C	C Tumeurs Infections opportunistes
$\geq 500/\text{mm}^3$	A1	B1	C1
200-499/ $\text{mm}^3$	A2	B2	C2
$< 200/\text{mm}^3$	A3	B3	C3

# Indications formelles

- Patient symptomatique:
  - C ou B récidivant
  - Quelque soit la CV, CD4
  
- Patient asymptomatique :

  - CD4 < 350/ $\mu$ l
  - Quelque soit la CV

# Indication à envisager

- Asymptomatique +  $CD4 > 350$  et  $CV > 100.000$
- Pente CD4 rapidement décroissante
- $\%CD4 < 15\%$
- Co-infection VHB, VHC
- Néphropathie VIH
- Sujets  $> 50$  ans
- Facteurs de risque cardio-vasculaire

# Protocoles

# Principes

- Association obligatoire
- 3 molécules au moins
- Deux familles différentes
- Doses optimales
  
- IP: seuil mutagène élevé
- INNTI
  - ▣ Seuil mutagène faible
  - ▣ Résistances croisées

# Trithérapie initiale

<b>Trithérapie avec IP</b> Choisir un médicament dans chaque colonne	<b>Commentaires<sup>(1)</sup></b>										
<table border="0"> <tr> <td data-bbox="54 511 382 558">Abacavir<sup>(2)</sup></td> <td data-bbox="394 511 1116 558">Lamivudine</td> </tr> <tr> <td data-bbox="54 591 382 638">Ténofovir</td> <td data-bbox="394 591 1116 638">Emtricitabine</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="794 671 1116 718">Atazanavir/r</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="794 751 1116 798">Fosamprénavir/r</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="794 831 1116 878">Lopinavir/r</td> </tr> </table>	Abacavir <sup>(2)</sup>	Lamivudine	Ténofovir	Emtricitabine		Atazanavir/r		Fosamprénavir/r		Lopinavir/r	Abacavir/lamivudine : Kivexa® Ténofovir/emtricitabine : Truvada® ATV/r : 300/100 mg × 1 FPV/r : 700/100 mg × 2 LPV/r : 400/100 mg × 2
Abacavir <sup>(2)</sup>	Lamivudine										
Ténofovir	Emtricitabine										
	Atazanavir/r										
	Fosamprénavir/r										
	Lopinavir/r										
<b>Trithérapie avec INNTI</b> Choisir un médicament dans chaque colonne											
<table border="0"> <tr> <td data-bbox="54 1049 382 1096">Abacavir<sup>(2)</sup></td> <td data-bbox="394 1049 1116 1096">Lamivudine</td> </tr> <tr> <td data-bbox="54 1110 382 1158">Ténofovir</td> <td data-bbox="394 1110 1116 1158">Emtricitabine</td> </tr> <tr> <td data-bbox="54 1172 382 1219">Didanosine</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="794 1252 1116 1299">Efavirenz</td> </tr> </table>	Abacavir <sup>(2)</sup>	Lamivudine	Ténofovir	Emtricitabine	Didanosine			Efavirenz	Abacavir/lamivudine : Kivexa® Ténofovir/emtricitabine : Truvada®  600 mg × 1, de préférence le soir		
Abacavir <sup>(2)</sup>	Lamivudine										
Ténofovir	Emtricitabine										
Didanosine											
	Efavirenz										

# Autres options de première ligne

Autres options	Commentaires
<b>2 INTI</b> Zidovudine/lamivudine (Combivir®)	Intérêt démontré au cours de la grossesse mais risque plus élevé d'anémie et de toxicité mitochondriale
<b>IP/r</b> Saquinavir/r 1 000/100 mg 2 fois par jour	Bonne tolérance lipidique, mais peu de données disponibles
<b>INNTI</b> Névirapine	Alternative possible à l'efavirenz, notamment en cas d'intolérance ou de syndrome dépressif. Respecter les précautions d'emploi et l'administration en deux prises quotidiennes après 2 semaines à demi-dose

# Médicaments et associations proscrites

	Commentaires
Stavudine	<p>La stavudine est l'INTI qui expose <b>au risque de toxicité mitochondriale le plus élevé</b> (lipo-atrophie, neuropathie, etc.). Il est toujours possible d'utiliser en première intention un INTI ayant un profil de tolérance plus favorable</p> <p><b>L'association stavudine + didanosine expose à une toxicité</b> très importante (cytopathie mitochondriale, lipo-atrophie, acidose lactique) ; elle est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et chez les patients traités par ribavirine</p> <p><b>L'association stavudine + zidovudine est antagoniste</b></p>
Ténofovir + abacavir + lamivudine	Défaut de puissance, risque élevé de sélection de virus résistants
Ténofovir + didanosine + N <sup>(1)</sup>	Efficacité moindre, toxicité accrue, baisse des lymphocytes CD4
2 INTI en bithérapie	Puissance insuffisante
1 INNTI + 1 IP/r	Rapport bénéfices/risques non favorable

# Indices de bonne réponse

- M1: diminution CV de 2 log
- M3: CV < 400
- M6: CV < 25-50
  
- Augmentation des CD4: dépend du seuil initial des CD4 pré-thérapeutiques

# Echec virologique

- Non réponse
  - Ttt initial: diminution  $< 2 \log$  à 1 mois
  - Ttt en situation d'échec:  $< 1 \log$  à 1 mois
  
- Echec primaire:  $CV > 50$  à M6
  
- Echec secondaire: rebond  $CV > 50$  après un succès initial confirmé par de  $CV < 50$

# Attitude thérapeutique

- Risque d'accumulation de résistances
- Changement population vers un tropisme X4
- Altération des CD4
- Progression de la maladie
  
- Changer, renforcer le traitement si  $CV > 500$

# Comment choisir le traitement de deuxième ligne

---

# Analyser l'échec virologique

- Evaluer l'observance++
- Rechercher effets indésirables++
- Rechercher interactions médicamenteuses
- Dosage plasmatique INNTI, IP/r
- Faire un bilan complet des ARV pris
- Test génotypique de résistance
- Déterminer le niveau de la CV

# Test génotypique: pas de résistance

- Défaut d'observance
- Education, prise en charge globale
- Changement thérapeutique si EI majeur

# Test génotypique: résistance

- Changement ttt: 2-3 molécules actives
  
- Choix:
  - ▣ Nouvelle classe
  - ▣ Classe déjà utilisée, sans résistances

- IP/r : selon génotype
- INNTI : etravirine si EFV inactif
- INTI : si 3-4 résistances à discuter!!!
- I-intégrase: raltégravir + 2 molécules actives
- I-fusion : enfuvirtide si naifs, association
- I-CCR5 : maraviroc après test de tropisme

# En pratique

- 1 IP/r selon génotype
- + 1 nv classe + 1 utilisée ou non, active
- + 2 utilisées ou non, actives

# Pas de test génotypique

- Changer un INNTI par IP/r
- Si échec sous INNTI, ne pas prolonger ttt car risque pour étravirine

# Suivi du traitement

- Clinique, virologique, immunologique
- Pas d'interruption programmée
- Succès > 6 mois: simplification
  - ▣ Changer IP/r par INN
  - ▣ Passer à une IP/r seule
  - ▣ Eventuellement 3 IN

# ARV chez l'enfant

# Indications

Age	< 24 mois	2-5 ans	> 5 ans
% CD4	qqqs	< 25%	< 15%
CD4	qqqs	< 750/ $\mu$ l	< 350/ $\mu$ l

# Indications for ARV treatment –US Guidelines -

<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGuidelines.pdf>-August 2010Age

Age	Criteria	Recommendation
< 12 months	<b>HIV infected</b>	<b>Treat</b>
1-<5 years	Category B or C or CD4 <25% *CD4 $\geq$ 25% and RNA $\geq$ 100,000 c/ml *CD4 >25% and RNA <100,000 c/ml	Treat Treat Consider or Defer
$\geq$ 5 years	Category B or C or CD4 <350 cells/ $\mu$ l *CD4 $\geq$ 350 cells/ $\mu$ l and RNA $\geq$ 100,000 c/ml *CD4 >350 cells/ $\mu$ l and RNA <100,000 c/ml	Treat Treat Consider or Defer

\* Asymptomatic or mild symptoms

# Molécules disponibles forme pédiatrique

## □ INTI

- ▣ Zidovudine (1987)
- ▣ Didanosine (1991)
- ▣ Stavudine (1994)
- ▣ Lamivudine (1995)
- ▣ Abacavir (1998)
- ▣ Emtricitabine (2003)

## □ INNTI

- ▣ Nevirapine (1996)

- ▣ Efavirenz

## □ IP

- ▣ Ritonavir (1996)

- ▣ Nelfinavir (1997)

- ▣ Kaletra (2000)

- ▣ Fosamprenavir (2007)

## □ Inhibiteurs de fusion

- ▣ Fuzeon (2003)

Médicaments	Age	Formes galéniques	Posologies – administration
Zidovudine RETROVIR®	Quel que soit l'âge	Solution buvable 10 mg/ml Gélules à 100 et 250 mg Cp à 300 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 semaines : 4 mg/kg x 2/j</li> <li>• <u>4 semaines à 13 ans : 180-240 mg/m<sup>2</sup> x 2/j *</u></li> <li>• ≥ 13 ans : dose maximale 300 mg x 2/j</li> </ul>
Didanosine VIDEX®	Quel que soit l'âge	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cp dispersibles à 25, 50, 100, 150 et 200 mg</li> <li>• Gélules à 125, 200, 250 et 400 mg</li> <li>• Poudre pour suspension buvable 10 mg/ml avec cuillère mesure</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 3 mois : 50 mg/m<sup>2</sup> x 2 /j</li> <li>• 3 mois à 13 ans : 90-120 mg/m<sup>2</sup> 2/jour ou 240 mg/m<sup>2</sup> /j en une prise</li> <li>• ≥ 13 ans ou &gt; 60 kg : dose maximale 200 mg x 2/j ou 400 mg /j en une prise</li> </ul>
Lamivudine EPIVIR®	Quel que soit l'âge	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cp à 150 mg</li> <li>• Solution buvable 10 mg/ml avec pipette de 10 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>&lt; 1 mois : 2 mg/kg x 2 /j</u></li> <li>• <u>≥ 1 mois ou &lt; 60 kg : 4 mg/kg x 2/j</u></li> <li>• &gt; 60 kg : dose maximale : 150 mg x 2/j</li> </ul>
Abacavir ZIAGEN®	≥ 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cp à 300 mg</li> <li>• Solution buvable 20mg/ml avec pipette de 10ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 3 mois : données limitées</li> <li>• <u>3 mois à 12 ans : 8 mg/kg x 2/j</u></li> <li>• ≥ 12 ans : 300 mg x 2/j</li> </ul>

<p>Lopinavir + Ritonavir KALETRA®</p>	<p>≥ 2 ans (selon l'AMM)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Capsules molles à 133,3 + 33,3 mg</li> <li>● Solution buvable 80 mg/ml de lopinavir + 20 mg/ml de ritonavir avec pipette graduée de 5 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>Posologie moyenne : 230 mg/m<sup>2</sup> x 2 /j</u> ou</li> <li>● 7-15 kg : 12 mg/kg LPV / 3 mg/kg ritonavir x 2 /j</li> <li>● 15-40 kg : 10 mg/kg LPV / 5 mg/kg ritonavir x 2 /j</li> <li>● &gt; 40 kg : dose maximale : 400 mg LPV / 100 mg ritonavir (3 gélules ou 5 ml) x 2 /j</li> </ul> <p>En cas d'association à l'efavirenz ou à la névirapine : augmenter la dose : (300 + 75 mg/m<sup>2</sup>) x 2/j</p>
<p>Efavirenz STOCRIN®</p>	<p>≥ 3 ans</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Gélules à 50, 100, 200 et 600 mg</li> <li>● Solution buvable 30 mg/ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● &lt;3mois et/ou &lt;13kg: absence de données</li> <li>● <u>≥ 3 ans : selon le poids :</u></li> <li>10 à 15 kg : 200 mg/j ;</li> <li>15 à &lt; 20 kg : 250 mg/j ;</li> <li>20 à &lt; 25 kg : 300 mg/j ;</li> <li>25 à &lt; 33 kg : 350 mg/j ;</li> <li>33 à &lt; 40 kg : 400 mg/j ;</li> <li>≥ 40 kg : dose maximale : 600 mg/j.</li> </ul>

Drug	Strength of tab (mg) or liquid mg/ml	Number of tablets or ml by weight band (twice daily)													Strength of adult tab (mg)	Number of tablets by weight band (twice daily)	
		Children 6 weeks of age and above (0.75 BD is delivered as 1 tablet AM and 0.5 tablets PM and 1.5 BD is delivered as 2 tablets AM and 1 tablet PM)														25-29.9 kg	30-34.9 kg
		3-3.9 kg	4-4.9 kg	5-5.9 kg	6-6.9 kg	7-7.9 kg	8-8.9 kg	9-9.9 kg	10-10.9 kg	11-11.9 kg	12-13.9 kg	14-16.9 kg	17-19.9 kg	20-24.9 kg			
AZT	60	1	1	1	1.5	1.5	1.5	1.5	2	2	2	2.5	2.5	3	300	1	1
AZT (new annex E)	300; 10 mg/ml	6 ml	6 ml	6 ml	9 ml	9 ml	9 ml	9 ml	12 ml	12 ml	12 ml	0.5	0.5	0.75	300	1	1
AZT/3TC	60/30	1	1	1	1.5	1.5	1.5	1.5	2	2	2	2.5	2.5	3	300/150	1	1
AZT/3TC/NVP	60/30/50	1	1	1	1.5	1.5	1.5	1.5	2	2	2	2.5	2.5	3	300/150/200	1	1
ABC	60	1	1	1	1.5	1.5	1.5	1.5	2	2	2	2.5	2.5	3	300	1	1
ABC (new annex E)	300; 20 mg/ml	3 ml	3 ml	3 ml	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml	6 ml	6 ml	6 ml	0.5	0.5	0.75	300	1	1
ABC/3TC	60/30	1	1	1	1.5	1.5	1.5	1.5	2	2	2	2.5	2.5	3	300/150	1	1
ABC/3TC/NVP	60/30/50	1	1	1	1.5	1.5	1.5	1.5	2	2	2	2.5	2.5	3	300/150/200	1	1
ABC/AZT/3TC	60/60/30	1	1	1	1.5	1.5	1.5	1.5	2	2	2	2.5	2.5	3	300/300/150	1	1
3TC	30	1	1	1	1.5	1.5	1.5	1.5	2	2	2	2.5	2.5	3	150	1	1
3TC (new annex E)	150; 10 mg/ml	3 ml	3 ml	3 ml	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml	6 ml	6 ml	6 ml	0.5	0.5	0.75	150	1	1
d4T	6	1	1	1	1.5	1.5	1.5	1.5	2	2	2	2.5	2.5	3	30	1	1
d4T (new annex E)	various; 1 mg/ml	6 ml	6 ml	6 ml	9 ml	9 ml	9 ml	9 ml	1x15 mg	1x15 mg	1x15 mg	1x20 mg	1x20 mg	1x20 mg	30	1	1
d4T/3TC	6/30	1	1	1	1.5	1.5	1.5	1.5	2	2	2	2.5	2.5	3	30/150	1	1
d4T/3TC/NVP	6/30/50	1	1	1	1.5	1.5	1.5	1.5	2	2	2	2.5	2.5	3	30/150/200	1	1
NVP	50	1	1	1	1.5	1.5	1.5	1.5	2	2	2	2.5	2.5	3	200	1	1
NVP (new annex E)	200; 10 mg/ml	5 ml	5 ml	5 ml	8 ml	8 ml	8 ml	8 ml	10 ml	10ml	10 ml	0.75	0.75	0.75	200	1	1
Lopinavir/ritonavir	100/25	n/r	n/r	n/r	n/r	n/r	n/r	n/r	1.5	1.5	1.5	2	2	2.5	100/25* (paed)	3	3
Lop/rit (new annex E)	80/20 mg/ml	1 ml	1.5 ml	1.5 ml	1.5 ml	1.5 ml	1.5 ml	1.5 ml	2 ml	2 ml	2 ml	2.5 ml	2.5 ml	3 ml	80/20 mg/ml	3.5 ml	4 ml

\* 3 tablets BD of 100/25 may be substituted with 2 tablets am and 1 tablet pm of 200/50

Note: higher doses of Lop/rit may be required when co-administered with enzyme-inducing drugs such as NVP, EFV; fosamprenavir, rifampicin.

**Table 15. Example of Minimum Schedule for Monitoring of Children on Antiretroviral Therapy**

Time Schedule for Monitoring	Toxicity Monitoring <sup>1</sup>	Efficacy and Adherence Monitoring
<u>Baseline (prior to initiation of therapy)</u>	Clinical history, complete blood count and differential, chemistries <sup>3</sup>	<u>CD4 cell count/percentage, HIV RNA</u>
1–2 weeks <sup>2</sup>	Clinical history	Adherence screen
<u>4–8 weeks</u>	Clinical history, complete blood count and differential, chemistries <sup>3</sup>	<u>CD4 cell count/percentage<sup>4</sup>, HIV RNA, adherence screen</u>
<u>Every 3–4 months</u>	Clinical history, complete blood count and differential, chemistries <sup>3</sup>	<u>CD4 cell count/percentage, HIV RNA, adherence screen</u>
Every 6–12 months	Lipid panel	



# Sur terrain particulier

# Femme enceinte

- Femme sous traitement:
  - ▣ Adapter: arrêter efavirenz, passer à IP (Aluvia)
- Femme non traitée
  - ▣ Indication maternelle :
    - commencer ARV: 2 INTI + IP (14 SA)
  - ▣ Pas d'Indication : différer mais débiter le plus tôt possible
    - 14 SA, en présence d'un facteur risque d'accouchement prématuré ou d'une CVP maternelle élevée de l'ordre de 100 000 copies/ml
    - Si CVP basse et pas de facteurs de risque: à partir de 14 SA ce qui permettra d'alléger la prophylaxie périnatale ou de différer le traitement jusqu'à la 26<sup>ème</sup> SA

# Rythme de surveillance

		1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>ème</sup> trimestre	3 <sup>ème</sup> trimestre
<b>Traitement bien toléré</b>	<b>efficace,</b>	CD4/ARN-VIH	CD4/ARN-VIH	Mensuel : ARN-VIH
		Bilan tolérance	Bilan tolérance	Bilan tolérance
		Glycémie à jeun	Glycémie post-charge	
<b>Traitement débuté ou modifié en cours de grossesse</b>	<b>ou</b>	Bilan pré-	Mensuel :	Mensuel :
	<b>de</b>	thérapeutique	CD4/ARN-VIH	CD4/ARN-VIH
		Bilan tolérance	Bilan suivi + tolérance	Bilan tolérance
		Glycémie à jeun	Glycémie post-charge	

# Insuffisants rénaux, hépatiques

- Molécules néphrotoxiques: indinavir, ténofovir
- Molécules hépatotoxiques: abacavir, névirapine, IP
- Adapter les posologies

## Appendix B, Table 7. Antiretroviral Dosing Recommendations in Patients with Renal or Hepatic Insufficiency (Updated December 1, 2009)

Page 1 of 3

See reference section following tables for creatinine clearance (CrCl) calculation formulas and criteria for Child-Pugh classification.

Antiretrovirals Generic Name (abbreviation)/ Trade Name	Daily Dose	Dosing in Renal Insufficiency	Dosing in Hepatic Impairment
<b>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</b> – Note: Use of fixed-dose combination NRTI (+/- NNRTI) of Atripla, Combivir, Trizivir, or Epzicom is not recommended in patients with CrCl <50 mL/min. Use of Truvada is not recommended in patients with CrCl <30 mL/min.			
Abacavir (ABC)/ Ziagen	300mg PO BID	No dosage adjustment necessary	Child-Pugh Score    Dose 5–6                    200mg BID (use oral solution) > 6                    Contraindicated
Didanosine enteric coated (ddI)/ Videx EC	Body weight ≥60 kg: 400mg PO once daily  Body weight <60 kg: 250mg PO once daily	Dose (once daily) CrCl (mL/min)    ≥60 kg    <60 kg 30–59                200mg    125mg 10–29                125mg    125mg <10, HD, CAPD    125mg    use oral solution	No dosage adjustment necessary
Didanosine oral solution (ddI)/ Videx	Body weight ≥60 kg: 200mg PO BID or 400mg PO once daily  Body weight <60 kg: 250mg PO once daily or 125mg PO BID	Dose (once daily) CrCl (mL/min)    ≥60 kg    <60 kg 30–59                200mg    150mg 10–29                150mg    100mg <10, HD, CAPD    100mg    75mg	No dosage adjustment necessary
Emtricitabine (FTC)/ Emtriva	200mg oral capsule PO once daily or  240mg (24mL) oral solution PO once daily	Dose CrCl (mL/min)    Capsule            Solution 30–49                200mg q48h    120mg q24h 15–29                200mg q72h    80mg q24h <15 or HD           200mg q96h    60mg q24h Take dose after HD session on dialysis days	No dosage recommendation

Take dose after HD session on dialysis days

<b>Lamivudine</b> (3TC)/ Epivir	300mg PO once daily or 150mg PO BID	<table border="0"> <tr> <td><b>CrCl (mL/min)</b></td> <td><b>Dose</b></td> </tr> <tr> <td>30–49</td> <td>150mg q24h</td> </tr> <tr> <td>15–29</td> <td>1 x 150mg, then 100mg q24h</td> </tr> <tr> <td>4–14*</td> <td>1 x 150mg, then 50mg q24h</td> </tr> <tr> <td>&lt;5 or HD</td> <td>1 x 50mg, then 25 mg q24h</td> </tr> </table> Take dose after HD session on dialysis days	<b>CrCl (mL/min)</b>	<b>Dose</b>	30–49	150mg q24h	15–29	1 x 150mg, then 100mg q24h	4–14*	1 x 150mg, then 50mg q24h	<5 or HD	1 x 50mg, then 25 mg q24h	No dosage adjustment necessary
<b>CrCl (mL/min)</b>	<b>Dose</b>												
30–49	150mg q24h												
15–29	1 x 150mg, then 100mg q24h												
4–14*	1 x 150mg, then 50mg q24h												
<5 or HD	1 x 50mg, then 25 mg q24h												
<b>Stavudine</b> (D4T)/ Zerit	<b>Body weight ≥ 60 kg:</b> 40mg PO BID  <b>Body weight &lt;60 kg:</b> 30mg PO BID	<table border="0"> <tr> <td colspan="2"><b>Dose</b></td> </tr> <tr> <td><b>CrCl (mL/min)</b></td> <td><b>≥60 kg</b>      <b>&lt;60 kg</b></td> </tr> <tr> <td>26–50</td> <td>20mg q12h    15mg q12h</td> </tr> <tr> <td>10–25 or HD</td> <td>20mg q24h    15 mg q24h</td> </tr> </table> Take dose after HD session on dialysis days	<b>Dose</b>		<b>CrCl (mL/min)</b>	<b>≥60 kg</b> <b>&lt;60 kg</b>	26–50	20mg q12h    15mg q12h	10–25 or HD	20mg q24h    15 mg q24h	No dosage recommendation		
<b>Dose</b>													
<b>CrCl (mL/min)</b>	<b>≥60 kg</b> <b>&lt;60 kg</b>												
26–50	20mg q12h    15mg q12h												
10–25 or HD	20mg q24h    15 mg q24h												
<b>Tenofovir</b> (TDF)/ Viread	300mg PO once daily	<table border="0"> <tr> <td><b>CrCl (mL/min)</b></td> <td><b>Dose</b></td> </tr> <tr> <td>30–49</td> <td>300mg q48h</td> </tr> <tr> <td>10–29</td> <td>300mg twice weekly</td> </tr> <tr> <td>&lt;10 not on HD</td> <td>no recommendation</td> </tr> <tr> <td>HD</td> <td>300mg q7d</td> </tr> </table> Take dose after HD session on dialysis days	<b>CrCl (mL/min)</b>	<b>Dose</b>	30–49	300mg q48h	10–29	300mg twice weekly	<10 not on HD	no recommendation	HD	300mg q7d	No dosage adjustment necessary
<b>CrCl (mL/min)</b>	<b>Dose</b>												
30–49	300mg q48h												
10–29	300mg twice weekly												
<10 not on HD	no recommendation												
HD	300mg q7d												
<b>Emtricitabine (FTC) + Tenofovir (TDF) / Truvada</b>	1 tablet PO once daily	<table border="0"> <tr> <td><b>CrCl (mL/min)</b></td> <td><b>Dose</b></td> </tr> <tr> <td>30–49</td> <td>1 tablet q48h</td> </tr> <tr> <td>&lt;30 or HD</td> <td>not recommended</td> </tr> </table>	<b>CrCl (mL/min)</b>	<b>Dose</b>	30–49	1 tablet q48h	<30 or HD	not recommended	No dosage recommendation				
<b>CrCl (mL/min)</b>	<b>Dose</b>												
30–49	1 tablet q48h												
<30 or HD	not recommended												
<b>Zidovudine</b> (AZT, ZDV)/ Retrovir	300mg PO BID	<table border="0"> <tr> <td><b>CrCl (mL/min)</b></td> <td><b>Dose</b></td> </tr> <tr> <td>&lt; 15 or HD</td> <td>100mg TID or 300mg once daily</td> </tr> </table>	<b>CrCl (mL/min)</b>	<b>Dose</b>	< 15 or HD	100mg TID or 300mg once daily	No dosage recommendation						
<b>CrCl (mL/min)</b>	<b>Dose</b>												
< 15 or HD	100mg TID or 300mg once daily												

\* Error corrected January 15, 2010

Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors			
Delavirdine (DLV)/ Rescriptor	400mg PO TID	No dosage adjustment necessary	No dosage recommendation; use with caution in patients with hepatic impairment
Efavirenz (EFV)/ Sustiva	600mg PO at or before bedtime	No dosage adjustment necessary	No dosage recommendation; use with caution in patients with hepatic impairment
Efavirenz (EFV) + Emtricitabine (FTC) + Tenofovir (TDF) / Atripla	1 tablet PO once daily	Atripla not recommended if CrCl <50 mL/min	
Etravirine (ETR)/ Intelence	200mg PO BID	No dosage adjustment necessary	Child-Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child-Pugh Class C: no dosage recommendation
Nevirapine (NVP)/ Viramune	200mg PO BID	<b>HD patients:</b> Some suggest additional 200mg after dialysis; however, pharmacokinetic data for this strategy are not available.	Child-Pugh Class B or C: contraindicated

<b>Protease Inhibitors</b>			
<b>Atazanavir</b> (ATV)/ Reyataz	400mg PO once daily or (ATV 300mg + RTV 100mg) PO once daily	No dosage adjustment for patients with renal dysfunction not requiring hemodialysis  <u>Treatment-naïve patients on hemodialysis:</u> (ATV 300mg + RTV 100mg) once daily  <u>Treatment-experienced patients on hemodialysis:</u> ATV or RTV-boosted ATV not recommended	<b>Child-Pugh Score    Dose</b> 7–9                    300mg once daily >9                     not recommended  RTV boosting is <b>not</b> recommended in patients with hepatic impairment (Child-Pugh Score ≥7).
<b>Darunavir</b> (DRV)/ Prezista	(DRV 800mg + RTV 100mg) PO once daily (ARV-naïve pts) or (DRV 600mg + RTV 100mg) PO BID	No dosage adjustment necessary	Mild to moderate hepatic impairment: no dosage adjustment Severe hepatic impairment: not recommended
<b>Fosamprenavir</b> (FPV)/ Lexiva	1,400mg PO BID or (FPV 1,400mg + RTV 100– 200mg) PO once daily or (FPV 700mg + RTV 100mg) PO BID	No dosage adjustment necessary	<b>Child-Pugh Score    Dose</b> <u>PI naïve only:</u> 5–9                    700mg BID 10–15                 350mg BID  <u>PI naïve or PI experienced:</u> 5–6                    700mg BID + RTV 100mg once daily 7–8                    450mg BID + RTV 100mg once daily 10–15                 300mg BID + RTV 100mg once daily

<b>Indinavir</b> (IDV)/ Crixivan	800mg PO q8h	No dosage adjustment necessary	Mild to moderate hepatic insufficiency because of cirrhosis: 600mg q8h
<b>Lopinavir/ritonavir</b> (LPV/r) Kaletra	400/100mg PO BID or 800/200mg PO once daily (only for ARV-naïve patients)	No dosage adjustment necessary	No dosage recommendation; use with caution in patients with hepatic impairment
<b>Nelfinavir</b> (NFV)/ Viracept	1,250mg PO BID	No dosage adjustment necessary	Mild hepatic impairment: no dosage adjustment Moderate to severe hepatic impairment: do not use
<b>Ritonavir</b> (RTV)/ Norvir	<u>As a PI-boosting agent:</u> 100–400mg per day	No dosage adjustment necessary	Refer to recommendations for the primary PI
<b>Saquinavir</b> (SQV)/ Invirase	(SQV 1,000mg + RTV 100mg) PO BID	No dosage adjustment necessary	Mild to moderate hepatic impairment: use with caution Severe hepatic impairment: contraindicated
<b>Tipranavir</b> (TPV)/ Aptivus	(TPV 500mg + RTV 200mg) PO BID	No dosage adjustment necessary	Child-Pugh Class A: use with caution Child-Pugh Class B or C: contraindicated

Abbreviations: CAPD = chronic ambulatory peritoneal dialysis, HD = hemodialysis

<b>Fusion Inhibitors</b>			
<b>Enfuvirtide</b> (T20)/ Fuzeon	90mg subcutaneous BID	No dosage adjustment necessary	No dosage recommendation
<b>CCR5 Antagonists</b>			
<b>Maraviroc</b> (MVC)/ Selzentry	The recommended dose differs based on concomitant medications because of drug interactions. See <a href="#">Appendix B, Table 6</a> for detailed dosing information.	No dosage recommendation; use with caution. Patients with CrCL <50 mL/min should receive MVC and CYP3A inhibitor only if potential benefits outweigh the risk.	No dosage recommendations. Concentrations will likely be increased in patients with hepatic impairment.
<b>Integrase Inhibitors</b>			
<b>Raltegravir</b> (RAL)/ Isentress	400mg BID	No dosage adjustment necessary	Mild to moderate hepatic insufficiency: no dosage adjustment necessary Severe hepatic insufficiency: no recommendation

# Co-infection tuberculose

- Eviter les IP: interactions avec rifampicine
- Efavirenz: 800 mg si  $>60$  kg

Compte CD4	Moment de l'introduction du traitement antiviral
$<100/\text{mm}^3$	Après 2 semaines (pendant phase initiale du traitement anti-bacillaire)
100 à $200/\text{mm}^3$	Après 2 mois (à la fin de la phase initiale du traitement anti-bacillaire)
$>200/\text{mm}^3$	Après 2 mois (durant la phase d'entretien du traitement anti-bacillaire)
$>350/\text{mm}^3$	A la fin du traitement anti-bacillaire

# Co-infection VHB

- VIH accélère le passage à la cirrhose
- Utiliser molécules actives sur les 2 virus:
  - Ténofovir
  - Emtricitabine
  - Lamivudine

# Co-infection VHC

- Le VIH aggrave le pronostic de l'hépatite
- Commencer par le traitement du VIH
- Débuter précocement la trithérapie
- Prudence: INNTI, abacavir

# Conclusion

- Pathologie chronique
- Prise en charge multi-disciplinaire
- Traitement à vie
- Effets indésirables lourds
- Vieillesse des patients
- Nouveaux problèmes
- Résistances
- Nouvelles molécules et nouvelles cibles