

Ce que le réanimateur doit connaître des antirétroviraux

Antiretroviral therapy in the intensive care unit

S. Gallien · J.-M. Molina

Reçu le 19 janvier 2011 ; accepté le 20 février 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Les traitements antirétroviraux ont considérablement amélioré le pronostic de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et sont largement prescrits en France chez les patients suivis pour cette infection. L'admission fréquente des patients infectés par le VIH en réanimation confronte régulièrement le réanimateur à la gestion de ces médicaments, à côté des autres traitements de réanimation. Cette revue aborde les principes généraux du traitement antirétroviral dans l'infection par le VIH, puis plus spécifiquement des conditions d'utilisation des médicaments antirétroviraux en réanimation, incluant leurs circonstances d'utilisation, leurs modalités d'administration, leur toxicité et leurs interactions médicamenteuses potentielles. *Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).*

Mots clés Antirétroviraux · VIH · Réanimation · Thérapeutique · Interaction médicamenteuse · Toxicité médicamenteuse

Abstract Antiretroviral drugs have dramatically improved the prognosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection over the recent decades. Currently, most of the HIV-infected patients in France are receiving antiretroviral therapy. Since admission of HIV-infected patients to the intensive care unit (ICU) is not an infrequent event, ICU physicians may commonly have to manage antiretroviral drugs besides the regular intensive care medications. This review focuses on the general principles of antiretroviral therapy in HIV infection as well as on some important points related to the specific use of antiretroviral agents in the ICU,

including optimal starting time, administration regimen, drug toxicities, and drug-drug interactions. *To cite this journal: Réanimation 20 (2011).*

Keywords Antiretroviral therapy · HIV · Intensive care · Therapeutics · Drug-drug interaction · Drug toxicity

Introduction

Le développement et l'utilisation des combinaisons d'antirétroviraux ont permis, en inhibant de manière efficace et prolongée la réplication virale, de corriger le déficit immunitaire des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et ainsi, de diminuer considérablement la morbidité liée à cette infection [1,2] avec une augmentation à la fois de l'espérance de vie et de la qualité de la vie de ces patients [3,4]. L'infection par le VIH est devenue par bien des aspects une maladie chronique, contrôlable à long terme, sous des traitements de mieux en mieux tolérés. Ainsi en France, 85 % des patients suivis pour une infection par le VIH reçoivent actuellement un traitement antirétroviral, dont un peu plus de 80 % ont une charge virale plasmatique (CV) inférieure au seuil de détectabilité [5]. Cependant, le nombre de nouveaux cas de sida reste élevé (1 450 nouveaux cas en 2009), dont 14 % révélant l'infection par le VIH. Quatre infections opportunistes représentent d'ailleurs dans ce contexte près des trois quarts des maladies opportunistes révélant l'infection VIH : la pneumocystose, la tuberculose, la toxoplasmose cérébrale et la candidose œsophagienne [6].

Alors que l'incidence des maladies liées au VIH diminue, la fréquence des maladies cardiaques, respiratoires, hépatiques et rénales non liées à l'immunodépression est au contraire en augmentation. En parallèle, le nombre d'admissions en réanimation de patients infectés par le VIH a augmenté régulièrement ; et même si les causes d'admission en réanimation ne semblent pas s'être modifiées de manière significative au cours du temps, le pronostic des patients infectés par le VIH en réanimation s'est amélioré, en particulier grâce à une prise en charge intensive plus précoce [7].

S. Gallien (✉)

Service des maladies infectieuses et tropicales,
hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux,
F-75475 Paris cedex 10, France
e-mail : sebastien.gallien@sls.aphp.fr

J.-M. Molina

Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux,
F-75475 Paris cedex 10, France

Les réanimateurs se voient donc et encore plus aujourd'hui confrontés à des patients infectés par le VIH dont ils devront gérer le traitement antirétroviral, à côté des autres traitements administrés en réanimation.

Dans cette revue, nous détaillerons dans une première partie les principes des thérapeutiques antirétrovirales dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH. Dans une seconde partie, nous aborderons les conditions d'utilisation plus spécifiquement liées à la réanimation.

Principes du traitement antirétroviral

Traitement antirétroviral

L'objectif thérapeutique dans l'infection par le VIH est d'obtenir une suppression efficace et prolongée de la réplication virale, objectivée par une mesure de la CV au-dessous d'un seuil de 50 copies/ml. L'association d'au moins trois molécules actives antirétrovirales (« trithérapie ») est nécessaire pour obtenir cette suppression virale à long terme et éviter l'émergence de mutations conférant une résistance à ces traitements. Elle représente la modalité thérapeutique actuelle de référence pour la prescription des antirétroviraux.

Actuellement, six classes différentes d'antirétroviraux sont utilisées en thérapeutique, avec un mécanisme d'action ciblant cinq étapes du cycle viral (Tableau 1). Le choix des molécules antirétrovirales s'appuie sur les données du test génotypique de sensibilité du virus. Ce test est effectué sur les souches virales avant le premier traitement et/ou lors de la détection d'une réplication virale (> 500 copies/ml) sous traitement (échec virologique), à la recherche de mutations de résistance spécifiques aux différents antirétroviraux. Les différentes mutations sur les gènes cibles sont ensuite prises en compte dans des algorithmes décisionnels qui permettent de prédire l'efficacité clinique des antirétroviraux. Il est important de signaler que trois molécules antirétrovirales ont également une activité sur le virus de l'hépatite B (VHB) (lamivudine, emtricitabine et ténofovir) et sont utilisées de manière privilégiée dans la co-infection VIH et VHB. Enfin, les caractéristiques pharmacologiques, les interactions avec les autres médicaments utilisés et les potentiels effets secondaires des antirétroviraux en fonction du terrain de chaque patient sont les autres facteurs décisionnels intervenant dans le choix d'un traitement antirétroviral. Les combinaisons les plus fréquemment utilisées regroupent deux inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase

Tableau 1 Les différentes classes d'antirétroviraux avec leur cible d'action sur le cycle du VIH				
Cycle viral				
	Entrée du virus dans la cellule cible	Reverse transcription (ARN viral → ADN proviral)	Intégration du provirus dans le génome de la cellule)	Maturation des virions en virus actifs
Cible thérapeutique	Glycoprotéine virale gp120 de surface Corécepteur CCR5 cellulaire	Transcriptase inverse	Intégrase	Protéase
Antirétroviraux	Inhibiteur de fusion – Enfuvirtide Antagoniste du corécepteur CCR5 – Maraviroc	Inhibiteurs nucléosi(ti)-diques de la reverse transcriptase (INRT) – Abacavir – Didanosine – Emtricitabine – Lamivudine – Stavudine – Ténofovir – Zidovudine Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (INNRT) – Éfavirenz – Névirapine – Étravirine	Inhibiteurs d'intégrase – Raltegravir	Inhibiteurs de protéase (IP) – Atazanavir – Darunavir – Fosamprenavir – Indinavir – Lopinavir – Nelfinavir – Ritonavir (booster) – Saquinavir – Tipranavir

(INRT) avec soit un inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase (INNRT), soit un inhibiteur de protéase (IP) associé au ritonavir [8]. Certaines associations d'antirétroviraux sont d'emblée combinées à dose fixe dans un même comprimé afin de faciliter l'observance thérapeutique.

Indications

Les recommandations nationales sur les indications à débiter un traitement antirétroviral sont publiées dans un rapport d'experts réactualisé régulièrement et dont la dernière édition date de 2010 [5], et sont semblables aux recommandations américaines et internationales [9,10]. Il est actuellement recommandé compte tenu des risques liés à l'évolution de l'immunodépression combinée à ceux liés à l'effet direct du VIH, du terrain ou des éventuelles comorbidités, de débiter un traitement antirétroviral :

- chez tous patients ayant des symptômes liés à l'infection VIH ;
- et/ou si le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à $500/\text{mm}^3$;
- et/ou si le taux de lymphocytes CD4 est supérieur ou égal à $500/\text{mm}^3$ en cas de :
 - CV supérieure à 100 000 copies/ml ;
 - baisse rapide et confirmée des lymphocytes CD4 ;
 - co-infection par le VHB et/ou par le VHC (virus de l'hépatite C) ;
 - âge supérieur à 50 ans ;
 - présence de facteurs de risque cardiovasculaires ;
 - souhait de réduction du risque de transmission sexuelle.

Une fois le traitement instauré selon l'une de ces indications, il n'est pas recommandé de l'interrompre quel que soit le niveau de restauration immunitaire obtenu. En effet, un essai international récent, ayant évalué une stratégie d'épargne thérapeutique par rapport au traitement antirétroviral continu chez des patients avec plus de $350 \text{ CD4}/\text{mm}^3$, a mis en évidence une augmentation du risque de survenue d'infections opportunistes et de décès quelle que soit la cause dans le groupe intermittent. Cette augmentation était essentiellement liée à la baisse des CD4 et à la réplication virale à l'arrêt du traitement [8].

Principes d'utilisation des antirétroviraux en réanimation

Pharmacologie des antirétroviraux en réanimation

L'utilisation des antirétroviraux chez les patients de réanimation soulève plusieurs problèmes concernant la voie d'admini-

stration, les doses à utiliser et les éventuelles interactions avec les autres médicaments utilisés.

Les antirétroviraux sont uniquement disponibles sous forme orale (comprimé, capsule, gélule, solution liquide) à l'exception de la zidovudine (qui possède aussi une forme intraveineuse) et de l'enfuvirtide (uniquement administrable par voie sous-cutanée) (Tableau 2). Il est usuel, pour les médicaments n'ayant pas de forme liquide disponible, d'ouvrir les capsules ou de broyer les comprimés afin de les administrer par une sonde nasogastrique, à l'exception de certaines galéniques (Tableau 2). Un dosage plasmatique des antirétroviraux est recommandé pour contrôler que les concentrations thérapeutiques sont atteintes, ce d'autant qu'en réanimation, les conditions d'absorption peuvent être modifiées par l'état pathologique aigu et les traitements associés (diminution de la mobilité gastrique, alimentation entérale continue, aspiration nasogastrique, utilisation d'antiulcéreux), alors que l'absorption de certains antirétroviraux est optimale en fonction d'une prise ou non à jeun ou est limitée en cas d'alcalinisation gastrique (Tableau 2). De plus, la présence associée d'une insuffisance hépatique ou rénale va modifier le métabolisme de certains antirétroviraux [11], pour lesquels les doses devront être diminuées. Ainsi, l'insuffisance rénale réduit l'élimination de tous les INRT à l'exception de l'abacavir, alors que l'insuffisance hépatique réduit l'élimination des INNRT et de nombreux IP. Enfin, la coprescription aux antirétroviraux d'autres médicaments peut être responsable d'interactions médicamenteuses et modifier les pharmacocinétiques propres de chacune des substances utilisées (Tableau 2). Ainsi, le ritonavir est à l'origine de la grande majorité des interactions médicamenteuses : il s'agit d'un puissant inhibiteur du cytochrome P450 3A, principale enzyme métabolisant les INNRT, les IP et le maraviroc et qui est uniquement utilisé en thérapeutique en association avec les IP pour augmenter leur concentration plasmatique (*boost*). Il est important de signaler l'intérêt de l'utilisation des anti-intégrases dans un contexte d'interaction médicamenteuse complexe, car elles ne présentent pas de risque d'interactions et ont une bonne tolérance clinicobiologique. En revanche, leur faible barrière génétique les expose plus facilement à l'émergence de mutations de résistance. Une association comprenant par exemple deux INNRT et le raltegravir peut représenter une alternative antirétrovirale transitoire efficace et avec peu de risque d'interaction médicamenteuse [12,13]. Les nombreuses interactions médicamenteuses impliquant les antirétroviraux sont décrites dans les recommandations nationales sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, et des adaptations posologiques sont proposées [5]. La consultation du site américain www.hiv-druginteractions.org permet également d'obtenir des données actualisées sur les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux.

Tableau 2 Principales caractéristiques pharmacologiques des antirétroviraux adaptées à leur utilisation en réanimation		
Solution buvable disponible		
INRT		Abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, zidovudine
INNRT		Éfavirenz, névirapine
IP		Fosamprenavir, Lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, tipranavir
Administrables après broyage ou dispersion^a		
INRT		Abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, Ténofovir
INNRT		Étravirine
IP		Darunavir
Association à dose fixe		Emtricitabine/ténofovir (Truvada [®]) et Lamivudine/zidovudine (Combivir [®])
Formes parentérales disponibles		
Enfuvirtide (SC), zidovudine (IV)		
Ajustement des doses requis en cas		
D'insuffisance rénale		Tous les INRT sauf l'abacavir
D'insuffisance hépatique		Toutes les IP (sauf le darunavir, le fosamprenavir, le lopinavir/ritonavir, le saquinavir), le maraviroc
Principaux effets secondaires graves liés à l'utilisation des antirétroviraux		
Acidose lactique		Tous les INRT en particulier la didanosine, la stavudine et la zidovudine
Réaction d'hypersensibilité, syndromes de Lyell et Stevens-Johnson		Abacavir (présence de l'HLA B57*01), INNRT
Toxicité hépatique		Tous les antirétroviraux en particulier l'abacavir, la névirapine et le tipranavir
Pancréatite		Didanosine, stavudine
Lithiase urinaire		Atazanavir, indinavir
Nécrose tubulaire aiguë/syndrome de Fanconi		Ténofovir
Néphrite interstitielle aiguë		Indinavir, ritonavir
Myélosuppression		Zidovudine
Myopathie		Zidovudine
Neuropathie périphérique		Didanosine, stavudine,
Principales interactions médicamenteuses des antirétroviraux		
Médicaments	Antirétroviraux	Interactions
Antiarythmiques ^b	Ritonavir, tipranavir	↑ Concentrations plasmatiques d'antiarythmiques
Antiépileptiques ^c	Ritonavir	↓ Concentrations plasmatiques d'antiépileptiques et ↓ concentrations des IP (phénobarbital)
Carbamazépine	Ritonavir	↑ Concentrations plasmatiques de carbamazépine
Chimiothérapie ^d	IP (ritonavir ++), INNRT	↑ ou ↓ Des concentrations plasmatiques des antimétabolites
Érythromycine	Ritonavir	↑ Concentrations plasmatiques d'érythromycine
Fentanyl	Ritonavir	↑ Concentrations plasmatiques de fentanyl
IPP, anti-H2	Atazanavir	↓ Concentrations plasmatiques d'atazanavir
Immunosuppresseurs ^e	Ritonavir	↑ Concentrations plasmatiques d'immunosuppresseurs
Inhibiteurs calciques ^f	Ritonavir	↑ Concentrations plasmatiques d'inhibiteurs calciques
Méthadone, morphine	Ritonavir, tipranavir, éfavirenz	↓ Concentrations plasmatiques de méthadone/morphine
Midazolam	Indinavir, ritonavir, tipranavir, saquinavir	↑ Concentrations plasmatiques de midazolam
Rifampicine/rifabutine ^g	INNRT, IP, raltegravir, maraviroc	↓ Des concentrations plasmatiques de ces antirétroviraux
Théophylline	Ritonavir	↓ Des concentrations plasmatiques de théophylline

Voriconazole	Ritonavir, éfavirenz	↓ Des concentrations plasmatiques de voriconazole et ↑ concentrations plasmatiques d'éfavirenz
Warfarine	Ritonavir	↓ Concentrations de warfarine

INRT : inhibiteurs nucléos(i)diq(u)e de la reverse transcriptase ; INNRT : inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase ; IP : inhibiteurs de la protéase ; SC : sous-cutané ; IV : intraveineux ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons ; anti-H2 : antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine.

^a Les formes galéniques suivantes ne doivent pas être administrées sous une forme modifiée : didanosine (Videx[®] gélule gastro-résistante), névirapine (Viramune[®] comprimé), atazanavir (Reyataz[®] gélule), saquinavir (Invirase[®] comprimé ou gélule), indinavir (Crixivan[®] gélule), combinaison éfavirenz/emtricitabine/ténofovir (Atripla[®] comprimé).

^b Amiodarone, bépridil, digoxine, encaïnide, flécaïnide, propafénone, quinidine.

^c Phénobarbital, lamotrigine, phénytoïne.

^d Les interactions sont à craindre lorsqu'il existe une voie métabolique commune entre les agents cytotoxiques et les IP ou les INNRT. Ainsi, l'inhibition du cytochrome P450 3A par les IP et en particulier par le ritonavir peut conduire à un surdosage chimiothérapeutique et à une augmentation du risque de toxicité. À l'inverse, l'induction enzymatique non spécifique de la majorité des enzymes et transporteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments par les INNRT et certains IP (le darunavir, le fosamprénavir, le ritonavir et le tipranavir) peut entraîner une diminution des concentrations des cytotoxiques et être responsable d'un traitement antitumoral sous-optimal. Dans ce contexte, une modification du traitement antirétroviral, voire sa suspension totale (de 48 heures avant à 48 heures après la cure) ou partielle (comme l'arrêt du seul ritonavir la veille au soir et le matin de la chimiothérapie) peut être envisagée en cas de risque d'interaction.

^e Ciclosporine, tacrolimus, évérolimus.

^f Amlodipine, diltiazem, nifédipine.

^g La *rifampicine*, puissant inducteur enzymatique, est contre-indiquée avec les IP, car elle diminue leurs concentrations plasmatiques qui deviennent inférieures aux concentrations virales inhibitrices. L'association des INNRT avec la rifampicine est à l'origine d'une baisse de leur concentration plasmatique d'environ un tiers : l'utilisation concomitante de l'éfavirenz et de la rifampicine est possible, sous réserve d'un dosage de la concentration plasmatique de l'éfavirenz dont la posologie peut être augmentée à 800 mg/j. L'utilisation concomitante de la rifampicine et du raltegravir ou du maraviroc n'est pas recommandée compte tenu de la diminution des concentrations de ces antirétroviraux par la rifampicine. La *rifabutine* est un inducteur moins puissant et des adaptations de posologie sont proposées tenant compte de l'interaction réciproque entre la rifabutine et les différents antirétroviraux.

Effets secondaires des antirétroviraux

Toxicité aiguë

Les effets secondaires des antirétroviraux sont très nombreux et variables selon les molécules utilisées (Tableau 2). Dans le cadre de la réanimation, il convient surtout de connaître les toxicités aiguës graves de certains antirétroviraux qui peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel et/ou vital et dont la prise en charge s'effectue fréquemment en soins intensifs. Certains des effets secondaires graves surviennent dans les 6 à 12 premières semaines de traitement (hypersensibilité ou toxidermie à la névirapine ou l'abacavir, hépatotoxicité à la névirapine). En revanche, d'autres peuvent apparaître plus tardivement après plusieurs mois ou années de traitement antirétroviral (acidose lactique aux INRT, pancréatite à la didanosine, insuffisance rénale au ténofovir). En ce qui concerne l'allergie à l'abacavir (fièvre, toxidermie...), sa survenue a été associée à la présence de l'haplotype HLA B57*01 qui devra être systématiquement recherché avant d'utiliser cette molécule. Une réintroduction

accidentelle d'un antirétroviral, déjà impliqué dans une réaction allergique, peut s'accompagner d'une réaction d'hypersensibilité plus rapide et plus sévère que l'épisode allergique initial. Dans tous ces cas, l'arrêt immédiat et définitif de l'antirétroviral incriminé dans une réaction allergique sévère est indiqué.

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (*immune reconstitution inflammatory syndrome* ou IRIS) définit l'apparition de manifestations cliniques inflammatoires chez un individu infecté par le VIH initialement immunodéprimé, survenant avec l'amélioration immunitaire sous antirétroviral, vis-à-vis d'antigènes infectieux ou non infectieux, diagnostiqués ou non [14]. Une aggravation paradoxale du syndrome lésionnel initial d'une infection traitée ou bien l'apparition de signes d'une infection non détectée, lors des premières semaines de la mise en route du traitement antirétroviral, ce d'autant plus que l'immunodépression initiale était profonde et la reconstitution immunitaire rapide

(augmentation du taux des lymphocytes CD4) doivent faire porter le diagnostic d'IRIS. Si la tuberculose est responsable de la majorité des IRIS diagnostiqués chez les patients VIH et que la fréquence d'un IRIS au cours de cette infection peut atteindre 43 %, de nombreuses autres maladies infectieuses (toxoplasmose, cryptococcose, CMV) ou non peuvent se compliquer de ce syndrome.

Des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge de l'IRIS sont proposées bien qu'elles n'aient pas fait l'objet d'études cliniques contrôlées [15], hormis dans le cadre d'une seule étude randomisée contre placebo qui a montré l'efficacité de la corticothérapie (1,5 mg/kg par jour pendant deux semaines, puis 0,75 mg/kg par jour pendant deux semaines) sur la durée des symptômes et de l'hospitalisation au cours des IRIS associés à la tuberculose [16]. La poursuite ou la mise en route du traitement spécifique de l'agent infectieux à l'origine de l'IRIS, ainsi que celle du traitement antirétroviral, sauf si l'IRIS menace le pronostic vital sont proposées en association avec le traitement symptomatique (antalgique, antipyrétique). La prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, voire d'une corticothérapie est également possible, cette dernière étant la plus utilisée pour les IRIS liés aux mycobactéries.

Stratégies d'utilisation des antirétroviraux en réanimation

Il n'existe à ce jour aucun essai clinique randomisé ni de recommandations consensuelles sur les stratégies d'utilisation des antirétroviraux en réanimation, et bien que l'impact du traitement antirétroviral sur la mortalité en réanimation demeure incertain, des données observationnelles ont plutôt montré son effet bénéfique sur la survie prolongée des patients [7,17–22].

Nous pouvons distinguer schématiquement deux situations cliniques rencontrées devant un patient infecté par le VIH en réanimation (Fig. 1).

Si le patient reçoit déjà des antirétroviraux lors de son admission en réanimation, en l'absence de toxicité aiguë impliquant une des molécules indiquant son arrêt ou de contre-indications majeures à leur poursuite (insuffisance d'organe), le traitement antirétroviral doit être au mieux poursuivi lors du séjour en réanimation, en adaptant ses modalités d'administration. Cependant, pour continuer le contrôle du VIH, le traitement antirétroviral peut être modifié par une autre trithérapie active plus adaptée à l'état pathologique du patient et aux interactions médicamenteuses potentielles, et sera choisi en fonction de la sensibilité connue du virus aux antirétroviraux (histoire thérapeutique, génotypes antérieurs). En cas d'arrêt du traitement antirétroviral, afin d'éviter la sélection d'émergence de souches virales résistantes, celui-ci doit intéresser tous les antirétro-

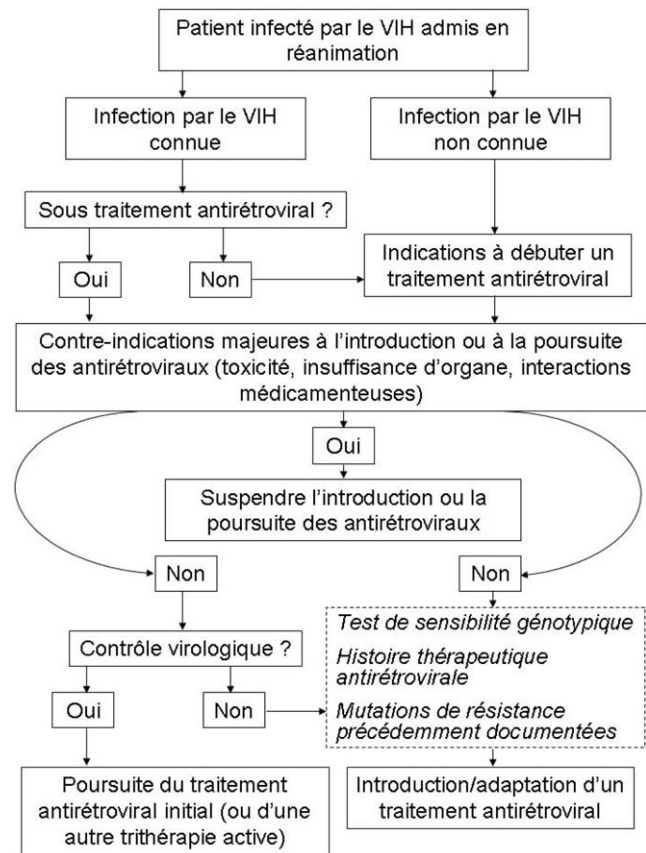


Fig. 1 Algorithme décisionnel des indications du traitement antirétroviral chez le patient infecté par le VIH admis en réanimation

viraux. Compte tenu d'une demi-vie d'élimination plus longue des INNRT comparativement aux autres antirétroviraux et afin de prévenir une monothérapie fonctionnelle à l'arrêt d'une trithérapie contenant des INNRT, il est indiqué de les suspendre si possible sept jours avant l'arrêt des autres antirétroviraux. Cet arrêt séquentiel ne prévient cependant qu'imparfaitement le risque de survenue de résistance [23]. Néanmoins, un arrêt court de quelques jours des traitements antirétroviraux, y compris ceux contenant de l'éfavirenz, ne semblerait pas avoir des conséquences virologiques délétères à terme [24], la réplication virale ne pouvant reprendre que plusieurs jours après l'arrêt de la trithérapie [25].

Si le patient au moment de son admission en réanimation n'est pas sous antirétroviraux ou si l'infection par le VIH est diagnostiquée à cette occasion, la décision d'introduction des antirétroviraux va dépendre de l'état immunitaire (taux de CD4) et de l'existence ou non de symptômes liés à l'infection VIH, en s'appuyant sur les recommandations actuelles [5]. Les données récentes suggèrent de plus de débiter les antirétroviraux rapidement, dans les deux semaines suivant le début du traitement d'une infection opportuniste [26,27]. En effet, un essai randomisé a montré que l'instauration précoce des antirétroviraux comparée à une

instauration plus tardive (à 6 ou 12 semaines) était associée à une mortalité plus faible et à la moindre survenue de nouveaux événements sida [27]. Plus spécifiquement, pour la tuberculose révélant l'infection par la VIH et chez des patients très immunodéprimés ($< 50 \text{ CD4/mm}^3$), un autre essai clinique a montré que la survie était améliorée si le traitement antirétroviral était débuté dans les deux semaines suivant le début du traitement antituberculeux comparativement à un début plus tardif à huit semaines [28]. Dans le cadre de la réanimation, l'effet bénéfique des antirétroviraux sur la survie avait antérieurement été montré en cas de pneumocystose pulmonaire [20]. Compte tenu de ces données, une introduction précoce d'un traitement antirétroviral actif semble indiquée lors de l'hospitalisation en réanimation. Le choix d'un traitement antirétroviral, compatible avec les médicaments associés et les éventuelles défaillances d'organes, sera alors guidé par les résultats d'un test génotypique de sensibilité du virus et par l'éventuelle histoire thérapeutique antirétrovirale du patient et de ses mutations de résistance précédemment documentées. Dans l'attente des données génotypiques, un traitement antirétroviral « probabiliste » pourra être débuté comprenant au mieux un IP boosté dont la barrière génétique à l'acquisition de résistance est la plus élevée parmi toutes les classes d'antirétroviraux. Globalement, les décisions s'effectueront au cas par cas lors d'une discussion entre le réanimateur et le médecin spécialiste de la prise en charge de l'infection par le VIH.

Conclusion

L'utilisation des traitements antirétroviraux s'est largement répandue en réanimation et a modifié la prise en charge des patients infectés par le VIH admis en soins intensifs. La prescription du traitement antirétroviral peut se révéler cependant complexe dans le contexte de la réanimation et doit impliquer au mieux le réanimateur, le médecin spécialiste du VIH, le virologue et le pharmacologue. Une évaluation prospective de l'utilisation des antirétroviraux en réanimation reste toujours souhaitable pour améliorer notre pratique quotidienne.

Conflit d'intérêt : S. Gallien et J.-M. Molina ont été invités à des congrès par ViiV, Boehringer, Jansen, BMS, GSK, Gilead, Abbott ; J.-M. Molina fait partie d'advisory boards et effectue du consulting pour ViiV, Boehringer, Jansen, BMS, GSK, Abbott.

Références

- HIV-CAUSAL Collaboration, Ray M, Logan R, et al (2010) The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS* 24:123–37
- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al (1998) Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators. *N Engl J Med* 338:853–60
- Lewden C, Bouteloup V, d'Arminio Monforte A, et al (2010) Time with CD4 cell count above 500 cells/mm³ allows HIV-infected men, but not women, to reach similar mortality rates to those of the general population: a seven-year analysis. Abstract L-166. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco
- Zwahlen M, Harris R, May M, et al (2009) Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries. *Int J Epidemiol* 38:1624–33
- Recommandations du groupe d'experts (2010) Prise en charge médicale de personnes infectées par le VIH. Ministère de la Santé et des Sports
- Cazein F, Lot F, Pillonel J, et al (2010) Surveillance of HIV/AIDS infection in France, 2009. *Bull Epidemiol Hebd* 45–46:467–72
- Coquet I, Pavié J, Palmer P, et al (2010) Survival trends in critically ill HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Crit Care* 14:R107
- El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al (2006) CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 355:2283–96
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2011) Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 1–166. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al (2010) Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 304:321–33
- Huang L, Quartin A, Jones D, Havlir DV (2006) Intensive care of patients with HIV infection. *N Engl J Med* 355:173–81
- Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, et al (2010) Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 24:1697–707
- Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al (2010) Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 375:396–407
- French MA (2009) HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 48:101–7
- Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al (2009) Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 58:1–207; quiz CE1–4
- Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al (2010) Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 24:2381–90
- Casalino E, Wolff M, Ravaut P, et al (2004) Impact of HAART advent on admission patterns and survival in HIV-infected patients admitted to an intensive care unit. *AIDS* 18:1429–33
- Croda J, Croda MG, Neves A, De Sousa dos Santos S (2009) Benefit of antiretroviral therapy on survival of human immunodeficiency virus-infected patients admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med* 37:1605–11
- Morris A, Creasman J, Turner J, et al (2002) Intensive care of human immunodeficiency virus-infected patients during the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 166:262–7

20. Morris A, Wachter RM, Luce J, et al (2003) Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS* 17:73–80
21. Narasimhan M, Posner AJ, DePalo VA, et al (2004) Intensive care in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 125:1800–4
22. Vincent B, Timsit JF, Auburtin M, et al (2004) Characteristics and outcomes of HIV-infected patients in the ICU: impact of the highly active antiretroviral treatment era. *Intensive Care Med* 30:859–66
23. Fox Z, Phillips A, Cohen C, et al (2008) Viral resuppression and detection of drug resistance following interruption of a suppressive non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. *AIDS* 22:2279–89
24. Cohen CJ, Colson AE, Sheble-Hall AG, et al (2007) Pilot study of a novel short-cycle antiretroviral treatment interruption strategy: 48-week results of the five-days-on, two-days-off (FOTO) study. *HIV Clin Trials* 8:19–23
25. Steingrover R, Pogany K, Fernandez-Garcia E, et al (2008) HIV-1 viral rebound dynamics after a single treatment interruption depends on time of initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 22:1583–8
26. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al (2009) Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 360:1815–26
27. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al (2009) Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 4:e5575
28. Blanc F, Sok T, Laureillard D, et al (2010) Significant enhancement in survival with early (2 weeks) versus late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis. Abstract THLBB106. XVIII International AIDS Conference. Vienna

springer.com

The Innovative Website Focused on You

- ▶ Sign up for SpringerAlerts to get the latest news in your field
- ▶ Save money through Springer's Online Sales
- ▶ Order with special savings – for authors, journal contributors, society members and instructors
- ▶ Find all books and journals
- ▶ Download free e-sample copies of journals and book chapters



springer.com – be the first to know