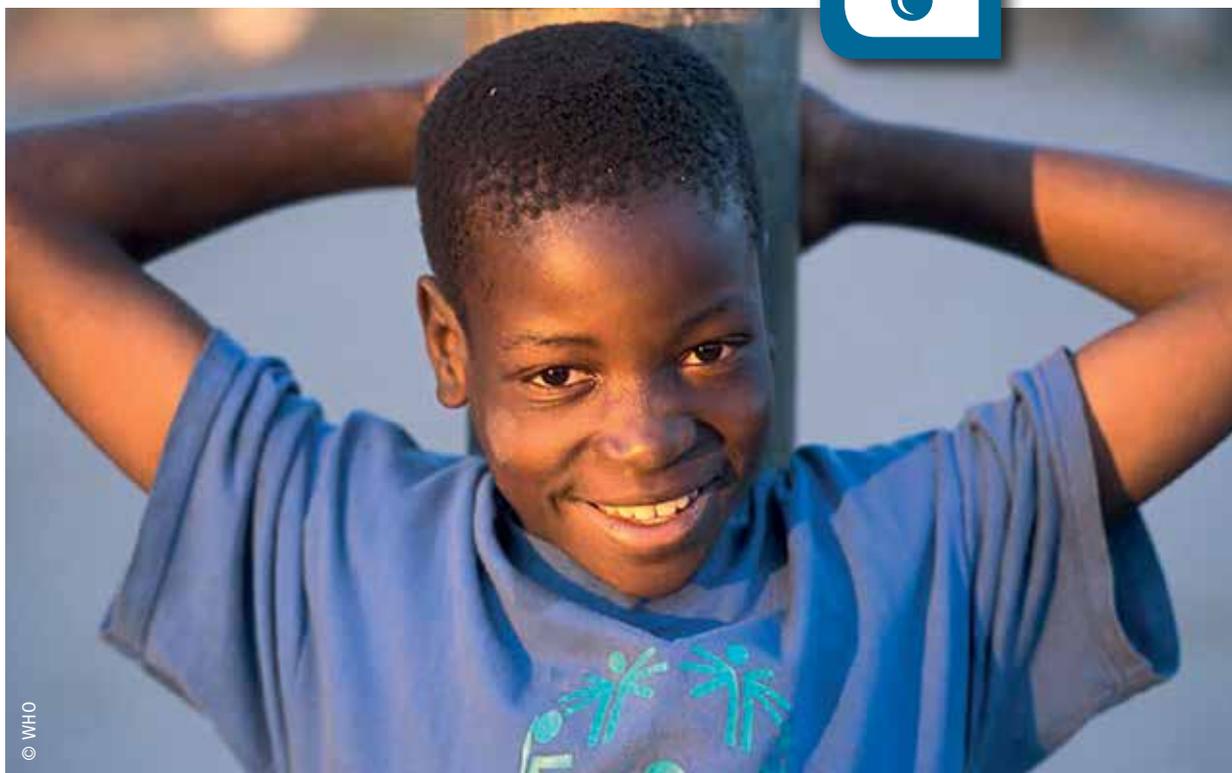


# TRANSITION VERS DE NOUVEAUX ANTIRÉTROVIRAUX DANS LES PROGRAMMES DE LUTTE CONTRE LE VIH

JUILLET 2017



© WHO

La présente note d'orientation fournit des conseils pour amorcer une transition échelonnée vers de nouveaux schémas thérapeutiques anti-VIH recommandés par l'OMS.

Le public cible comprend les responsables des programmes nationaux de lutte contre le VIH, les responsables achats, les partenaires de la mise en œuvre et autres parties concernées.

Le but de ce document est de garantir un approvisionnement continu en antirétroviraux (ARV), une mise en œuvre rapide et efficace des lignes directrices unifiées 2016 de l'OMS relatives aux ARV et une transition aisée vers des schémas thérapeutiques optimisés d'antirétroviraux.

## Pourquoi amorcer une transition vers de nouveaux antirétroviraux ?

Les lignes directrices de l'OMS relatives aux antirétroviraux anti-VIH recommandent l'adoption de schémas thérapeutiques d'ARV caractérisés par une forte activité, une barrière génétique élevée à la pharmacorésistance du VIH, une faible toxicité et un faible coût. L'adoption de meilleurs schémas thérapeutiques pourrait améliorer l'adhésion au traitement, la suppression de la charge virale et la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH. Ces avantages pourraient soulager les pressions exercées sur les systèmes de santé car l'abaissement des taux d'échec virologique avec les nouveaux traitements pourrait réduire le risque de pharmacorésistance du VIH et de transmission du virus. En outre, la transition vers de nouveaux ARV à moindre coût est susceptible d'engendrer de substantielles économies pour les budgets nationaux consacrés à la santé dans le monde entier.

L'introduction de schémas thérapeutiques et de formulations optimisés favorisera un traitement antirétroviral plus efficace et durable, améliorera la qualité de la prise en charge de l'infection à VIH et pourrait permettre de faire des économies.

**Tableau 1 Résumé des profils d'optimisation des nouveaux ARV recommandés dans les lignes directrices unifiées 2016 de l'OMS relatives aux antirétroviraux – analyse comparative**

Critères d'optimisation		DTG	EFV400	DRV/r	RAL
Efficacité et innocuité	Forte activité antirétrovirale	✓	✓	✓	✓
	Faible toxicité	✓	✓	✓	✓
	Barrière génétique élevée à la résistance	✓	✗	✓	✗
Simplification	Disponibilité d'une association d'ARV génériques à dose fixe	✓	✓	✗	✗
	Nombre limité de comprimés	✓	✓	✗	✗
Harmonisation	Administration aux femmes enceintes	?	?	✓	✓
	Administration aux enfants	?	✗	✓	✓
	Administration en cas de TB associée au VIH	?	?	✗	✓
	Peu d'interactions médicamenteuses	✓	✗	✗	✓
Coût	Faible coût	✓	✓	✗	✗

✓ Oui ✗ Non ? Études en cours

DTG = dolutégravir ; EFV400 = éfavirenz faiblement dosé ; DRV/r = darunavir/ritonavir ; RAL = raltégravir

## Considérations cliniques relatives aux nouveaux ARV : quelles lacunes au niveau des connaissances ?

Depuis 2016, l'OMS recommande d'adopter de nouvelles options d'ARV dans les schémas thérapeutiques contre le VIH : dolutégravir (DTG) et éfavirenz 400 mg (EFV400) comme traitement de première intention et darunavir/ritonavir (DRV/r) et raltégravir (RAL) comme traitement de deuxième et troisième intention.

### Options thérapeutiques de première intention : DTG et EFV400

Le DTG est associé à une meilleure tolérabilité, à une efficacité antirétrovirale supérieure, à de moindres taux d'interruption du traitement, à une barrière génétique plus élevée à la résistance et à moins d'interactions médicamenteuses, comparativement aux autres ARV.

L'EFV400 a une efficacité comparable et un meilleur profil d'innocuité que l'éfavirenz à dose standard (EFV600).

Ces deux nouvelles options de première intention deviennent disponibles dans les pays à revenu faible ou intermédiaire sous la forme d'associations génériques à dose fixe moins

coûteuses que les schémas thérapeutiques de première intention actuellement privilégiés. L'EFV400 est aujourd'hui disponible sous la forme d'une association à dose fixe en une seule prise (TDF + 3TC + EFV400). Le DTG est actuellement disponible en formulation à dosage unique à prendre une fois par jour. Les associations génériques à dose fixe de TDF + 3TC + DTG devraient être disponibles début 2018.

### Nouvelles études et études en cours évaluant le DTG et l'EFV400 dans différentes populations

Les données sur l'innocuité et l'efficacité du DTG et de l'EFV400 restent insuffisantes dans certaines populations particulières, notamment les jeunes enfants, les femmes enceintes et les personnes présentant une co-infection tuberculeuse qui reçoivent un traitement à base de rifampicine. Les résultats de ces études cliniques en cours dans ces groupes seront disponibles dans deux à trois ans. Dans le cadre des politiques de pharmacovigilance, à mesure

Les schémas thérapeutiques contenant du DTG et de l'EFV400 présentent des avantages cliniques et programmatiques, comparativement au traitement antirétroviral de première intention standard actuel, mais l'expérience de leur utilisation dans les pays à revenu faible ou intermédiaire reste limitée. Des données supplémentaires sont nécessaires pour certaines populations particulières.

**Tableau 2 Estimation des dates d'achèvement des nouveaux essais cliniques évaluant le DTG et l'EFV400**

ARV	2017	2018		2019		2020	
	Q3-Q4	Q1-Q2	Q3-Q4	Q1-Q2	Q3-Q4	Q1-Q2	Q3-Q4
DTG	<b>RADIO</b> <b>DAWNING</b> <b>ADVANZ-4</b>	<b>IMPAACT</b> <b>1093</b>	<b>DOLPHIN 1</b> <b>NAMSAL</b>	<b>DOLPHIN 2</b> <b>D2EFT</b>	<b>INSPIRING</b>	<b>VESTED</b> <b>ODYSSEY</b> <b>ADVANCE</b>	<b>PANNA</b> <b>ING200336</b>
EFV400	<b>SSAT 062</b> <b>SSAT 063</b>		<b>NAMSAL</b>				

● Femmes enceintes ● Enfants ● TB ● Adultes

que l'utilisation du DTG et de l'EFV400 se développe, il convient de mettre en œuvre un suivi actif de la toxicité médicamenteuse et une surveillance accrue de l'innocuité chez la femme enceinte. Des données émergentes suggèrent que le DTG pourrait également constituer une option d'ARV de seconde intention à l'avenir.

### Options thérapeutiques de deuxième intention : DRV/r et RAL

La coformulation DRV/r est comparable à d'autres inhibiteurs de la protéase (IP) potentialisés dans les traitements de deuxième intention, sans différence significative en termes de manifestations indésirables graves et de risque d'interruption du traitement ; elle constitue donc une option supplémentaire dans les schémas thérapeutiques de deuxième intention. Son utilisation est également approuvée chez l'enfant âgé de moins de trois ans et recommandée dans les schémas thérapeutiques de troisième intention.

Le RAL est approuvé pour une utilisation chez l'enfant, l'adulte et la femme enceinte, et est efficace et bien toléré en tant que traitement de deuxième et de troisième intention après un échec du schéma thérapeutique à base d'IP chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant.

Actuellement, le prix élevé des formulations proposées par les fabricants, le nombre important de comprimés et l'absence d'associations génériques à dose fixe à un prix abordable limitent l'utilisation à grande échelle du RAL et du DRV/r dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Chaque pays doit décider d'introduire ou pas le DRV/r ou le RAL en fonction de la disponibilité de formulations adéquates et de prix réduits.



## Suivi renforcé de la pharmacorésistance du VIH

La prévalence de la résistance du VIH prétraitement à l'éfavirenz et à la névirapine augmente progressivement chez les personnes qui démarrent un traitement antirétroviral (TAR). Les personnes présentant une pharmacorésistance du VIH prétraitement sont moins susceptibles de parvenir à la suppression de la charge virale et ont une probabilité plus élevée d'échec virologique, d'interruption du traitement et d'acquisition de nouvelles mutations de résistance si elles sont traitées avec des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Face à cette progression de la pharmacorésistance du VIH, les pays peuvent souhaiter envisager l'introduction de nouvelles classes d'ARV en fonction du contexte national et de la prévalence de la pharmacorésistance du VIH prétraitement.

Les pays dans lesquels la prévalence de la résistance du VIH prétraitement à l'éfavirenz ou à la névirapine est supérieure ou égale à 10 % doivent envisager une transition vers le DTG.

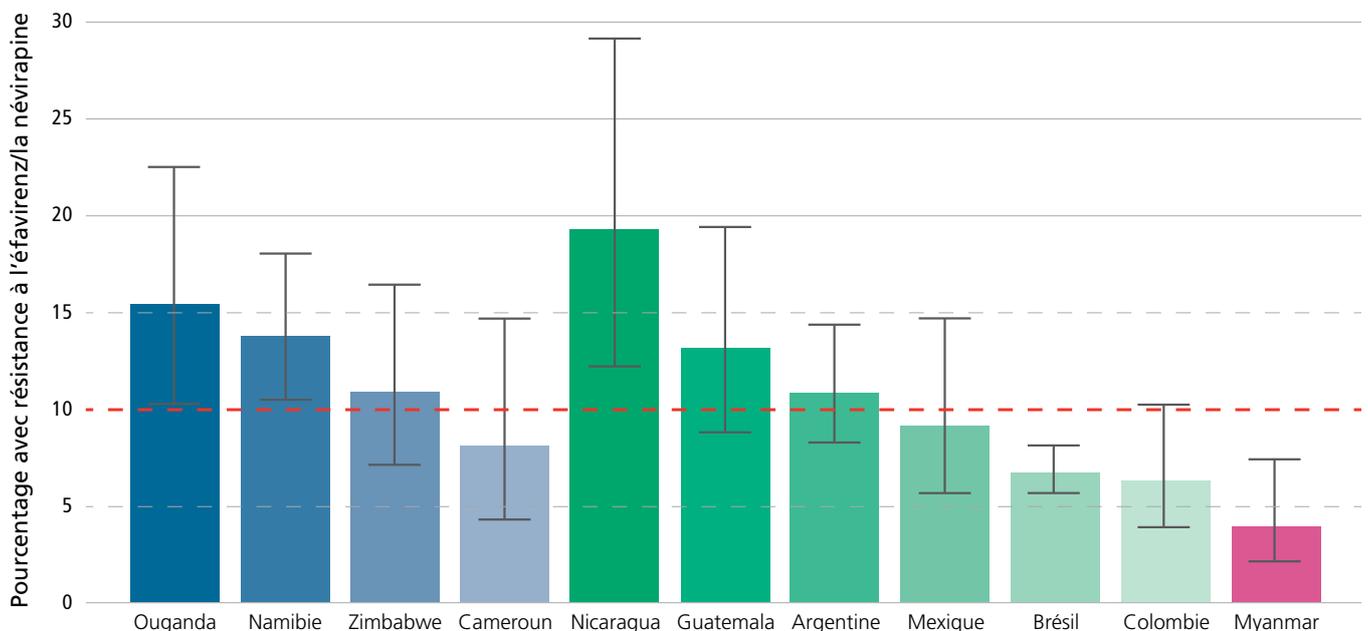
## Suivi renforcé de la toxicité et surveillance de l'innocuité chez la femme enceinte

Les pays à revenu faible ou intermédiaire manquent d'expérience clinique et programmatique avec les schémas de TAR contenant du DTG et de l'EF400. Aucun nouveau problème majeur d'innocuité n'a été détecté jusqu'à présent, mais il est recommandé de surveiller l'innocuité chez la femme enceinte et de renforcer le suivi des manifestations indésirables inattendues ou à long terme associées au traitement à mesure que l'utilisation du DTG se développe.

En plus du suivi systématique de la toxicité, l'OMS recommande aux pays d'envisager la mise en œuvre d'une combinaison d'approches de surveillance active de la toxicité afin de répondre aux besoins spécifiques des programmes de traitement et de prévention de l'infection à VIH pendant la transition vers de nouveaux ARV.

L'OMS et le Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR) ont récemment créé une base de données centralisée mondiale pour la surveillance de l'innocuité des médicaments pendant la grossesse dans les dispensaires prénatals. Cette base de données fournit une liste de variables pour la surveillance de l'innocuité des médicaments et un dictionnaire de données pour faire correspondre les variables fondamentales afin d'aider les pays à mettre en place des projets de surveillance avec des variables

**Figure 1 Pharmacorésistance du VIH prétraitement à l'éfavirenz ou à la névirapine chez les personnes qui démarrent un TAR de première intention dans plusieurs pays**



**Tableau 3 Approches de suivi de la toxicité et de surveillance de l'innocuité chez la femme enceinte recommandées pour les nouveaux ARV**

Populations	Nouveaux ARV et majeur toxicités	Approches de suivi
Adultes, adolescents et enfants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DTG : toxicité neurologique centrale, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, toxicité inattendue ou à long terme.</li> <li>• DRV/r : toxicité hépatique.</li> <li>• RAL : toxicité neurologique centrale, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, myopathie, toxicité hépatique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suivi actif de la toxicité des ARV</li> </ul>
Femmes enceintes ou allaitantes et nourrissons	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résultats sur la santé maternelle : <ul style="list-style-type: none"> <li>• DTG : toxicité neurologique centrale et syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire.</li> <li>• RAL : toxicité hépatique.</li> </ul> </li> <li>• Résultats sur l'accouchement (tous les ARV) : fausse couche, accouchement prématuré, mortinaissance, faible poids de naissance, taille inférieure à la normale pour l'âge gestationnel, anomalies congénitales majeures.</li> <li>• Résultats sur le nourrisson (tous les ARV) : croissance et développement, toxicité inattendue.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Registre des femmes enceintes sous ARV et surveillance des anomalies congénitales</li> <li>• Suivi mère–nourrisson pendant l'allaitement</li> </ul>

et outils standardisés. Les pays sont encouragés à contribuer et à regrouper les données collectées dans cette base de données conçue pour la surveillance épidémiologique de l'innocuité des médicaments pendant la grossesse.

### Considérations programmatiques pour les nouveaux ARV : les possibilités et les difficultés potentielles liées à la transition vers de nouveaux ARV dans les pays à revenu faible ou intermédiaire

Les programmes devraient soigneusement planifier et discuter du rythme auquel il est possible de mettre à disposition des quantités croissantes de DTG et d'autres antirétroviraux. Cela nécessitera un processus de transition progressif. Afin de garantir un approvisionnement suffisant pour répondre à la demande anticipée, il est vivement recommandé d'adopter une approche échelonnée.

Lors de la planification de la transition vers de nouvelles options thérapeutiques, il convient de prendre en considération plusieurs éléments.

1. Les pays devraient établir des estimations précises de la résistance du VIH à l'éfavirenz et à la névirapine en utilisant les méthodes de surveillance standardisées proposées par l'OMS pour guider la transition vers le DTG.
2. La vitesse de la transition vers de nouveaux ARV doit aussi tenir compte de la disponibilité d'un stock suffisant d'associations génériques à dose fixe et de la nécessité d'utiliser à bon escient les stocks actuels de formulations contenant de l'EFV600. Les patients ne doivent pas être exposés à un risque d'interruption du traitement.
3. Les prestataires de soins de santé devront être formés à l'utilisation de ces nouveaux produits, notamment à la prise en charge de la toxicité et à la manière d'ajuster les doses de DTG pendant un traitement antituberculeux concomitant à base de rifampicine.

La toxicité à long terme et le suivi de l'innocuité des nouveaux ARV doivent être régulièrement revus jusqu'à ce que l'on dispose de données suffisantes pour démontrer que leur utilisation à grande échelle dans les programmes de santé publique n'engendre aucun risque excessif.





**Tableau 4 Éléments clés que les programmes doivent envisager pour réaliser une transition sans danger vers de nouveaux ARV de première intention**

Critères d'optimisation	Schémas thérapeutiques contenant du DTG	Schémas thérapeutiques contenant de l'EFV400	Observations
Efficacité	Efficacité élevée, spécialement en cas de résistance du VIH aux INNTI ; données d'efficacité sur la TB associée au VIH à venir.	Des données émergentes suggèrent des effets thérapeutiques adéquats pendant la grossesse et pendant un traitement antituberculeux par la rifampicine ; inquiétudes sur l'efficacité face à l'augmentation de la résistance du VIH prétraitement aux INNTI dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.	En faveur du DTG
Innocuité	Pas de données d'innocuité à long terme pour les personnes vivant avec le VIH. Données d'innocuité limitée pour les jeunes enfants, les femmes enceintes et les personnes présentant une TB associée au VIH.	L'éfavirenz a été utilisé pendant de nombreuses années dans les pays à revenu faible ou intermédiaire et s'est révélé sans danger pour les personnes vivant avec le VIH, y compris les femmes enceintes et les personnes atteintes de TB. Les faibles doses sont mieux tolérées.	En faveur de l'EFV400
Simplification	Une seule formulation générique disponible, mais des associations à dose fixe sont attendues pour début 2018 ; ajustement de la dose nécessaire en cas de traitement antituberculeux concomitant (deux prises quotidiennes).	Disponibilité d'associations génériques à dose fixe ; pas d'ajustement de la dose nécessaire.	En faveur de l'EFV400
Harmonisation	Choix à privilégier stratégiquement à long terme.	Ne peut pas être administré aux enfants.	En faveur du DTG
Coût	Moins coûteux que l'EFV600 mais fort potentiel pour une baisse ultérieure des prix : forte concurrence attendue entre génériques.	Moins coûteux que l'EFV600 ; faible potentiel pour une baisse ultérieure des prix.	En faveur du DTG

## Les versions génériques des nouveaux ARV seront moins coûteuses que les options actuellement privilégiées dans les pays à revenu faible ou intermédiaire

Les prix de lancement des associations génériques à dose fixe contenant du DTG et de l'EF400 devraient être inférieurs de 10-15 % aux prix actuels de l'association TDF + 3TC + EFV600 dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. La concurrence entre les génériques et l'augmentation des volumes d'achat devraient engendrer une baisse ultérieure des prix. Néanmoins, dans les pays à revenu intermédiaire de la tranche supérieure, les médicaments sont généralement

protégés par des brevets, et les formulations de DTG pourraient s'avérer trop coûteuses pour être rentables en tant que traitement de première intention, comparativement aux formulations génériques standard contenant de l'EF600. Dans ce cas, négocier directement les prix du DTG, encourager la concurrence avec d'autres fabricants d'inhibiteurs de l'intégrase ou rendre la licence de fabrication obligatoire peuvent constituer des stratégies pour abaisser les prix.

**Tableau 5 Exemples de scénarios et considérations pour la transition vers de nouveaux ARV de première intention**

Scénario possible dans les pays	Facteurs susceptibles d'influencer la rapidité du recours à de nouveaux ARV*	Mesures nécessaires au niveau national pour appuyer l'introduction de nouveaux ARV
<b>Transition rapide</b> vers un nouveau TAR de première intention à base de DTG	Pays dans lequel la résistance du VIH prétraitement aux INNTI est $\geq 10$ %	Existence d'une politique d'introduction du DTG dans le pays
	Disponibilité de DTG générique à bas prix sous forme d'association à dose fixe	Préparation du système de chaîne logistique pour la transition Enregistrement du DTG dans le pays
<b>Transition échelonnée</b> vers un TAR de première intention à base de DTG	Pays dans lequel la résistance du VIH prétraitement aux INNTI est $< 10$ %	Existence d'une politique d'introduction du DTG dans le pays
	Disponibilité limitée de DTG générique à bas prix sous forme d'association à dose fixe	Mauvaise préparation du système de chaîne logistique pour la transition
	Forte charge de TB associée au VIH nécessitant un traitement par la rifampicine	Enregistrement du DTG dans le pays
	Forte charge du VIH chez les femmes enceintes	
<b>Transition</b> vers un TAR de première intention à base de DTG <b>différable</b>	Pays dans lequel la résistance du VIH prétraitement aux INNTI est $< 10$ %	Absence de politique d'introduction du DTG dans le pays
	Pas de disponibilité de DTG générique à bas prix sous forme d'association à dose fixe	Pas de préparation du système de chaîne logistique pour la transition Pas d'enregistrement du DTG dans le pays
<b>Transition</b> vers un TAR de première intention à base d'EFV400 <b>envisageable</b>	Pays dans lequel la résistance du VIH prétraitement aux INNTI est $< 10$ %	Absence de politique d'introduction du DTG dans le pays
	Disponibilité de l'EFV400 générique à bas prix sous forme d'association à dose fixe	Préparation du système de chaîne logistique pour la transition
	Pas de disponibilité de DTG générique à bas prix sous forme d'association à dose fixe	Enregistrement de l'EFV400 sous forme d'association à dose fixe dans le pays Pas d'enregistrement du DTG dans le pays
<b>Transition</b> vers un TAR de première intention à base d'EFV400 <b>reconsidéré</b>	Pays dans lequel la résistance du VIH prétraitement aux INNTI est $\geq 10$ %	Absence de politique d'introduction du DTG dans le pays

\* Il convient de considérer également d'autres facteurs programmatiques comme la préparation des patients et des cliniciens à accepter les nouveaux médicaments, les taux de suppression de la charge virale parmi les patients sous TAR, la capacité à suivre la toxicité des médicaments et à superviser et suivre la qualité du programme.

## Les pays ont-ils déjà amorcé la transition vers de nouveaux ARV ? Quelles approches ont-ils adoptées ?

Ce processus de transition a déjà commencé, et plus de 20 pays ont inclus le DTG comme option thérapeutique de première intention dans leurs lignes directrices nationales. L'approche adoptée par certains pays a consisté à amorcer la transition chez les personnes qui démarrent un TAR de première intention et/ou chez celles qui reçoivent déjà un TAR mais qui présentent une intolérance ou une contre-indication aux INNTI. Le Botswana et le Brésil proposent du DTG à l'échelle nationale, et le Kenya, le Nigéria et l'Ouganda lancent des programmes pilote pour une introduction échelonnée. Tous les pays ne seront pas en mesure d'opérer simultanément cette transition vers les nouveaux ARV.

## Comment l'OMS peut-elle aider les pays à réaliser la transition vers de nouveaux ARV ?

L'OMS fournit un support technique pour aider les pays à opérer une transition sans danger :

- en évaluant les données d'efficacité et d'innocuité issue des études cliniques portant sur les nouveaux ARV ;
- en fournissant des conseils et des outils pour suivre les manifestations indésirables et la pharmacorésistance du VIH ;
- en fournissant des conseils sur la manière d'échelonner l'introduction de nouveaux ARV ;
- en partageant les expériences des pays.

**Tableau 6 Protocoles utilisés pour la transition vers le DTG dans cinq pays précurseurs**

Pays	Critères d'éligibilité pour le DTG					Grossesse survenant pendant le traitement par DTG	TB survenant pendant le traitement par DTG	Utilisation de la charge virale pour la substitution par le DTG	Suivi des femmes enceintes et de leurs fœtus exposés au DTG jusqu'à l'accouchement	Définition standard du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
	Naïf de TAR	Intolérance aux INNTI	Exposition aux INNTI ou contre-indication	Femmes enceintes	TB associée au VIH					
Botswana	✓	✓	✗	✓	✓	Continuer le DTG	Continuer le DTG (doubler la dose)	✗	✓	✗
Brésil	✓	✓	✗	✗	✗	Passer au RAL	Passer au RAL	✗	✓	✓
Kenya	✗	✓	✗	✗	✗	Passer à l'EFV	Continuer le DTG (doubler la dose)	✓	✓	✗
Nigéria	✗	✓	✓	✗	✗	Passer à l'EFV ou à l'ATV/r	Passer à l'EFV ou au LPV/r	✓	✓	✓
Ouganda	✓	✓	✗	✗	✓	Passer à l'EFV ou à l'ATV/r	Continuer le DTG (doubler la dose)	✓	✓	✓

\* Suivi supplémentaire des bébés exposés au DTG après la naissance.

ATV/r = atazanavir/ritonavir ; DTG = dolutégravir ; EFV = éfavirenz ; LPV/r = lopinavir/ritonavir ; RAL = raltegravir

### Pour plus d'informations :

Organisation mondiale de la Santé  
Département de lutte contre le VIH/sida  
20, Avenue Appia  
CH-1211 Genève 27  
SUISSE

Courriel : [hiv-aids@who.int](mailto:hiv-aids@who.int)  
[www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv)  
WHO/HIV/2017.20  
© Organisation mondiale de la Santé 2017.  
Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO



NOTE D'ORIENTATION

TRAITEMENT DU VIH