



Par Sharon Walmsley, M.D.

Professeure agrégée de médecine  
Université de Toronto  
Directrice adjointe  
Clinique de l'immunodéficience  
Toronto Hospital  
Réseau universitaire de santé

## L'avenir de la thérapie anti-VIH de première ligne : serons-nous en mesure de développer des traitements sans nucléosides (INTI) ? Est-ce nécessaire ?

Traditionnellement, le traitement antirétroviral (ARV) comprend deux médicaments de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) conjointement à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou à un inhibiteur de la protéase (IP). Les effets toxiques associés à l'utilisation des INTI ont donné un appui à l'idée d'éliminer les INTI dans certaines circonstances thérapeutiques. Le présent numéro de *VIH - Actualités médicales* examine principalement le rôle potentiel des traitements sans nucléosides chez les sujets n'ayant jamais reçu d'ARV. Cette revue porte sur les arguments en faveur et ceux en défaveur de ce type d'approche, ainsi que sur les résultats d'études antérieures utilisant ces stratégies. En outre, elle inclut des hypothèses sur l'avenir et le rôle potentiel des nouveaux ARV pour ce type de stratégie.

L'utilisation d'un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) a révolutionné la prise en charge des personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Grâce à l'utilisation d'un traitement d'association efficace conférant un contrôle optimal de la réplication virale et préservant le système immunitaire, l'infection par le VIH est maintenant considérée comme une maladie chronique et traitable et l'espérance de vie des personnes qui en sont atteintes approche celle de la population non infectée<sup>1,2</sup>. Avec l'amélioration des traitements et la reconnaissance des avantages offerts par une numération élevée des cellules CD (classe de différenciation) 4, les lignes directrices thérapeutiques recommandent désormais l'usage d'ARV de façon plus précoce chez les sujets infectés par le VIH<sup>3,4</sup>. Ainsi, il est possible qu'une personne vivant avec le VIH soit sous traitement pendant des décennies et il est donc de plus en plus nécessaire de tenir compte de l'innocuité et de la tolérabilité des divers médicaments choisis.

Traditionnellement, le traitement ARV initial comprenait deux médicaments de la classe des INTI conjointement à un INNTI ou à un IP, potentialisé en général par le ritonavir à une faible dose<sup>3,4</sup>. Lorsque l'on compare au hasard ces stratégies, un traitement est généralement non inférieur à l'autre, la suppression de la réplication virale étant sous la barre des 50 copies/mL chez 65 à 90 % des patients après 48 semaines<sup>5</sup>. L'arrêt du traitement n'est habituellement pas dû à un échec virologique, mais a généralement pour cause les effets secondaires qui y sont associés<sup>6</sup>. Bien qu'un troisième médicament puisse contribuer à la survenue d'un événement indésirable, dans de nombreux cas, l'arrêt est dû à l'INTI (tableau 1). À l'appui de cette observation, une publication récente démontrait que la durabilité des traitements à base d'éfavirenz dépendait principalement du traitement de fond par deux INTI et de sa tolérabilité<sup>7</sup>.

### Pourquoi l'exclusion des INTI serait souhaitable ?

Au fil des ans, on a acquis une quantité considérable de connaissances sur les effets toxiques des INTI, et l'on a désormais une meilleure compréhension mécanistique de leur cause. Parmi ces effets, on compte l'anémie et la myosite associées à la zidovudine (AZT), la neuropathie périphérique associée à la didanosine (ddI) et à la stavudine (d4T), l'acidose lactique due à la d4T, en particulier lorsqu'elle est utilisée en association avec la ddI, et les conséquences esthétiques dévastatrices de la lipotrophie attribuable à l'AZT, à la d4T et à la ddI. Ces événements indésirables résultent principalement de la toxicité mitochondriale induite par ces médicaments. *In vitro*, les INTI ont montré qu'ils entravent la fonction de la polymérase gamma de l'ADN mitochondrial, réduisent la transcription de l'ARN mitochondrial et ont un impact sur la phosphorylation oxydative<sup>8-10</sup>. Le rôle des INTI dans ces effets toxiques a été démontré dans de nombreuses études cliniques prospectives comparant ces médicaments<sup>11-13</sup>.

Les nouveaux INTI (abacavir et ténofovir) sont moins susceptibles d'altérer la fonction mitochondriale *in vitro*. Sur le plan clinique, il a été démontré que leur utilisation entraîne une lipotrophie moindre et qu'ils pouvaient même inverser les changements occasionnés par la lipotrophie chez certaines populations<sup>14,15</sup>. Cependant, ils ont d'autres effets toxiques uniques. Par exemple, l'abacavir est associé à des réactions d'hypersensibilité (éruptions cutanées, hypotension et symptômes pseudo-grippaux) chez environ 6 à 8 % des patients (le taux varie avec la race). Bien que cette réaction puisse être sévère et même mortelle, elle peut être en grande partie évitée par la détection de l'allèle HLA-B\*5701 (antigène leucocytaire humain

*Le Centre de formation médicale continue, Faculté de médecine, Université McGill, reconnaît que cette série éducative est conforme aux normes d'éducation médicale supérieure établies par le Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada en vue du maintien de l'accréditation.*

*Les opinions exprimées dans cette publication ne sont pas nécessairement celles de l'Université McGill, du commanditaire de ce document éducatif, ou de l'éditeur, mais sont celles des auteurs qui se fondent sur les écrits scientifiques actuels. On a demandé aux auteurs de divulguer tout conflit d'intérêt potentiel avec le contenu de cette publication. Cette série est rendue possible grâce au soutien financier de Pfizer HIV Canada.*

Disponible sur Internet.  
Veuillez visiter  
[vihactualitesmedicales.ca](http://vihactualitesmedicales.ca)  
pour télécharger des  
diapositives à but éducatif  
sur ce sujet.



Un programme d'Éducation  
Médicale Continue de  
l'Université McGill  
Faculté de Médecine

<http://cme.med.mcgill.ca>

Mark A. Wainberg, Ph.D.,  
Rédacteur

Directeur de la Recherche  
Centre SIDA de  
l'Université McGill  
Montréal, Québec

**Tableau 1 : Les arguments pour et contre l'utilisation des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)**

Pour	Contre
Longue expérience	Arrêt du traitement en raison des effets secondaires dus aux effets des INTI sur les fonctions mitochondriales
Barrière importante à la résistance	
L'AZT prévient la transmission de la mère à l'enfant	
Pénètrent le SNC et protègent les fonctions neurocognitives	
Les échecs thérapeutiques sont plus nombreux lorsque ces médicaments sont exclus	– anémie, myosite (AZT) – neuropathie périphérique (d4T et ddl) – lactic acidosis (d4T) – lipoatrophie (AZT, d4T et ddl)
3TC – toxicité minimale à court et à long terme	<b>Nouveaux agents</b> – réaction d'hypersensibilité (ABC) – toxicité rénale (TDF) – faible barrière à la résistance (3TC)

SNC = système nerveux central; AZT= zidovudine; d4T = stavudine  
ddl = didanosine; ABC = abacavir; TDF = ténofovir; 3TC = lamivudine

B) du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I en excluant si possible le médicament chez les personnes possédant ce marqueur génétique<sup>16</sup>. L'analyse récente d'une base de données a soulevé la possibilité d'une association entre l'utilisation de l'abacavir et les maladies cardiovasculaires. Bien que l'on ne sache pas précisément s'il existe une relation causale et dans ce cas, quel est le mécanisme, cette observation, en particulier pour les sujets ayant d'autres facteurs de risque cardiaques, a créé une hésitation quant à son utilisation<sup>17</sup>. Le ténofovir a été associé à une toxicité rénale, principalement un syndrome de type Fanconi, caractérisé par un trouble de la réabsorption tubulaire rénale du phosphate et d'autres minéraux. Lors d'un suivi prospectif dans des études cliniques, on a noté une faible incidence dans des populations infectées par le VIH par ailleurs en bonne santé. Des enquêtes cliniques ont permis de constater une prévalence accrue, en particulier dans des populations exposées à d'autres facteurs de risque sous-jacents d'insuffisance rénale (p. ex. hypertension et diabète) ou utilisant en concomitance d'autres médicaments néphrotoxiques incluant des anti-inflammatoires non stéroïdiens<sup>18</sup>. Étant donné que la population infectée par le VIH vieillit et que ces médicaments sont utilisés pendant de plus longues périodes, il serait judicieux de déterminer les implications à long terme pour la santé rénale qui n'ont pas été clairement établies et font l'objet de débats. L'unique médicament de la classe des INTI ayant une toxicité minimale à court et à long terme est la lamivudine, qui a l'avantage supplémentaire d'être active contre l'hépatite B pour ceux qui sont atteints d'une coinfection, mais son usage est limité par sa faible barrière à la résistance (mutation en une seule étape). Par conséquent, la lamivudine doit être utilisée dans une association médicamenteuse efficace.

### Pourquoi l'usage des INTI serait souhaitable

Les INTI ont été inclus dès le départ dans les schémas thérapeutiques, étant donné qu'ils ont été les premiers ARV développés. Par conséquent, nous avons une longue expérience de l'usage de ces médicaments. Étant donné qu'ils ciblent une enzyme virale spécifique, la transcriptase inverse, on prévoyait que leur toxicité pour l'hôte serait minimale. Les INTI ont une activité antivirale puissante, entraînant une suppression de la réplication virale de 1 à 2 log

copies/mL et nombre de ces médicaments (p. ex. l'AZT et la d4T) fournissent une barrière importante au développement d'une résistance. L'AZT s'est avéré efficace dans la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant<sup>19</sup>. En outre, étant donné que nombre de ces médicaments pénètrent également dans le système nerveux central (SNC), qui est un site sanctuaire pour la réplication du VIH, ils peuvent offrir le bénéfice supplémentaire d'une protection contre la démence et le déclin neurocognitif liés au VIH<sup>20</sup>.

### Peut-on se passer des INTI ? Quelles sont les données ?

Les études les plus anciennes qui ont essayé d'éviter l'usage des INTI dans les traitements d'association initiaux, ou de les arrêter après une période d'induction par une trithérapie, ont mené à un échec, très probablement parce que les médicaments restants n'ont pas fourni une barrière importante à la résistance. Dans les études initiales sur l'indinavir, l'arrêt du INTI après avoir obtenu la suppression de la charge virale a rapidement entraîné un échec viral<sup>21</sup>. Dans l'étude DuPont/Merck Pharmaceutical (DMP) 006<sup>22</sup>, l'association indinavir/éfavirenz était inférieure à l'un ou l'autre des médicaments associé à l'AZT et à la lamivudine. Le retrait des analogues de la thymidine chez les patients lipoatrophiques sous traitement sans IP a entraîné une amélioration de la fonte graisseuse, mais a altéré le contrôle antiviral<sup>23,24</sup>, alors que le passage d'un analogue de la thymidine à un analogue non thymidinique a amélioré de la même façon la lipoatrophie sans compromettre le contrôle viral global<sup>14,15</sup>. À cette époque, bien que le concept de traitements sans INTI ait été intéressant, il ne fut pratiquement pas appliqué dans la pratique clinique.

Grâce aux améliorations faites au niveau du troisième médicament, cette stratégie a à nouveau suscité un certain intérêt. Dans une étude d'une durée de 5 ans sur le saquinavir potentialisé par le ritonavir<sup>25</sup>, chez 20 % des patients, il a été nécessaire d'intensifier le traitement par un INTI afin de réduire l'ARN du VIH à <200 copies/mL. Cette intensification du traitement était associée à un risque accru d'anomalies morphologiques (p. ex. élévation des enzymes hépatiques). Dans l'étude BIKS (*Bithérapie Kaletra-Sustiva*) ouverte<sup>26</sup>, 21 patients ayant déjà été traités et 65 patients n'ayant jamais reçu d'ARV ont été traités par l'association lopinavir/ritonavir conjointement à l'éfavirenz ; 69 % de ces patients ont obtenu une suppression de la charge virale (CV) sous le seuil des 50 copies/mL à la 48<sup>e</sup> semaine. Les auteurs d'une autre étude sur des traitements sans INTI ont évalué l'éfavirenz et l'atazanavir/ritonavir à raison de 2 doses différentes d'atazanavir, et ont rapporté une suppression de la CV sous le seuil des 50 copies/mL à la 48<sup>e</sup> semaine chez 61 à 63 % des patients<sup>27</sup>. Bien que ces taux de réponse soient encourageants, ils sont plus bas que le taux de réponse attendu de 70 à 90 % dans les études cliniques sur des traitements à base d'INNTI ou d'IP/ritonavir (r) contenant un INTI.

Hippocampe-ANRS 121<sup>28</sup> était une étude multicentrique ouverte avec répartition aléatoire menée auprès de 117 patients qui n'avaient jamais été traités par un ARV, dans laquelle les patients ont reçu un traitement sans INTI comprenant un INNTI plus un IP potentialisé ou 2 INTI avec un IP/r ou un INNTI. La proportion de patients ayant continué le traitement qui leur avait été assigné avec une charge virale <50 copies/mL à la 24<sup>e</sup> (48<sup>e</sup>) semaine était de 60 % (67 %) pour le traitement sans INTI comparativement à 82,5 % (83 %) pour le traitement contenant un INTI.

Récemment, la *AIDS Clinical Trials Group Study 5142*<sup>29</sup> a réparti au hasard des sujets n'ayant jamais reçu un traitement par un ARV pour recevoir 2 INTI (choisis par le chercheur) conjointement à l'éfavirenz ou au lopinavir (LPV)/r ou un traitement sans INTI comprenant l'éfavirenz et le LPV/r seuls. À la 96<sup>e</sup> semaine, dans cette

comparaison directe randomisée, la proportion de patients ayant une charge virale < 50 copies/mL était de 83 %, de 77 % et de 89 % pour les groupes sans INTI, sans INNTI et sans IP respectivement. On a noté une toxicité accrue dans le groupe sans INTI avec un taux plus élevé d'anomalies lipidiques, mais on n'a observé aucune amélioration de la lipotrophie comparativement aux groupes qui avaient reçu un INTI.

Ultérieurement, un certain nombre d'études cliniques ont évalué la monothérapie avec le LPV/r, incluant des études qui :

- ont fait passer les patients dont la charge virale avait été supprimée par un ARV à une monothérapie par le LPV/r en arrêtant l'INTI
- ont initié un traitement par 2 INTI plus le LPV/r, puis ont réparti au hasard les patients à un groupe continuant ou ne continuant pas le traitement par l'INTI après avoir obtenu la suppression de la charge virale<sup>31,32</sup>
- ont initié une monothérapie par le LPV/r sans INTI chez les sujets qui n'ont jamais reçu d'ARV<sup>33</sup>.

Ces études indiquent systématiquement la contribution des INTI à la lipotrophie et aux anomalies lipidiques observées avec le traitement combiné HAART. Dans ces études, les taux de contrôle viral étaient satisfaisants et fréquemment, ils n'étaient pas statistiquement inférieurs à ceux obtenus avec les traitements sans INTI<sup>33</sup>. Cependant, quel que soit le plan de l'étude, un plus grand nombre de patients recevant une monothérapie par le LPV/r avait un faible taux de virémie comparativement à ceux qui avaient continué l'INTI, et l'on craint donc le développement d'une résistance et une activité antivirale de plus courte durée. Il n'en reste pas moins que la stratégie qui consistait à initier une monothérapie par le LPV/r lorsqu'une suppression de la charge virale au dessous du seuil des 50 copies/mL à la 48<sup>e</sup> semaine n'avait été obtenue que chez 67 % des patients du groupe recevant la monothérapie comparativement à 75 % des patients du groupe recevant 2 INTI plus le LPV/r est fort préoccupante. Actuellement, les lignes directrices ne recommandent pas une monothérapie par le LPV/r comme traitement antirétroviral initial<sup>3,4</sup>.

Sur la base des données recueillies jusqu'à présent, on ne peut pas recommander l'utilisation de traitements sans INTI. Aucune étude randomisée et contrôlée n'a démontré que les traitements sans INTI sont aussi efficaces que les traitements comprenant des INTI chez des sujets n'ayant jamais reçu d'ARV. De toute évidence, pour chaque cas, les risques associés à la continuation ou à l'arrêt de l'INTI, sur la base de la toxicité du médicament, doivent être soupesés.

### **Aura-t-on recours à des traitements sans INTI dans le futur ?**

De nouveaux ARV et de nouvelles classes de médicaments anti-VIH sont en cours de développement. Bien que ces médicaments aient été initialement évalués chez des sujets présentant une multi-résistance aux médicaments, nombre d'entre eux ont été évalués dans des études cliniques menées auprès de patients n'ayant jamais reçu de traitement. Ces médicaments pourraient être commercialisés comme traitements de première ligne, bien qu'ils ne soient pas encore approuvés pour cette indication. Ils incluent des IP/r de deuxième génération (tels que le tipranavir/r et le darunavir/r)<sup>34</sup>, des INNTI de deuxième génération (étravirine, rilpivirine)<sup>35</sup>, des inhibiteurs du récepteur chimiokine CCR5 (maraviroc, vicriviroc)<sup>36</sup> et les inhibiteurs de l'intégrase (raltégravir, elvitégravir)<sup>37,38</sup>. Généralement, ces nouveaux médicaments ont été associés à 2 INTI et comparés à un traitement par un INNTI ou un IP/r avec les deux mêmes nucléosides. Dans l'étude *Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Zidovudine/Lamivudine Versus Efavirenz in Combination With*

*Zidovudine/Lamivudine (MERIT)*<sup>36</sup>, on n'a pas constaté que le maraviroc était non inférieur à l'efavirenz (CV < 50 mL à la 48<sup>e</sup> semaine) lorsqu'il était utilisé avec le combivir dans ce contexte. Cependant, lors d'une nouvelle analyse utilisant un nouveau test Trofile<sup>MC</sup>, les deux stratégies ont donné les mêmes résultats. Il est probable que les sujets qui n'ont pas répondu au traitement étaient infectés par un virus à tropisme mixte ou double avant l'initiation du traitement, qui ne pouvait pas être détecté par le test Trofile utilisé à cette époque. Dans deux études distinctes, le raltégravir combiné à l'emtricitabine et au ténofovir ont été non inférieurs à l'efavirenz avec le même traitement de fond par un INTI<sup>37</sup>. Dans une étude de phases II/III, la rilpivirine s'est avérée non inférieure à l'efavirenz lorsqu'elle était combinée à 2 INTI, le plus souvent l'AZT ou la d4T plus la lamivudine<sup>35</sup>.

Les lignes directrices recommandent l'initiation d'un traitement par un ARV comprenant au moins 3 médicaments, et au moins deux classes différentes de médicaments. Le développement de nouveaux médicaments a soulevé la possibilité d'initier un ARV en l'absence d'un INTI. Ce n'est probablement pas le nombre absolu de médicaments qui est important, mais plutôt l'association doit être suffisamment puissante pour supprimer la réplication virale de façon optimale et fournir une barrière suffisante au développement d'une résistance.

Les associations possibles pourraient inclure le maraviroc ou le raltégravir associés à un IP/r ou à un INNTI de deuxième génération. On ne sait pas actuellement si l'inhibiteur de CCR5 ou l'inhibiteur de l'intégrase fournit une barrière aussi importante à la résistance que 2 INTI, et la prudence est donc de mise. Dans les études réalisées jusqu'à présent sur ces deux médicaments, dans la plupart des cas, les échecs avec le raltégravir étaient dus à la résistance du virus à ce médicament, alors que les échecs avec le maraviroc étaient dus principalement à l'émergence de virus à tropisme mixte/double. On pense que ces derniers étaient présents initialement et n'ont pas été détectés, même par les tout derniers tests Trofile. Pour assurer la suppression adéquate d'un petit nombre de virus à tropisme mixte ou double, il sera important que le reste des médicaments inclus dans l'association soient suffisamment puissants pour supprimer cette partie de la population virale. Cela n'était de toute évidence pas le cas avec le combivir dans l'étude MERIT. Sur la base des études sur la monothérapie par un IP/r décrites ci-dessus, il est probable qu'un IP/r et en particulier des médicaments de deuxième génération associés avec l'un quelconque de ces nouveaux médicaments – le maraviroc, le raltégravir ou l'étravirine – seraient efficaces. Cependant, avant d'opter pour ces associations, des études cliniques doivent être effectuées, y compris les études pharmacocinétiques appropriées assurant un traitement adéquat pour supprimer la réplication virale, et sans l'introduction de toxicité supplémentaire ou imprévue.

### **Doit-on utiliser des INTI chez les sujets n'ayant jamais reçu d'ARV ?**

La question est de savoir si cette stratégie offre un avantage. De toute évidence, elle évite la toxicité associée aux INTI. Cependant, actuellement, le traitement de fond par deux INTI le plus utilisé est l'emtricitabine conjointement au ténofovir. Jusqu'à présent, la toxicité a été minime chez les sujets n'ayant jamais reçu d'ARV et la lipotrophie ne semble pas susciter des préoccupations<sup>18</sup>. La toxicité rénale et la toxicité osseuse sont toutes deux minimales chez ceux ne présentant pas d'autres facteurs de risque, mais on ne sait toujours pas après de nombreuses années d'utilisation si ces toxicités ou d'autres toxicités deviendront des problèmes importants. Étant donné les préparations actuelles, les traitements sans INTI auront probablement une posologie biquotidienne. Ce n'est cependant pas

la norme actuelle chez les sujets n'ayant jamais reçu d'ARV et cela pourrait compromettre l'observance thérapeutique, mais de nouvelles formulations permettraient de surmonter ce problème. Cependant, les nouveaux médicaments sont plus coûteux. Par conséquent, avant de remplacer les normes de traitement actuelles, il faudra démontrer que les nouveaux médicaments offrent des avantages évidents en termes d'efficacité et de durabilité de leur action. Jusqu'à présent, il semble que les inhibiteurs du CCR5 et les inhibiteurs de l'intégrase ont un profil lipidique favorable<sup>36-38</sup>, ce qui pourrait être important étant donné que la population infectée par le VIH vieillit et que les risques cardiovasculaires augmentent. Enfin, on doit prendre en considération les effets néfastes potentiels que pourraient entraîner l'exclusion des INTI ; par exemple, la possibilité d'une dysfonction neurocognitive accrue, qui pourrait entraîner des problèmes plus importants.

Les traitements anti-VIH continuent à évoluer. Bien que l'on ait montré dans le passé un intérêt considérable à développer des stratégies de traitement sans INTI, celles-ci jouent peut-être un rôle moins important actuellement. Il reste à évaluer de façon plus approfondie si ces nouveaux médicaments peuvent remplacer les INTI comme traitements de première ligne.

#### Références :

- Hogg R, Lima A, Sterne JA, et coll. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: A collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372(9635):293-299.
- Lewden C, Chêne G, Morlat P, et coll. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm<sup>3</sup> on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(1):72-77.
- Hammer SM, Eron JJ, Reiss P, Schooley RT, et coll. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2008;300(5):555-570.
- United States Department of Health and Human Services (DHHS). *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents*; 29 janvier 2008. Newest guidelines (3 novembre 2009) Disponible à : <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?GuidelineID=7>. Accessed May 1, 2009.
- Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, et coll. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *AIDS*. 2006;20(16):2051-2064.
- Mocroft A, Youle M, Moore A, et coll. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS*. 2001;15(2):185-194.
- Annan NA, Nelson M, Mandalia S, Bower M, Gazzard BG, Stebbing J. The nucleoside backbone affects durability of efavirenz – or nevirapine – based highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-naïve individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; Apr 6; Epub ahead of print.
- Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related-lipodystrophy. *Lancet*. 1999;354(9184):1112-1115.
- Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with Tenofovir: Comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(3):716-723.
- Mallon PW, Unemori P, Sedwell R, et coll. In vivo, nucleoside reverse-transcriptase inhibitors alter expression of both mitochondrial and lipid metabolism genes in the absence of depletion of mitochondrial DNA. *J Infect Dis*. 2005;191(10):1686-1696.
- Dubé MP, Parker RA, Tebas P, et coll. Glucose metabolism, lipid disorders, and body fat changes in antiretroviral-naïve subjects randomized to nelfinavir or efavirenz plus dual nucleosides. *AIDS*. 2005;19(16):1807-1818.
- Podzamczak D, Ferrer E, Sanchez P, et coll. Less lipodystrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96 weeks results of randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(2):139-147.
- Moyle G, Savin CA, Cartledge J, et coll. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS*. 2006;20(16):2043-2050.
- McCormsey GA, Ward DJ, Hesselthaler SM, et coll. Improvement in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *Clin Infect Dis*. 2004;38(2):263-270.
- Martin A, Smith DE, Carr A et coll. Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS*. 2004;18(7):1029-1036.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, et coll. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358(6):568-579.
- Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, et coll; DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1723-1735.
- Szczeczek LA. Renal dysfunction and tenofovir toxicity in HIV-infected patients. *Top HIV Med*. 2008;16(4):122-126.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et coll. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(18):1173-1180.
- Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et coll. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*. 2008;65(1):65-70.
- Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et coll. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1997;337(11):734-739.
- Tashima K, Staszewski S, Nelson M, et coll. Efficacy and tolerability of long-term efavirenz plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors for HIV-1 infection. *AIDS*. 2008;22(2):275-279.
- Smith DE, Carr A, Law M, et coll. Thymidine analogue withdrawal for lipodystrophic patients on protease-inhibitor therapy improves lipodystrophy but compromises antiviral control: the PILLR extension study. *AIDS*. 2002;16(18):2489-2491.
- Valantin MA, Lanoy E, Bentata M, et coll. Recovery of fat following a switch to nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing therapy in patients with lipodystrophy: Results from the 96 week ANRS 108 NoNuke trial. *HIV Med*. 2008;9(8):625-635.
- Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et coll. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS*. 1999;13(2):213-224.
- Allavena C, Ferre V, Brunet-Francois C, et coll. Efficacy and tolerability of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing combination of lopinavir/ritonavir and efavirenz in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39(3):300-306.
- Ward D, Bush L, Thiry A, et coll. Atazanavir/Ritonavir (ATV/r) and efavirenz (EFV) NRTI-sparing regimens in treatment-naïve adults: BMS – 121 study. Paper presented at: 46<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 27-30, 2006; San Francisco, CA. Abstract H-1057.
- Duvivier C, Ghosn J, Assoumou L, et coll. Initial therapy with nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens is more effective than with regimens that spare them with no difference in short-term fat distribution: Hippocampe-ANRS 121 Trial. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(4):797-808.
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et coll. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2095-2106.
- Arribas JR, Delago R, Arranz A, et coll. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; Apr 4; Epub Ahead of Print.
- Pulido F, Arribas JR, Delgado R, et coll. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*. 2008;22(2):F1-F9.
- Cameron DW, Da Silva BA, Arribas JR, et coll. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. *J Infect Dis*. 2008;198(2):234-240.
- Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, et coll. Lopinavir/Ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22(3):385-393.
- Mills A, Nelson M, Jayaweera D, et coll. ARTEMIS: Efficacy and safety of darunavir/ritonavir (DRV/r) 800/100 mg once-daily vs lopinavir/ritonavir (LPV/r) in treatment-naïve, HIV-1-infected patients at 96 Wks. Paper presented at: 48<sup>th</sup> International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2008); October 25-28, 2008; Washington, DC. Abstract H-1250C.
- Santoscoy M, Cahn P, Gonzalez C, et coll. TMC278 (rilpivirine), a next-generation NNRTI, demonstrates long-term efficacy and tolerability in ARV-naïve patients: 96-week results of study C204. Paper presented at: 17<sup>th</sup> International AIDS Conference; August 3-8, 2008; Mexico City, Mexico. Abstract TUAB0103.
- Saag M, Heera J, Goodrich J, et coll. Reanalysis of the MERIT study with the enhanced Trole assay. Paper presented at: 48<sup>th</sup> International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); October 25-28, 2008; Washington, DC. Abstract H-1232a.
- Lennox J, DeJesus E, Lazzarin A, et coll. Subgroup analyses from STARTMRK, a Phase III study of raltegravir-based vs efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve HIV-infected patients. Paper presented at: 16<sup>th</sup> Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 8-11, 2009; Montreal, Canada. Abstract #573.
- Markowitz M, Nguyen B-Y, Gotuzzo E et coll. Rapid onset and durable antiretroviral effect of raltegravir (MK-0518), a novel HIV-1 integrase inhibitor, as part of combination ART in treatment HIV-1 infected patients: 48-week data. Paper presented at: 4<sup>th</sup> International AIDS Society (IAS) Conference; July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract TUAB104.

*Le Dr Walmsley déclare qu'elle a participé au conseil consultatif de Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Gilead, Merck Frosst, Roche, Abbott, Tibotec, Boehringer Ingelheim et Pfizer et a fait des présentations à des conférences pour ces compagnies pharmaceutiques.*

Cette publication de *VIH Actualités médicales* a été rendue possible grâce au soutien financier de

**Pfizer HIV Canada**