



109. Optimisation du traitement antirétroviral en cas de succès virologique

Le but de l'optimisation thérapeutique est d'améliorer la qualité de vie, favoriser l'observance sur le long terme et ainsi prévenir la survenue d'un échec virologique.

L'optimisation recouvre les notions de réduction du nombre de prises et/ou du nombre total de comprimés quotidiens, la correction d'effets indésirables en rapport avec l'un des ARV ou encore la gestion du risque d'interactions médicamenteuses.

Changement d'INTI

Les INTI de première génération exposent à une plus grande toxicité, notamment mitochondriale (lipodystrophie, stéatose hépatique). Il convient de les remplacer par des INTI plus récents, par ailleurs disponibles en associations fixes en un seul comprimé (*ténofovir/emtricitabine* ou *abacavir/lamivudine*).

Changement du 3^e agent

• Changement d'IP/r

Lorsque le 3^e agent est un IP/r, il peut être modifié en cas d'intolérance ou en prévention de la toxicité à long terme.

Le *darunavir/r* et l'*atazanavir/r* ont par rapport aux IP/r plus anciens une meilleure tolérance digestive et une plus grande simplicité de prise (1 par jour, moindre nombre de comprimés, moindre dose de *ritonavir*).

L'utilisation d'*atazanavir* sans *ritonavir* peut aussi être envisagée, à la dose de 400 mg/jour. L'objectif est d'améliorer la tolérance du traitement par le retrait du *ritonavir*, responsable d'hyperbilirubinémie, d'hyperlipémie et de troubles digestifs.

• Remplacement de l'IP/r par un INNTI

Ces stratégies ont l'avantage de simplifier le traitement, notamment en termes de nombre de comprimés, d'améliorer la tolérance digestive, lipidique et cardio-vasculaire (sur le long terme pour la *névirapine*). Il est indispensable de vérifier que les INTI qui seront associés à l'INNTI restent

totalemment actifs (recherche de réplication virale sous INNTI et analyse de génotype de résistance disponible).

- **Remplacement de l'IP/r par raltégravir**

Cette substitution permet de simplifier le traitement, d'améliorer la tolérance lipidique mais nécessite deux prises par jour et impose de s'assurer de l'absence de mutations de résistance aux INTI pris par le patient, en raison du risque d'échec virologique observé lorsque les ARV associés ne sont pas pleinement actifs.

- **Interruption du traitement ARV**

Elle est déconseillée dans le cas d'un traitement ARV efficace car elle expose à un rebond de réplication virale, à une baisse significative des CD4 ainsi qu'à un risque de transmission sexuelle du VIH.

Lors d'une intervention chirurgicale et devant l'impossibilité de prendre les médicaments par voie orale pendant quelques jours, l'ensemble des ARV doit être interrompu de manière simultanée; ils seront repris en même temps dès que possible.

Avec les INTI de 2^e génération (*ténofovir*, *emtracitabine*, *lamivudine* et *abacavir*), qui ont des demi-vies intracellulaires comparables à celles des INNTI, il n'est plus nécessaire de faire un arrêt en deux temps.

Prise en charge des situations d'échec virologique

Définitions

- **La non-réponse au traitement**

Elle se définit comme une réduction de la charge virale de moins de 2 log un mois après l'instauration du 1^{er} traitement, ou de moins de 1 log un mois après l'introduction d'un traitement d'efficacité suboptimale prescrit en situation d'échec virologique avec multirésistance.

- **L'échec initial**

Il se définit comme la persistance d'une charge virale détectable > 200 copies/mL, 6 mois après l'instauration de traitement, et > 50 copies/mL, 12 mois après cette instauration.

- **Le rebond virologique**

Il se définit comme une remontée de la charge virale > 50 copies/mL après une période de succès virologique, confirmé par deux prélèvements consécutifs.

Évaluation d'un échec virologique

Devant toute situation d'échec virologique, il convient :

- de confirmer cette situation : une charge virale détectable doit être contrôlée rapidement ; l'échec doit être confirmé par une 2^e mesure ;
- de mesurer les CD4, en vérifier le nadir, évaluer l'état clinique du patient ;
- d'évaluer l'observance et les facteurs associés à une moins bonne observance : effets indésirables des médicaments, troubles neurocognitifs, addictions, précarité sociale...
- de réaliser une évaluation pharmacologique : adéquation des doses d'ARV, respect des horaires de prises, notamment vis-à-vis des repas, recherche d'interactions médicamenteuses, dosages des concentrations plasmatiques des ARV ;
- d'analyser les échecs précédents : tolérance et échecs virologiques des traitements antérieurs. En cas d'antécédent d'échec virologique sous un traitement comportant un INNTI, un INI ou *lamivudine/emtricitabine*, il faut considérer qu'il existe une résistance à ces ARV ;
- d'effectuer un bilan des résistances et de réaliser un test génotypique de résistance sur ARN VIH plasmatique, comportant toujours l'analyse des gènes de la transcriptase inverse et de la protéase et selon les cas l'analyse des gènes de l'intégrase ou de l'enveloppe dans la région gp41 en cas d'exposition respectivement aux INI ou aux IF.

Conduite à tenir en cas de répllication faible : charge virale < 200 copies/mL

En cas de persistance de la répllication virale, d'autant plus si celle-ci se rapproche du seuil de 200 copies/mL et si le patient reçoit un traitement par INNTI ou INI, une modification de traitement doit être envisagée pour prévenir la sélection de nouvelles mutations. Le choix se portera de préférence vers un traitement comportant un IP/r. Après un changement de traitement antirétroviral, un contrôle de la charge virale au bout d'un mois et de la tolérance du nouveau traitement est nécessaire.

Conduite à tenir en cas d'échec virologique avéré : charge virale > 200 copies/mL

Le nouveau traitement associera de préférence un IP/r, essentiellement *darunavir/r* en deux prises quotidiennes de 600 mg/jour, associé à deux autres ARV actifs à choisir parmi :

- l'*étravirine*, qui reste fréquemment efficace même en cas de résistance à l'*éfavirenz* et/ou la *névirapine*, alors qu'il existe une résistance croisée avec la *rilpivirine* ;
- le raltégravir ;
- le *maraviroc*, à condition qu'un test de tropisme réalisé au moment de l'échec ne retrouve pas de virus utilisant le corécepteur CXCR4 ;
- l'enfuvirtide ;
- un ou plusieurs INTI.