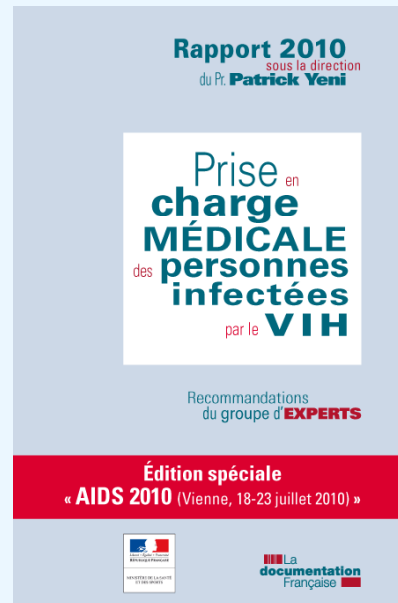


Prise en charge des situations d'échec virologique



GESTION DES SITUATIONS D'ÉCHEC VIROLOGIQUE (1/4)

L'objectif, quelle que soit la ligne de traitement, est d'obtenir et de maintenir une CV < 50 copies/ml (AIII)

- **Définitions de l'échec virologique**

- **Non-réponse au traitement :**

- \searrow de la CV < $2 \log_{10}$ copies/ml après 1 mois pour un 1^{er} traitement
- \searrow de la CV < $1 \log_{10}$ copies/ml après 1 mois pour un traitement non totalement optimal prescrit en situation d'échec virologique avec multirésistance

- **Échec initial :** persistance d'une CV détectable

(> 200 copies/ml confirmé à 6 mois et > 50 copies/ml confirmé à 12 mois après l'instauration du traitement)

Le délai pour une obtention d'une CV indétectable (< 50 copies/ml) est d'autant plus long que le niveau de la CV à l'initiation ou au changement de traitement est élevé

- **Rebond virologique :** \nearrow CV > 50 copies/ml après une période de succès virologique (confirmé sur 2 prélèvements consécutifs)

NOUVEAU

GESTION DES SITUATIONS D'ÉCHEC VIROLOGIQUE (2/4)

Conséquences de l'échec virologique

Risque d'accumulation de mutations, y compris dans les sanctuaires, d'enrichissement de la population virale en virus de tropisme non-R5, de détérioration immunologique et de progression clinique

Indications de changement de traitement

Si CV > 200 copies/ml (AIII)



NOUVEAU

Intervention thérapeutique rapide recommandée
Quel que soit le niveau de lymphocytes CD4 (BIII)

Si 50 < CV < 200 copies/ml



Pas de consensus actuel sur le moment optimal d'intervention thérapeutique

De nombreux experts ne modifient pas le traitement dans cette situation sous couvert d'une surveillance rapprochée (CII)

Éléments à prendre en compte avant toute décision de changement de traitement

- Niveau et évolution de la charge virale
- Nature du traitement en cours et historique antirétroviral
- Génotype de résistance

Évaluation en présence d'un échec virologique (1/2)

- **Évaluation de l'observance** (attention particulière : syndrome dépressif, alcoolisme, conditions sociales précaires, troubles des fonctions cognitives)
- **Recherche d'effets indésirables**, notamment troubles digestifs ou neurosensoriels, asthénie, modifications corporelles, ictère
- **Interrogatoire sur l'ensemble des médicaments pris par le patient, prescrits ou non** (recherche de possibles interactions médicamenteuses, en particulier les modificateurs du pH gastrique avec certains IP/r)
- **Vérifier les résultats du test génotypique préthérapeutique** pour s'assurer du caractère adéquat, sur le plan virologique, du traitement en cours.

GESTION DES SITUATIONS D'ÉCHEC VIROLOGIQUE (4/4)

Évaluation en présence d'un échec virologique (2/2)

- **Prise en compte des données de l'ensemble des génotypes de résistance**
- **Historique complet des antirétroviraux** (depuis le 1^{er} traitement, en repérant les intolérances graves)
- **Niveau de CD4** actuel, depuis l'initiation du dernier traitement et au nadir, ainsi que le statut clinique sur le plan de l'infection VIH et des co-morbidités
- **Dosage plasmatique des concentrations résiduelles d'INNTI, de raltégravir et/ou d'IP** (surtout si : défaut de puissance, d'observance, interaction médicamenteuse ou intolérance)
- **Identification des antirétroviraux actifs et des options de combinaison thérapeutique**

Deux éléments essentiels doivent être pris en compte : la mise en évidence d'une « explication » à l'échec virologique et les données du test de résistance génotypique actuel.

CONDUITE À TENIR SELON LA SITUATION D'ÉCHEC VIROLOGIQUE (1/6)

Cause favorisant l'échec virologique identifiée

Si une cause favorisant l'échec virologique est identifiée, celle-ci doit être corrigée, en tenant compte des résultats du test génotypique

- **Difficultés d'observance**

- Corriger les facteurs associés au défaut d'observance, lorsque cela est possible, proposer un travail d'éducation thérapeutique et d'aide à l'observance
- Insister particulièrement sur la prise en charge d'un syndrome dépressif, d'un alcoolisme, et sur la prise en charge psychosociale
- Changer de traitement ne constitue pas la réponse la plus appropriée dans ces situations d'inobservance . Toutefois, si l'inobservance est liée à des effets indésirables, changer de traitement peut améliorer l'observance. La simplification du schéma thérapeutique (en 1 prise/jour avec peu de comprimés) peut parfois être utile.

- **Intolérance à l'un des antirétroviraux**

Changer pour une autre molécule de la même classe ou d'une classe différente, en l'absence de résistance. En absence de mutations sur le test génotypique de résistance, tout changement de traitement doit tenir compte de l'historique des génotypes antérieurs (s'ils sont disponibles), des éventuels échecs virologiques antérieurs et de la tolérance, afin d'éviter de modifier pour une ou des molécules insuffisamment actives ou mal tolérées.

- **Taux plasmatique insuffisant au vu du résultat du dosage pharmacologique, et en l'absence de résistance :**

- Ajuster les doses et/ou adaptation et/ou modification des traitements associés, avec contrôle par de nouveaux dosages, peuvent s'avérer utiles.
- Modifier le traitement antirétroviral peut également se discuter.

CONDUITE À TENIR SELON LA SITUATION D'ECHEC VIROLOGIQUE (2/6)

Mise en évidence de nouvelle(s) mutation(s) sur le génotype

- Modifier le traitement (AI), dans les meilleurs délais, afin de minimiser le risque d'accumulation de mutations de résistance (AII).
- Si le traitement comporte un INNTI de 1^{re} génération (efavirenz ou névirapine) ou un inhibiteur d'intégrase de 1^{re} génération (raltégravir), l'arrêt de cet antirétroviral doit être réalisé dans les meilleurs délais pour minimiser le risque de résistance croisée avec les produits de 2^e génération.
- Interruptions thérapeutiques non recommandées, quelle que soit la situation immuno-virologique (AII)
- Réunion multidisciplinaire souhaitable associant au moins clinicien(s), virologue(s) et pharmacologue(s)
- Contrôle précoce (1 mois après le changement de traitement) de la charge virale et de la tolérance

CONDUITE À TENIR SELON LA SITUATION D'ECHEC VIROLOGIQUE (3/6)

Possibilité de proposer un nouveau schéma actif

- Situation optimale : de préférence 3 médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique et du génotype cumulé (All)
- Doit être considéré comme actif un antirétroviral :
 - appartenant à une classe non encore utilisée
 - appartenant à une classe déjà utilisée avec absence de résistance ou de résistance possible selon génotype(s) disponibles(s)
- Avec la disponibilité de 6 classes d'antirétroviraux, l'objectif de ré-obtention d'une suppression virologique maximale est aujourd'hui possible dans la grande majorité des cas, y compris chez les patients avec un long historique antirétroviral et la présence de résistance génotypique à plus d'une classe
- Privilégier, chaque fois que possible, les combinaisons évaluées dans des essais cliniques

Les facteurs associés à une plus grande chance de succès virologique du nouveau traitement sont une charge virale modérément élevée (< 30 000 copies/mL), un taux de CD4 élevé, l'utilisation d'un inhibiteur de protéase potentialisé par ritonavir, l'utilisation d'une nouvelle classe d'antirétroviraux non antérieurement reçue par le patient

CONDUITE À TENIR SELON LA SITUATION D'ECHEC VIROLOGIQUE (4/6)

Situation de multirésistance (1/2)

→ **Objectif idéal :**

1 IP/r
(darunavir/r ou tipranavir/r)

+

2 ARV actifs
(cf tableau diapo suivante)

Si CV < 10 000 - 30 000 copies/ml et combinaison triple non réalisable

1 IP/r actif

+

1 ARV actif

NOUVEAU

CONDUITE À TENIR SELON LA SITUATION D'ECHEC VIROLOGIQUE (5/6)

Situation de multirésistance (2/2)

Parmi ces 2 autres molécules actives, le choix doit se faire parmi :

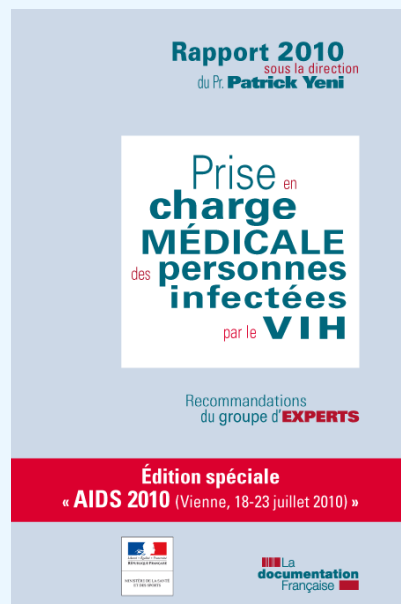
Classe	Remarque
INNTI	Etravirine reste fréquemment active malgré une résistance à efavirenz et/ou névirapine
INTI	<ul style="list-style-type: none">• Présence de ≥ 3 TAM +184V : activité résiduelle de abacavir et surtout du ténofovir peut persister• Maintien d'une combinaison d'INTI en cas de multirésistance à la classe : ne se justifie plus (autres antirétroviraux pleinement actifs disponibles).• Présence de la mutation M184V, associée à la résistance à lamivudine/emtricitabine : le maintien d'une de ces molécules peut être envisagé (tolérance excellente, facilité d'utilisation) afin de garder une capacité répliquative virale diminuée
IP	Association de 2 IP/r n'est pas recommandée (All)
Inhibiteur d'intégrase	Raltégravir : pleinement actif chez tous les patients naïfs pour cette classe. Association impérative avec au moins 2 ARV actifs car risque élevé (> 80 %) d'émergence de mutations de résistance en cas d'échec virologique. Profil métabolique satisfaisant à court terme
Inhibiteur de CCR5	Maraviroc : si absence de virus de tropisme X4 ou Dual/mixte. A mis en évidence dans les essais cliniques chez les patients ayant au moins 2 molécules actives, des taux de succès virologique (CV < 50 copies/ml) proches de ceux obtenus chez les patients en 1 ^{ère} ligne de traitement (70-75 %). Profil métabolique satisfaisant à court terme
Inhibiteur de fusion	Enfuvirtide : pleinement actif chez tous les patients naïfs pour cette classe mais uniquement lorsqu'il n'y a pas de possibilité d'avoir 3 molécules pleinement actives (inconvenient de l'administration sous-cutanée biquotidienne)

CONDUITE À TENIR SELON LA SITUATION D'ECHEC VIROLOGIQUE (6/6)

Lorsqu'un seul médicament reste actif

- **Si le nombre de lymphocytes CD4 est $> 200/\text{mm}^3$** , et dans l'attente de nouvelles molécules,
 - ne pas modifier le traitement, en surveillant le taux de lymphocytes CD4, la survenue de manifestations cliniques, et en pesant le risque de voir s'accumuler des mutations de résistance supplémentaire
- **Si le nombre de lymphocytes CD4 est $< 200/\text{mm}^3$** , avec risque de progression clinique,
 - Essayer d'optimiser le traitement, en recyclant les molécules déjà utilisées et en les associant (AIII), et en maintenant la prophylaxie des infections opportunistes.

Prise en charge des situations d'exposition au risque viral chez l'adulte



Modalités de prescription du TPE et choix des médicaments

- Débuter idéalement dans les 4h suivant l'exposition (au max 48h après)
 - → le traitement doit être accessible +++ : services d'urgences et Kit AES
- Traitement préférentiel : Généralement 1 IP + 2 INTI
 - Association INTI :
 - TDF/FTC (1cp/j) recommandée
 - AZT/3TC (2cp/j) peut être utilisée en cas d'atteinte rénale pré-existante ou de grossesse en cours.
 - IP : LPV/r
- Lorsque le sujet source est connu et sous traitement ARV, le choix du traitement se fera au cas par cas en fonction de l'historique thérapeutique.

Prise en charge des situations d'exposition au risque viral chez l'adulte :

Points forts

- Les urgences hospitalières sont en première ligne du dispositif de prise en charge des AEV.
- Les situations d'exposition à faible risque (sanguin ou sexuel) au contact de patients traités et à charge virale indétectable, peuvent faire discuter l'arrêt du traitement antirétroviral.
- Le suivi des sérologies virales (VIH et VHC) est allégé par rapport à 2008.
 - pour le VIH, 6^e semaine en l'absence de traitement post-exposition (TPE) et 4^e mois si TPE administré
 - pour le VHC, PCR VHC entre la 4^e et la 6^e semaine, sérologie VHC entre le 3^e et la 4^e mois

NOUVEAU

NOUVEAU

Prise en charge des situations d'exposition au risque viral chez l'adulte : **Recommandations**

- Les COREVIH doivent participer à l'organisation du dispositif et à son évaluation et mettre en place des commissions spécifiques chargées de coordonner ces actions
- Réduire à 6 semaines la durée de suivi des AEV non professionnels en l'absence de traitement antirétroviral, selon les recommandations de la HAS
- Elargir la prise en charge des AEV dans des lieux non hospitaliers, en coordination avec un établissement de proximité référent pour le VIH
- S'assurer de :
 - la disponibilité de kits d'urgence dans toutes les UCSA,
 - la formation des personnels soignants et pénitentiaires
 - l'information des personnes incarcérées ;
- Raccourcir le suivi de l'exposition au VHC en ayant recours à la PCR VHC
- Prescrire préférentiellement l'association tenofovir/emtricitabine + lopinavir/ritonavir – sauf circonstances particulières.