

**FICHE**

# Adaptation du traitement antirétroviral en situation d'échec virologique chez l'adulte vivant avec le VIH

Validée par le Collège le 29 août 2024

## L'essentiel

- L'adaptation du traitement ARV en échec virologique a pour but d'obtenir de nouveau le succès virologique avec des bénéfices individuels (réduction de la morbidité et de la mortalité associées au VIH) et collectifs (prévention de la transmission du VIH).
- Les situations d'échecs virologiques sont devenues plus rares à l'ère des multithérapies anti-rétrovirales (ARV) mais leur dépistage nécessite une surveillance virologique régulière.
- L'échec virologique est défini comme un défaut de contrôle de la réplication virale sous traitement antirétroviral (ARV), avec un ARN VIH-1 plasmatique  $>50$  copies/mL, confirmé sur deux prélèvements consécutifs. L'échec virologique doit être distingué d'un « blip » de réplication, qui est une virémie de faible amplitude ( $<1000$  copies/mL) et transitoire sur un seul prélèvement, avec retour à un contrôle virologique sur le suivi ultérieur.
- On peut différencier l'échec virologique initial ou réponse virologique incomplète (absence de contrôle de la réplication virale 6 mois après l'instauration du traitement ARV) et l'échec virologique secondaire ou rebond virologique (perte confirmée du contrôle virologique après une période de succès virologique).
- On peut également distinguer les situations de réplication virale faible (ARN VIH  $<200$  copies/mL) et les échecs virologiques avec réplication plus élevée (ARN VIH  $\geq 200$  copies/mL) dont les conséquences et la prise en charge sont distinctes.
- Une surveillance de l'ARN VIH plasmatique est recommandée à 1, 3 et 6 mois après l'initiation du traitement ARV pour dépister un éventuel échec virologique initial.
- Une surveillance de l'ARN VIH plasmatique est ensuite recommandée de façon semestrielle quand le traitement ARV est efficace et stable.
- Une ré-intensification transitoire de la surveillance virologique est nécessaire après un changement ou un allègement du traitement ARV pour dépister précocement un éventuel échec virologique.
- L'échec virologique sous traitement ARV expose les PVVIH aux mêmes risques que si elles n'étaient pas traitées (complications infectieuses et non infectieuses de l'infection à VIH, risque de transmission du VIH), et en plus, au risque de sélection de virus résistants aux ARV.

- La sélection de virus résistants peut compromettre l'efficacité ultérieure du traitement ARV et comporte le risque qu'ils soient transmis à d'autres personnes, conduisant à un risque d'échec virologique initial.
- Les facteurs en cause dans l'échec virologique peuvent être multiples et souvent intriqués. Le plus souvent il s'agit d'un défaut d'observance du traitement ARV, à rechercher, mais parfois également des causes pharmacologiques (défaut d'absorption, interactions médicamenteuses) ou virologiques (défaut de sensibilité, accumulation de mutations de résistance).
- Les causes de l'échec virologique doivent être identifiées et corrigées précocement pour rétablir le succès virologique et prévenir l'accumulation de mutations de résistance : aide et soutien pour une prise optimale du traitement, correction d'interactions médicamenteuses, modification du traitement ARV.

## Bilan en cas d'échec virologique confirmé

### Bilan de l'observance

Un défaut d'observance est la cause la plus fréquente d'échec virologique et les raisons devront en être revues avec le patient : effet indésirable éventuel, difficultés liées au nombre et/ou à la taille des comprimés, difficultés d'acceptation de la maladie, troubles neuro-psychiques...

En cas d'échecs précédents, l'histoire thérapeutique complète devra être reconstituée et les motifs d'arrêts des traitements antérieurs précisés (tolérance, résistance...)

### Bilan pharmacologique

Une analyse pharmacologique est recommandée en cas d'échec virologique : vérification de l'adéquation des posologies, des interactions médicamenteuses, recherche d'un défaut d'absorption, appuyée si nécessaire par des dosages médicamenteux.

### Bilan virologique :

- Une analyse génotypique de la résistance du VIH doit être effectuée en cas d'échec virologique confirmé
- Le génotypage de résistance est réalisé idéalement sous pression de sélection thérapeutique ; hors traitement, le virus non-muté tend à redevenir majoritaire et peut fausser négativement l'interprétation du génotypage
- Un séquençage des gènes de la transcriptase inverse, de l'intégrase et de la protéase sur ARN VIH plasmatique est réalisé, éventuellement complété en 2e intention d'un séquençage du gène de l'enveloppe selon les ARV envisagés dans le nouveau schéma thérapeutique.
- En cas d'échec d'amplification de l'ARN VIH plasmatique, la réalisation d'un génotypage de résistance sur l'ADN VIH peut être envisagée mais son interprétation est difficile et doit prendre en compte la faible sensibilité (mauvaise valeur prédictive négative) et la présence fréquente de provirus défectifs. L'interprétation doit être faite avec un virologue expert, idéalement en réunion de concertation pluridisciplinaire.
- Une analyse complète de l'histoire thérapeutique et du génotype cumulé, réinterprété avec l'algorithme le plus récent doit être effectuée. En cas d'antécédent d'échec virologique sous un traitement comportant une molécule pour laquelle le VIH a une faible barrière génétique à la

résistance (3TC, FTC, INNTI, INI de 1<sup>re</sup> génération), il faut considérer qu'il existe une résistance potentielle à ces ARV même si elle n'a pas été documentée par un test génotypique

## Adaptation thérapeutique

- En cas de défaut d'observance, des mesures correctrices seront mises en œuvre en conciliation avec le patient et un accompagnement en éducation thérapeutique sera proposé.
- En cas d'échec virologique confirmé, le traitement doit être adapté rapidement, en particulier s'il comporte des ARV pour lesquels la barrière génétique du VIH à la résistance est faible ou intermédiaire (3TC/FTC, INNTI, INI de 1<sup>re</sup> génération) pour éviter l'accumulation de mutations de résistance.
- En cas d'échec d'un traitement intermittent 4-5 jours/7, et en l'absence de mutations de résistance sur le génotypage réanalysé au moment de l'échec virologique, il est proposé de revenir à un traitement continu 7 jours/7, avec une vigilance particulière pour les traitements comportant un INNTI.
- Lorsque le traitement ARV est modifié en raison de la détection de mutations de résistance, le nouveau schéma thérapeutique devra être construit avec **au moins deux et idéalement trois ARV actifs**, dont au moins un pour lequel la barrière génétique du VIH à la résistance est élevée.
- Il est déconseillé d'ajouter un seul ARV actif au schéma thérapeutique en cours en raison du risque très élevé d'échec.
  - Lorsque le nombre de mutations est limité et ne concerne que les INTI (M184V/I et/ou 1 ou 2 mutations de type TAM), ou les INNTI, il est recommandé d'utiliser 2 INTI (TDF, TAF ou ABC + 3TC ou FTC) et, soit un INI de 2<sup>e</sup> génération (BIC ou DTG), soit le DRV/r.
  - La poursuite du 3TC ou du FTC au sein de la combinaison ARV peut être proposée même en cas de mutation de résistance documentée (M184V/I) du fait d'un effet bénéfique résiduel.
  - Lorsque les mutations de résistance concernent deux classes thérapeutiques ou plus, il est recommandé de construire une association en combinant INI de 2<sup>e</sup> génération (BIC ou DTG), DRV/r, INTI et/ou INNTI (DOR ou ETR) selon la sensibilité.
  - S'il n'est pas possible de construire une nouvelle association avec ces ARV, il sera nécessaire d'utiliser des ARV appartenant à des nouvelles classes thérapeutiques (LEN, FTR, IBA) ou d'anciens ARV de seconde ligne : enfuvirtide, MVC.
- L'analyse des causes de l'échec virologique et l'adaptation thérapeutique doivent idéalement être prises en RCP.

Le VIH-2 présente des spécificités virologiques et thérapeutiques qui sont détaillées dans le texte de recommandations et l'argumentaire.

## Abréviations et acronymes

<b>ABC</b>	Abacavir
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ARV</b>	Antirétroviraux
<b>BIC</b>	Bictegravir
<b>DOR</b>	Doravirine
<b>DRV/r</b>	Darunavir boosté par le ritonavir
<b>DTG</b>	Dolutegravir
<b>ETR</b>	Etravirine
<b>FTC</b>	Emtricitabine
<b>FTR</b>	Fostemsavir
<b>IBA</b>	Ibalizumab
<b>INI</b>	Inhibiteur de l'intégrase
<b>INNTI</b>	Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse
<b>INTI</b>	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
<b>LEN</b>	Lenacapavir
<b>MVC</b>	Maraviroc
<b>RCP</b>	Réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>TAF</b>	Tenofovir alafénamide
<b>TAM</b>	Mutations induites par les analogues de la thymidine
<b>TDF</b>	Tenofovir disoproxyl fumarate
<b>3TC</b>	Lamivudine
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine

---

Ce document présente les points essentiels de la publication : **Adaptation du traitement antirétroviral en situation d'échec virologique chez l'adulte vivant avec le VIH, août 2024**

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)