

# Cas clinique

Le 09/01/2012

Dr. SAMEH AISSA

Collège des maladies infectieuses-microbiologie-  
parasitologie

Patient âgé de 34 ans

Infection à VIH diagnostiquée en janvier 2004

Mode de transmission: hétérosexuel

### Bilan initial:

- Asymptomatique
- CD4 = 280 cel/ $\mu$ l
- CV = 3 240 000 copies d'ARN/mL
- Pas de co-infection HVB ni HVC

- MARS 2004: AZT, 3TC, EFV
- Après 1 mois : CV= 1 120 000 copies d'ARN/mL
- Quelle est votre diagnostic et quelle serait votre conduite?

Il s'agit de:

- A. Non réponse au traitement ARV
- B. Echet virologique initial

Il s'agit de:

- A. Non réponse au traitement ARV
- B. Echec virologique initial

- **La non-réponse au traitement:** réduction de la CVP de moins de 2 log<sub>10</sub> copies/mL après 1 mois l'initiation du traitement.
  - **L'échec initial:** persistance d'une CVP détectable après traitement > 200 copies/mL confirmé à 6 mois et > 50 copies/mL confirmé à 12 mois.
- ➔ Le délai pour l'obtention d'une CV indétectable est d'autant plus long que le niveau de la CV initiale est élevé

- A. Envisager le changement du traitement ARV
- B. Vérifier la tolérance du traitement
- C. Rechercher une interaction médicamenteuse
- D. Vérifier la posologie des ARV
- E. Evaluer l'observance du traitement
- F. Faire un test génotypique de résistance
- G. proposer un travail d'éducation thérapeutique et d'aide à l'observance
- H. Continuer le traitement en cours

- A. Envisager le changement du traitement ARV
- B. Vérifier la tolérance du traitement
- C. Rechercher une interaction médicamenteuse
- D. Vérifier la posologie des ARV
- E. Evaluer l'observance du traitement
- F. Faire un test génotypique de résistance
- G. Proposer un travail d'éducation thérapeutique et d'aide à l'observance
- H. Continuer le traitement en cours



- Le patient rapporte une excellente observance thérapeutique
- Le traitement était bien toléré sur le plan clinique et biologique
- La CV est devenue indétectable après 6 mois de traitement
- Le taux de CD4 est devenu supérieur à 500 cel/ $\mu$ l après la 1<sup>ère</sup> année du traitement

- **Juin 2008** : CD4=520 cel/ $\mu$ l et **CV= 2800** copies d'ARN/mL,
- 1 mois après, **CV= 3100 copies** d'ARN/mL
- Le patient dit qu'il était en voyage de 3 mois ( Janvier, Février et Mars ) et qu'il oubliait souvent de prendre l' Efavirenz le soir et les ARV du matin . En plus, il est resté 12 jours sans traitement par épuisement de réserves.
- Mais au retour (Mai 2008), il a repris correctement son traitement.
- Quelle est votre attitude?

- A. Il s'agit tout simplement d'un blip de la charge virale qu'il faut surveiller
- B. Il faut faire un dosage plasmatique de L'EFV
- C. Il suffit d'améliorer l'observance thérapeutique
- D. Il s'agit fort probable d'un échec virologique
- E. Il faut faire un test génotypique de résistance
- F. Il est préférable de faire un test génotypique de résistance

- A. Il s'agit tout simplement d'un blip de la charge virale qu'il faut surveiller
- B. Il faut faire un dosage plasmatique de L'EFV
- C. Il suffit d'améliorer l'observance thérapeutique
- D. Il s'agit fort probable d'un échec virologique
- E. Il faut faire un test génotypique de résistance
- F. Il est préférable de faire un test génotypique de résistance

On distingue :

- **le rebond virologique**: remontée de CVP  $> 50$  copies/mL après une période de succès virologique confirmé sur 2 prélèvements consécutifs → échec virologique
- « blip » de la charge virale: virémie transitoire de faible amplitude entre 50 et 1 000 copies/mL sur un prélèvement. Le contrôle au plus tard après un mois : CVP indétectable.

# Évaluation en présence d'un échec virologique

doit comporter :

- **L'évaluation de l'observance** : syndrome dépressif, alcoolisme, conditions sociales précaires, troubles des fonctions cognitives
- **La recherche d'effets indésirables**: troubles digestifs++ ou neurosensoriels, une asthénie, des modifications corporelles..
- **Recherche des interactions médicamenteuses**, en particulier avec certains IP/r
- **Historique complet des antirétroviraux** pris par le patient en repérant, le niveau de CD4 actuel, le statut clinique et des comorbidités.

# Causes des échecs thérapeutiques

• Prescripteur

• Patient

• ARV

• Virus

Contrôle insuffisant de la réplication virale

# Echec aux ARV avec le temps



Echec  
virologique

Echec  
immunologique

Echec  
clinique

**Résistance**

M184V

NNRTI

TAMs

??

## Diagnostic de l'échec aux ARV



- Juillet 2008: CV = 3100 copies/ml
- Le génotypage de résistance a révélé des mutations de la transcriptase inverse:

**INTI:** TAMs: D67N + K70R + T215Y + K219Q

**INNTI:** K103N

**IP:** absence de résistance

➔ Quelle est votre attitude thérapeutique?

- A. Continuez le traitement actuel avec renforcement de l'observance thérapeutique et contrôler la CV après 1 mois
- B. Switcher vers d4T, FTC, LPV/r
- C. Switcher vers ddI, FTC, IDV
- D. Switcher vers ABC, 3TC, LPV/r
- E. Switcher vers TDF, FTC, IDV/r
- F. Switcher vers 3TC, ddI, LPV/r

- A. Continuez le traitement actuel avec renforcement de l'observance thérapeutique et contrôler la CV après 1 mois
- B. Switcher vers d4T, FTC, LPV/r
- C. Switcher vers ddI, FTC, IDV
- D. Switcher vers ABC, 3TC, LPV/r
- E. Switcher vers TDF, FTC, IDV/r
- F. Switcher vers 3TC, ddI, LPV/r

- Le patient a été mis sous **ddI, 3TC, LPV/r**
- Après un mois: La CV est indétectable
- 3 ans plus tard: Janvier 2011 = **CV: 1800** copies d'ARN/ml puis un mois plus tard **2180** copies d'ARN/ml
- **Test génoypique de résistance:**
  - **INTI: M184V** + **TAMs: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E**
  - **INNTI:** absence de mutation
  - **IP :** quelques mutations mineurs au LPV/r et au IDV/r

➔ Quelle est votre conduite thérapeutique?

- A. Switcher vers TDF+ ABC+LPV/r
- B. Switcher vers ABC+ AZT+ EFV
- C. Switcher vers TDF+3TC+ EFV
- D. Switcher vers TDF+3TC+ AZT+LPV/r
- E. Switcher vers TDF+ 3TC+ ddI+LPV/r
- F. Switcher vers TDF+ 3TC+ EFV

- A. Switcher vers TDF+ ABC+LPV/r
- B. Switcher vers ABC+ AZT+ EFV
- C. Switcher vers TDF+3TC+ EFV
- D. Switcher vers TDF+3TC+ AZT+LPV/r
- E. Switcher vers TDF+ 3TC+ ddI+LPV/r
- F. Switcher vers TDF+ 3TC+ EFV

- La présence de M184V + TAMs : ↗ la résistance à l'ABC et sans **impact sur TDF**, ni sur ddi
- Le tenofovir est l'INTI le plus puissant d'après ce génotype
- La 3TC a été gardée pour maintenir la mutation M184V et pour améliorer l'activité du tenofovir et du retrovir
- En plus, La M184V diminue la capacité replicative du virus et il a été montré l'intérêt de la maintenir en terme de CV et de CD4
- La didanosine **à faible dose** pourrait être une autre option thérapeutique

- Si un patient a un historique de résistance à l'EFV; il faut toujours la considérer même si le test génotypique récent ne l'a pas mis en évidence.
- ➔ Il faut prendre en compte les données de l'ensemble des génotypes de résistance réalisés chez le patient ➔ **génotype cumulé**
- Il existe **un archivage cellulaire des mutations de résistance**, avec un risque de réapparition rapide de certaines mutations en cas d'administration d'un traitement suboptimal.



- Sous **TDF+3TC+ AZT+LPV/r** , le patient a gardé une CV indétectable pendant une année avec un taux stable de CD4 autour de 500 cel/ $\mu$ l.
- Il rapporte toujours une excellente observance thérapeutique
- Décembre 2012: **CV= 920 copies d'ARN/ml** contrôlée 15 jours après à 950 copies d'ARN/ml.
- Test génotypique de résistance: amplification non possible

➔ Quelle est votre conduite à tenir?

# Accès limité aux ARV

Les ARV disponibles en ce moment: AZT, TDV, ddI, ABC, 3TC, FTC, EFV, IDV, LPV/r.

- A. Continuer la même trithérapie
- B. Ajouter d'autres INTI
- C. Faire une interruption thérapeutique
- D. Associer EFV au schéma thérapeutique actuel

- A. Continuer la même trithérapie
- B. Ajouter d'autres INTI
- C. Faire une interruption thérapeutique
- D. Associer EFV au schéma thérapeutique actuel

- La réalisation d'interruptions thérapeutiques n'est pas recommandée, quelle que soit la situation immunovirologique
- Même si le génotype montre une résistance à l'ensemble des médicaments prescrits ; il est recommandé de ne pas modifier le traitement.
  - **CD4 > 200/mm<sup>3</sup>**: des études de cohorte ont montré que le maintien d'un taux de CD4 stable malgré une telle situation d'échec virologique s'accompagnait d'un risque faible de progression clinique
  - **CD4 < 200/mm<sup>3</sup>**: le maintien d'une charge virale < 10 000 copies/mL est associé à un moindre risque de progression ou de décès, ou de chute des CD4.

Il convient dans ces cas de mettre en balance:

1. **Le bénéfice** même marginal du maintien d'un traitement ARV non optimal qui permet de **limiter la réplication et de diminuer la capacité répllicative**
2. **Le risque** d'accumulation de mutations de résistance qui pourrait compromettre encore plus la « construction » d'un **schéma thérapeutique** actif lorsque de nouvelles molécules seront disponibles.

**Merci**