

1- TRITHÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE DE L'ADULTE

1-1- Indications :

1-1-1- Au cours de la primo-infection

Le traitement de la primo-infection est discuté car il doit être initié dès les premiers jours ou les premières semaines de l'infection pour observer une restauration de l'immunité. D'autre part, le patient est en situation de vulnérabilité psychologique ce qui peut induire des difficultés d'adhésion au traitement et l'expose à une mauvaise observance et à l'apparition de mutations de résistance.

Le traitement antirétroviral de la primo-infection est recommandé (Forte recommandation, grade A) :

- En cas de symptômes sévères, en particulier neurologiques, et/ou durables, et/ou d'infection opportuniste.
- En cas de déficit immunitaire modéré à sévère au moment du diagnostic avec un taux des CD4 < 350/mm³.
- En cours de grossesse.

Le traitement peut être envisagé si le taux des CD4 est compris entre 350 et 500/mm³, en particulier si la CVP > 10⁵ copies/ml.

En l'absence de traitement, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée.

Le traitement n'est pas recommandé pour les malades pauci symptomatiques ou symptomatiques avec un taux des CD4 > 500/mm³.

L'objectif du traitement est d'obtenir en 3 à 6 mois une CVP indétectable et une stabilité du taux des CD4.

La trithérapie recommandée comporte 2 INTI + 1 IP/r. Pour des raisons de puissance et de barrière génétique élevée, les IP/r sont préférés aux INNTI. Parmi les IP/r, le lopinavir/r est préféré à cause de sa formulation combinée (Forte recommandation, grade A).

Même en l'absence de traitement antirétroviral, il faut dépister les autres IST, les hépatites virales B et C et dépister le(s) partenaire(s) (Forte recommandation, grade A).

Il faut insister sur les méthodes de prévention, en particulier l'utilisation du préservatif, à cause du risque élevé de transmission du VIH au cours de cette phase de répllication intense.

Une prise en charge psychologique est indispensable au cours de la période de vulnérabilité qui suit l'annonce de la séropositivité. Elle est primordiale pour garantir une adhésion au traitement antirétroviral (Forte recommandation, grade A).

1-1-2- Au cours de l'infection chronique

L'initiation d'un traitement antirétroviral est recommandée dans les situations résumées dans le tableau I.

Tableau I : Recommandations pour l'initiation du traitement

<p>Patients symptomatiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> * Infection opportuniste * Néoplasie * Affection liée au VIH classant en catégorie C (classification CDC 1993) * Symptômes récidivants de la catégorie B quel que soit le taux des CD4 * Néphropathie liée au VIH * Autre atteinte spécifique d'un organe liée au VIH * Cancer non lié au VIH * Co-infection VHC^a * Co-infection VHB^b 	<p>Le traitement est recommandé quel que soit le taux des CD4</p>
<p>Patients asymptomatiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> * CD4 < 350/mm³ * Taux des CD4 compris entre 350-500/mm³ et CVP > 100.000 copies/ml et/ou diminution du taux des CD4 > 50-100/mm³/an ou âge > 50 ans ou risque cardio-vasculaire élevé * Taux des CD4 > 500/mm³ : <ul style="list-style-type: none"> - quel que soit le niveau de la CVP en surveillant le taux des CD4 tout les 3 mois si la CVP > 100.000 copies/ml. - en cas d'âge > 50 ans et risque cardiovasculaire élevé. 	<p>Le traitement est recommandé quel que soit le niveau de la CVP</p> <p>L'initiation du traitement peut être recommandée</p> <p>Le traitement doit être différé</p> <p>Le traitement peut être proposé</p>

antirétroviral chez les patients infectés par le VIH naïfs pour le traitement. Chez les patients coinfectés VIH/VHC ou VHB, la poursuite d'une répllication virale aggrave l'évolution des lésions induites par ces deux virus, ce qui constitue un argument en faveur de l'introduction précoce du traitement anti rétroviral :

- a- En cas de coinfection VIH/VHC : le traitement antirétroviral est en règle prioritaire sur le traitement anti-VHC (ou doit être initié avant le traitement anti VHC). En cas de $CD4 > 500/mm^3$, il est possible de traiter le VHC avant d'instaurer le traitement antirétroviral (Forte recommandation, grade C).
- b- Coinfection VIH/VHB : un traitement antirétroviral est recommandé, lorsqu'il y a une indication à traiter le VHB, quel que soit le taux des CD4 (Forte recommandation, grade C).

1-2- Préparation du malade :

L'observance du traitement constitue un facteur prédictif important du succès thérapeutique, d'où l'importance d'une préparation multidisciplinaire du patient au traitement (Forte recommandation, grade C).

- Avant d'initier le traitement, il faut bien informer le patient et lui expliquer (Forte recommandation, grade C) :
 - les objectifs du traitement en termes de CD4 et de CVP.
 - les différentes modalités thérapeutiques (doses, horaires, conservation pour certains ARV).
 - le risque de développement de résistance en cas d'interruption ou de non respect des modalités du traitement.
 - le risque d'interactions médicamenteuses avec les ARV en cas d'automédication.
 - les éventuels effets indésirables.
 - l'intérêt de consulter précocement sans arrêter le traitement en cas d'effets indésirables.
- Les PVVIH doivent recevoir des conseils hygiéno-diététiques permettant de préserver leur santé et leur qualité de vie :
 - expliquer clairement l'importance d'une bonne hygiène corporelle, d'une activité physique adaptée et régulière et d'un régime alimentaire sain et équilibré.
 - encourager l'arrêt du tabac, de l'alcool et des drogues illicites en les orientant vers des consultations spécialisées.

1-3- Bilan pré thérapeutique :

Il est recommandé de réaliser un bilan clinico-biologique initial chez toutes les PVVIH avant d'initier le traitement antirétroviral (Tableau II).

Tableau II : Bilan initial clinico-biologique recommandé chez un sujet infecté par le VIH.

Données cliniques	Préciser le contexte de vie. Rechercher les facteurs de risque cardiovasculaire personnels et familiaux, la consommation d'alcool, de substances illicites. Préciser les antécédents médicaux et les traitements en cours. Préciser les signes fonctionnels liés à l'infection à VIH. Préciser à l'examen clinique : poids, taille, IMC, tension artérielle et certaines manifestations évocatrices de l'infection à VIH.
Examens immuno-virologiques	Numération des lymphocytes CD4 et CVP (ARN VIH).
Examens biologiques	NFS avec plaquettes, transaminases, phosphatases alcalines, Gamma-GT, créatininémie, glycémie à jeun, bilan lipidique (cholestérol, triglycérides à jeun).
Examens sérologiques	Marqueurs de l'hépatite virale B (Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc), sérologie de l'hépatite virale C, sérologie CMV, sérologie de la syphilis (TPHA, VDRL), sérologie de toxoplasmose.
Autres examens	Radiographie pulmonaire, IDR à la tuberculine, FO si troubles visuels ou taux des CD4 < 50/mm ³ , ECG si risque cardiovasculaire, consultation gynécologique avec réalisation d'un frottis cervical chez la femme, examen proctologique chez les HSH.

1-4- Trithérapie de première intention :

1-4.1- Les objectifs du traitement et les protocoles recommandés en première intention figurent dans le tableau III.

Tableau III : Trithérapie de première intention

<p>Objectifs du traitement</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Restauration de l'immunité cellulaire : obtention d'une CVP indétectable à 6 mois et une augmentation notable du nombre des lymphocytes CD4 (> 500/mm³). - Amélioration de la qualité de vie. - Diminution de la morbi-mortalité et limitation de la transmission du VIH. 	
<p>Trithérapie de première intention</p>	<p>2 INTI + 1 IP/r ou 1 INNTI</p>	<p>Choix des INTI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ En première intention : AZT + 3TC ou FTC. ✓ Alternatives : <ul style="list-style-type: none"> - Le ténofovir peut être utilisé en première intention en cas d'anémie ou de co-infection avec le VHB. - L'abacavir peut être recommandé après recherche de l'allèle HLA-B57*01. - La ddi si intolérance au TDF ou à l'ABC. - La d4t n'est plus recommandée à cause de sa toxicité notamment neurologique. <hr/> <p>Choix de l'IP :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ En première intention : lopinavir/ritonavir. ✓ Alternatives : <ul style="list-style-type: none"> - L'atazanavir/r peut être utilisé en première intention en cas de dyslipidémie ou de haut risque cardiovasculaire. - L'indinavir/ritonavir est indiqué en cas d'encéphalite à VIH en raison de sa bonne diffusion cérébrale. - Le darunavir n'a pas d'indication en première intention. <hr/> <p>Choix de l'INNTI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ En première intention : Efavirenz. ✓ La névirapine est réservée à certaines indications de la transmission mère-enfant.

Trithérapie en fonction de situations particulières	Encéphalite à VIH	Préférer une trithérapie à base de AZT + 3TC + IDV/r.
	Anémie	Préférer le TDF en première intention au lieu d’AZT.
	Risque cardio-vasculaire élevé et/ou de CVP > 100.000 copies/ml	Eviter l’ABC.
	Risque cardio-vasculaire élevé	Préférer ATZ/r en raison d’un meilleur profil lipidique.
Associations combinées fixes recommandées	zidovudine/lamivudine : Combivir® emtricitabine/ténofovir : Truvada® zidovudine/lamivudine/efavirenz : Atripla®	
Associations non recommandées	d4t + ddI	Risque plus élevé de toxicité mitochondriale. Elle est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et les patients traités par ribavirine (Forte recommandation, grade A).
	TDF + ddI	Majoration de la toxicité mitochondriale et manque de puissance (Forte recommandation, grade B).
	d4t + 3TC ou AZT + ddI	N’offrent pas d’avantages, plus contraignantes et/ou moins bien tolérées.
	AZT + d4t	Association antagoniste (Forte recommandation, grade B).
	FTC + 3TC	Profil de résistance identique et sans effet antiviral additif
	1 INNTI + 1 IP	Rapport bénéfice/risque non favorable.
	TDF+ABC+3TC	Manque de puissance, risque élevé de sélection de mutants résistants (grade C)
	2 INTI en bithérapie	Puissance insuffisante (Forte recommandation, grade A).
	3 INTI	Non conseillée, manque de puissance.

1-4.2- Trithérapie avec IP/r versus trithérapie avec INNTI

Le choix entre IP/r et INNTI dépend de plusieurs facteurs :

- La barrière génétique plus élevée pour les IP.
- La toxicité de chaque classe.
- Le nombre quotidien de prises.

Les critères de choix d'une association comportant un IP/r ou un INNTI figurent dans le tableau IV.

Tableau IV : Critères de choix d'une association comportant un INNTI ou un IP.

	INNTI	IP
Avantages	- Administration facile : monoprise si EFV. - Meilleure adhésion.	- Acquisition lente de résistance. Inconvénients
Inconvénients	- Toxicité immédiate (hypersensibilité, toxicité hépatique). - Troubles neuro-psychiatriques. - Toxicité métabolique à long terme. - Acquisition facile de résistance si mauvaise observance. - Contre indication : femme enceinte (EFV).	- Toxicité métabolique à long terme. - Contre-indication : maladie métabolique ou coronarienne sauf atazanavir.

Il est recommandé de choisir l'association qui s'adapte le mieux au profil et aux conditions de vie du patient (Forte recommandation, grade A).

L'association comportant un INNTI doit être évitée si une bonne observance thérapeutique n'est pas prévisible (Forte recommandation, grade A).

Encourager le recours à des combinaisons d'ARV pour améliorer la tolérance et l'observance.

1-5- Trithérapie au cours des situations de co-infections *(tuberculose, hépatites virales B ou C)*

1-5-1- Co-infection VIH-tuberculose

Le moment opportun pour démarrer le traitement antirétroviral chez un patient sous antituberculeux dépend du taux des CD4 (Forte recommandation, grade B) :

- CD4 < 350/mm³ : les ARV sont initiés dans les 6 à 8 semaines qui suivent le début du traitement antituberculeux (Accord professionnel).

- CD4 > 350/mm³ : la décision de la date d'initiation du traitement antirétroviral revient au clinicien.

La rifampicine, puissant inducteur enzymatique, est contre-indiquée avec les IP/r à cause d'une diminution des concentrations sériques d'IP qui deviennent inférieures aux concentrations virales inhibitrices (Forte recommandation, grade B).

L'association des INNTI avec la rifampicine peut être à l'origine d'une baisse de leur concentration plasmatique. L'INNTI à privilégier est l'EFV dont il conviendrait d'augmenter la posologie ou avoir recours aux dosages plasmatiques (Forte recommandation, grade B).

1-5-1-1- Utilisation des antituberculeux et des ARV :

- INTI : pas d'interaction significative avec la rifampicine ou la rifabutine.
- INNTI :
 - EFV et rifampicine : EFV à 800 mg x 1/j si poids > 60 kg et à 600 mg x 1/j si poids < 60 kg. La rifampicine est utilisée à dose standard. Un contrôle des taux plasmatiques de l'EFV est souhaitable, dans tous les cas, 15 jours après l'initiation du traitement.
 - EFV et rifabutine : EFV à dose standard, rifabutine augmentée à 450 mg/j.
 - La névirapine et l'etravirine ne sont pas recommandées.
- IP :
 - Et rifampicine : contre-indiquée.
 - Et rifabutine : rifabutine à 150 mg x 3/semaine avec LPV/r, ATZ/r et DRV/r. L'IP/r est utilisé à dose standard avec surveillance des transaminases et si possible, dosage des concentrations sériques.

1-5-1-2- Traitement antirétroviral recommandé chez les patients recevant un traitement antituberculeux

- L'association AZT + 3TC + EFV est recommandée en première intention (Forte recommandation, grade B). L'alternative est TDF + (3TC ou FTC) + EFV.
- Un IP/r est recommandé en cas d'utilisation de la rifabutine (Recommandation soumise à condition, grade B).
- En cas de CVP < 100.000 copies/ml avec des contre-indications ou des effets indésirables, l'association AZT + ABC + (3TC ou TDF) peut être prescrite jusqu'à la fin du traitement antituberculeux (Faible recommandation).

1-5-2- Co-infection VIH/VHC

Le traitement antirétroviral est en règle prioritaire sur le traitement anti-VHC (ou doit être initié avant le traitement anti VHC). En cas de CD4 > 500/mm³, il est possible de traiter le VHC avant d'instaurer le traitement anti rétroviral (Forte recommandation, grade C).

Lorsque le traitement antirétroviral est prioritaire, son instauration ne doit pas être retardée afin d'obtenir rapidement une CVP-VIH indétectable avant le début du traitement anti-VHC (Forte recommandation, grade B).

La trithérapie de première intention recommandée repose sur : TDF + (3TC ou FTC) + LPV/r ou ABC + (3TC ou FTC) + LPV/r (Forte recommandation, grade B).

Le choix des molécules antirétrovirales doit tenir compte du risque d'hépatotoxicité.

- En cas d'insuffisance hépatique sévère, éviter les INNTI, certains IP/r (tipranavir) et l'abacavir (Forte recommandation, grade C).
- En cas de bithérapie anti-VHC concomitante (Forte recommandation, grade A) :
 - Proscrire les associations ribavirine-ddI et ribavirine-stavudine : risque majeur d'acidose lactique pour les 2 molécules et risque de majoration de la toxicité pancréatique et hépatique pour ddI.
 - Eviter la zidovudine : risque plus important de toxicité hématologique (anémie).
 - Prescrire l'ABC avec prudence en raison d'une diminution des concentrations intracellulaires de la ribavirine. La dose recommandée est alors de 1200 mg/j.
- S'assurer de la prise en charge des addictions (alcool...) (Forte recommandation, grade C).

1-5-3- Co-infection VIH/VHB

Le traitement antirétroviral est recommandé, lorsqu'il y a indication à traiter le VHB, quel que soit le taux des CD4. Il doit toujours comporter deux molécules actives sur le VHB (Forte recommandation, grade C).

Chez toute personne co-infectée VIH/VHB, il est recommandé de débiter par une trithérapie antirétrovirale de première intention comportant l'association TDF + (3TC ou FTC), active sur le VHB. (Forte recommandation, grade A).

Il n'y a pas de préférence pour le choix d'un IP/r ou d'un INNTI (Forte recommandation, grade B).

Il faut encourager la vaccination anti-VHB, chez toute personne infectée par le VIH dont la sérologie VHB est négative (Ag HBs négatif, Ac anti HBs négatif, Ac anti HBe négatif) (Recommandation soumise à condition).

1-6- Modification de la trithérapie antirétrovirale en cas de CVP détectable :

On peut être amené à modifier le traitement antirétroviral chez un patient ayant une CVP indétectable dans l'une des situations suivantes :

- Souhait de simplification.
- Désir de grossesse.
- Intolérance clinique ou biologique.
- Apparition d'une co-morbidité ou d'une co-infection.
- Gestion d'une éventuelle interaction médicamenteuse.

1-7- Suivi clinique, biologique et psychosocial :

1-7-1- Suivi clinico-biologique

Il est recommandé de revoir le patient, au minimum 2 à 4 semaines après l'initiation du traitement, puis 3 mois après. Les contrôles doivent être plus fréquents si le patient est traité tardivement ($CD4 < 200/mm^3$), s'il existe une infection opportuniste récente, un risque de syndrome de reconstitution immunitaire, une acceptabilité médiocre du traitement, un risque d'effets indésirables ou de mauvaise observance et des risques spécifiques à certaines molécules ou des comorbidités (cytolyse et INNTI, hépatopathie, etc.) (Forte recommandation, grade A).

L'objectif de la première consultation de suivi est de vérifier la tolérance clinique, de s'assurer de l'observance et de la compréhension du traitement. Pour contrôler l'efficacité du traitement initial, il faut mesurer la CVP à (Forte recommandation, grade A) :

- ✓ M1 : la CVP doit baisser d'au moins 2 \log_{10} copies/ml.
- ✓ M3 : la CVP doit être inférieure à 400 copies/ml.
- ✓ M6 : la CVP doit être indétectable.

Lorsque ces objectifs intermédiaires ne sont pas atteints, il faut évoquer :

- en premier lieu, une mauvaise observance,
- parfois, des interactions médicamenteuses, ou un sous dosage.

Dans ces cas, le praticien doit reprendre les explications quant au traitement, identifier les difficultés éventuelles du patient et détecter l'apparition d'effets indésirables qui peuvent expliquer la mauvaise observance.

Les examens biologiques seront réalisés tous les 3 à 4 mois. Lorsque le taux des CD4 dépasse $500/mm^3$ et la CVP devient indétectable, le contrôle se fera tous les 6 mois (Forte recommandation, grade C). (tableau V)

Tableau V : Fréquence de réalisation des examens biologiques de suivi sous traitement.

Examens biologiques	Fréquence de réalisation
Numération des lymphocytes CD4.	2-4 fois/an
Charge virale plasmatique.	2-4 fois/an
Hémogramme avec plaquettes.	2-4 fois/an
Transaminases, bilirubines, Gamma-GT.	1-2 fois/an
Glycémie à jeun, cholestérol, triglycérides.	1-2 fois/an
Créatininémie.	1-2 fois/an
Amylasémie.	1 fois/ an (utile seulement si prise de ddI)
Contrôle des sérologies des hépatites et de la syphilis en cas de situation récente d'exposition ou de manifestations cliniques et/ou biologiques compatibles avec une infection.	1 fois/an

Chez la femme, il est recommandé d'assurer un suivi gynécologique par un frottis cervical : annuel, en l'absence de lésion cervicale et taux des CD4 > 200/mm³, biannuel si lésion cervicale antérieure ou taux des CD4 < 200/mm³ (Forte recommandation, grade A).

1-7.2- Éducation thérapeutique et modifications du mode de vie

Au cours des consultations de suivi, il est recommandé de :

- Prévoir, des séances d'éducation thérapeutique abordant l'observance thérapeutique, la prévention de la transmission du virus et la prévention des complications.
- Aborder systématiquement les mesures hygiéno-diététiques avec des recommandations nutritionnelles.
- Encourager l'exercice physique régulier dans le but d'améliorer les paramètres glycémiques et lipidiques et de réduire les signes de lipodystrophie.
- Souligner la nécessité de lutter contre le tabagisme.

En cas d'obésité ou d'anomalies lipidiques ou glucidiques, il est recommandé de proposer un régime adapté et, au besoin, d'orienter vers une consultation de diététique ou de nutrition (Forte recommandation, grade A).

1-8- Situations d'échec

1-8-1- Définitions de l'échec

Les différentes situations d'échec figurent dans le tableau VI.

Tableau VI : Différentes situations d'échec

Echec virologique	Non réponse	Réduction de la CVP un mois après l'initiation du traitement de moins de 2 log ₁₀ copies/ml s'il s'agit du premier traitement, ou de moins de 1 log ₁₀ copies/ml s'il s'agit d'un traitement prescrit en situation d'échec virologique.
	Echec primaire	Persistance d'une CVP détectable au seuil de 50 copies/ml, 6 mois après l'instauration du premier traitement, et confirmée à deux reprises en dehors d'une infection intercurrente (accord professionnel).
	Echec secondaire	Rebond de la CVP à plus de 500 copies/ml après une période de succès virologique, confirmé sur 2 prélèvements consécutifs à 2 à 3 mois d'intervalle (accord professionnel).
Echec immunologique	Echec primaire	Absence d'ascension des lymphocytes CD4 malgré un traitement antirétroviral virologiquement efficace depuis au moins 6 mois. Il survient plus volontiers quand le taux des lymphocytes CD4 était initialement bas et chez les patients âgés.
	Echec secondaire	Chute de plus de 50 % des lymphocytes CD4 par rapport au pic de la valeur maximale atteinte sous traitement ou retour au taux initial des lymphocytes CD4 avant traitement.
Echec clinique		Survenue de manifestations cliniques, témoignant de la progression de la maladie. S'accompagne habituellement d'un échec immuno-virologique

Ne pas considérer comme échec virologique secondaire :

- Les « blips », fluctuations non délétères de l'ARN plasmatique : valeur détectable suivie d'un retour à l'indétectabilité sans aucune intervention thérapeutique. Un blip > 100 copies/ml est prédictif d'un échec thérapeutique ultérieur [1].
- un arrêt de traitement.

Une maladie de Hodgkin qui peut survenir avec un taux des CD4 > 300/mm³ et une CVP contrôlée.

Le syndrome de reconstitution immunitaire n'est pas considéré comme un échec clinique.

1-8-2- Facteurs d'échec

Les principaux facteurs d'échec figurent sur le tableau VII.

Tableau VII : Facteurs d'échec d'une trithérapie antirétrovirale

Facteurs liés au patient	<ul style="list-style-type: none">- Les difficultés d'observance- Les prises inadaptées- Le non respect des horaires par rapport aux repas- Les prises insuffisantes- Les troubles de l'absorption
Facteurs liés au virus	<ul style="list-style-type: none">- L'infection d'emblée par une souche résistante- La sélection de virus résistant
Facteurs liés au traitemen	<ul style="list-style-type: none">- Les interactions médicamenteuses- Les posologies insuffisantes- La variabilité interindividuelle

L'observance au premier traitement antirétroviral est primordiale et doit être maximale. (Forte recommandation, grade A). En cas d'échec, une analyse précise des causes d'échec doit être faite (Forte recommandation, grade A).

1-8-3- Indications du génotypage

le génotypage est indiqué dans certaines situations (Tableau VIII). Chez les patients naïfs, le génotypage est recommandé chez le nouveau-né porteur du VIH et en cas de transmission avérée à partir d'un sujet porteur d'un virus résistant (Forte recommandation, grade A).

Tableau VIII : Indications du génotypage

Situations	Commentaires	Génotypage
Naïfs	<ul style="list-style-type: none">- Peu d'impact- Faible prévalence de résistance primaire	Non recommandé, sauf cas particuliers (Forte recommandation, grade A).
Echec d'un traitement de première ligne	<ul style="list-style-type: none">- Privilégier le renforcement de l'observance et le switch vers un traitement de deuxième ligne	Non recommandé (Forte recommandation, grade B).
Echec d'un traitement de deuxième ligne ou plus	<ul style="list-style-type: none">- Prévalence élevée de résistance	Recommandé (Forte recommandation, grade A)

1-8-3- Indications du dosage des antirétroviraux

L'intérêt du dosage des ARV est démontré pour les IP et les INNTI. Le dosage permet de contrôler la concentration des ARV afin d'adapter la posologie et d'optimiser l'efficacité du traitement. Le dosage des antirétroviraux est indiqué en cas de :

- Echec immuno-virologique,
- Interactions médicamenteuses,
- Effets indésirables,
- Insuffisance hépatique ou rénale,
- Enfant,
- Femme enceinte (3^{ème} trimestre).

1-8-4- Protocoles de deuxième et troisième ligne

Il est recommandé de :

- prendre la décision de modifier le traitement antirétroviral dès la confirmation de l'échec et après vérification de l'observance,
- utiliser au moins 2 molécules dont l'activité est certaine,
- tenir compte du génotypage au-delà de la deuxième ligne.

1-8-4-1- Traitement de deuxième ligne

2 INTI + 1 IP/r (ATZ/r ou LPV/r) ou EFV.

- Si la d4T ou l'AZT ont été utilisés en première intention, choisir TDF + (3TC ou TDF) comme INTI. (Forte recommandation, grade B).
- Si le TDF a été utilisé en première intention, utiliser AZT + 3TC (Forte recommandation, grade B).
- Utiliser ddI et ABC, en cas de nécessité.

1-8-4-2- Traitement de troisième ligne

Utiliser au moins un IP boosté (Darunavir/r) associé à une molécule non utilisée en première ou deuxième ligne ou une molécule d'une nouvelle classe thérapeutique (Forte recommandation, grade B) :

- INNTI : Etravirine
- Inhibiteurs de l'intégrase : Raltégravir
- Inhibiteurs de fusion : Enfuvirtide
- Inhibiteurs du CCR5 : Maraviroc

1-8-5- Suivi clinique et biologique

1-8-5-1- Suivi clinique :

Il repose sur un ensemble de paramètres :

- L'adhésion et l'observance de la nouvelle trithérapie prescrite : le rôle du médecin est de savoir détecter, en consultation, les difficultés d'adhésion au traitement.
- Le poids est un bon marqueur de suivi.
- Le diagnostic des infections opportunistes ou des manifestations liées au VIH : l'apparition de manifestations liées au VIH est un argument en faveur de l'échec clinique qui s'accompagne en général d'un échec immuno-virologique.

L'efficacité des ARV est en général mesurée par des marqueurs indirects non cliniques, tels que la CVP et le taux des CD4. Cependant, lorsque ces marqueurs de l'efficacité démontrent un échec thérapeutique, il est souvent trop tard, c'est-à-dire que la résistance s'est déjà installée. Les concentrations plasmatiques des IP et des INNTI, dont la marge thérapeutique est étroite, peuvent être des marqueurs intermédiaires de l'efficacité et permettent la détection de concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques avant un échec virologique.

Ces dosages permettent aussi de contrôler l'adhésion, de dépister un problème d'absorption, de détecter les surdosages, souvent à l'origine d'intolérance et par conséquent, d'inobservance et d'échec thérapeutique.

Ainsi, la pratique des dosages plasmatiques est un moyen de surveillance qui permettrait de prévenir la survenue d'un nouvel échec thérapeutique.

1-8-5-2- Suivi biologique :

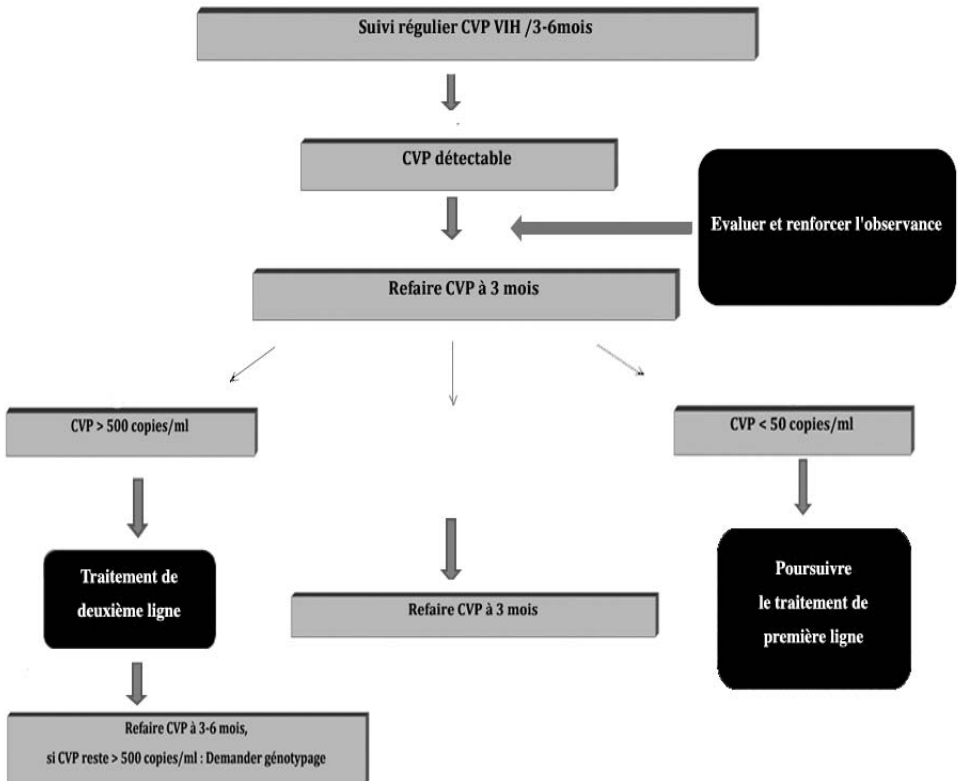
- Contrôler annuellement les sérologies de la toxoplasmose et du CMV, préalablement négatives, et pratiquer une PCR CMV tous les 3 mois quand le taux des CD4 $< 50/\text{mm}^3$. Si la PCR est positive, il faut compléter par un fond d'œil (Forte recommandation, grade A).
- Rechercher une mycobactériose atypique si le patient est fébrile avec un taux des CD4 $< 50/\text{mm}^3$ (Forte recommandation, grade A).
- Faire introduire les dosages plasmatiques des ARV comme paramètre de surveillance au même titre que les mesures de la CVP et du taux des CD4. (Recommandation soumise à condition)

1-8-5-2-1- Si échec de première ligne, vérifier l'observance et procéder éventuellement à une modification du traitement.

1-8-5-2-2- Si échec de deuxième ligne, faire un génotypage, si possible un dosage des ARV et renforcer l'observance.

1-8-5-2-3- Suivi de l'efficacité thérapeutique : Il est fondé sur la pratique des marqueurs immuno-virologiques (CD4 et CVP) 1 mois après la modification du traitement, puis à 3 mois et 6 mois et ensuite tous les 3 mois si la CVP est détectable. Si la CVP est devenue indétectable, la surveillance se fera tous les 3 mois si le taux des CD4 < 350/mm³ et tous les 6 mois si le taux des CD4 > 350/mm³.

Algorithme 1 : Suivi de l'échec



1-8-6- Appui psychosocial

Toutes les PVVIH doivent bénéficier de consultations psychologiques afin de maintenir une bonne observance et prévenir l'échec. En cas d'échec, une double action aux plans social et psychologique doit être menée :

1-8-6-1- Au plan sociologique :

- Adresser la PVVIH à l'assistante sociale pour une aide sociale : moyens financiers, carte de transport gratuit, aide au logement, aide à un projet.
- Contacter des associations d'aide aux PVVIH.

1-8-6-2- Au plan psychologique :

- Counseling.
- Groupe de soutien.
- Psychothérapie cognitivo-comportementale.
- Education thérapeutique.
- Prise en charge psychiatrique si nécessaire : dépression majeure, conduites addictives.

Ces recommandations ne sont pas spécifiques à l'échec, mais prennent toute leur importance en cas d'échec pour aider à en analyser les causes.