

4

Traitement antirétroviral

Depuis les précédentes recommandations du groupe d'experts sur la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH en 2004, de nouveaux médicaments et de nouvelles associations fixes de deux INTI ont été commercialisés, de nouveaux schémas thérapeutiques à la fois plus simples et mieux tolérés ont été validés. Les présentes recommandations tiennent compte de ces éléments nouveaux et ont pour objectif de répondre aux questions suivantes :

- quels sont les objectifs du traitement antirétroviral ?
- quand débiter un premier traitement antirétroviral ?
- quelles associations d'antirétroviraux devraient être utilisées préférentiellement en première intention ?
- quelles associations d'antirétroviraux ne doivent pas être prescrites en première intention ?
- pourquoi et comment modifier un premier traitement antirétroviral ?
- comment prévenir et gérer un échec thérapeutique sous antirétroviraux ?

Les situations particulières (VIH-2, grossesse, primo-infection...) sont abordées dans les chapitres spécifiques.

OBJECTIFS GÉNÉRAUX DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

L'objectif principal du traitement antirétroviral est de diminuer la morbidité et la mortalité de l'infection par le VIH en restaurant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm³. En pratique, cela est possible grâce à une réduction maximale de la réplication virale (charge virale plasmatique < 50 copies/ml), qui permet la meilleure restauration immunitaire et limite au maximum le risque de sélection de virus résistants. Outre l'efficacité et la tolérance, la recherche de la meilleure qualité de vie possible est également un objectif à prendre en compte dans le choix d'un traitement antirétroviral en 2006.

Les facteurs prédictifs d'une réponse virologique durable après l'instauration d'un premier traitement antirétroviral sont, outre sa puissance, le niveau de charge virale et de lymphocytes CD4 à l'initiation de traitement, l'observance du traitement et la vitesse de réduction de la charge virale après l'instauration du traitement [1-3].

QUAND DÉBITER UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL ?

Le moment le plus approprié pour débiter un traitement antirétroviral est aujourd'hui l'un des sujets les plus controversés concernant la prise en charge de la maladie. Il existe néanmoins des situations – infection par le VIH évoluée ou peu évoluée (*voir plus loin*) – où les recommandations reposent sur des faits dont le niveau de preuve est élevé. En revanche,

dans les situations intermédiaires, en l'absence d'essai randomisé explorant la question de la date optimale du début du traitement, seule l'accumulation de données provenant de cohortes observationnelles permet de fournir une aide à cette prise de décision.

- Chez les *patients symptomatiques* (infection opportuniste majeure, autre affection de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC 1993) et chez les *sujets asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³* (ou < 15 p. 100), plusieurs essais thérapeutiques ont démontré le bénéfice de l'introduction d'un traitement antirétroviral, tant en termes de survie que de réduction de la progression de la maladie [4, 5]. Les patients débutant un traitement à ce stade de la maladie ont un pronostic beaucoup plus défavorable que les patients débutant un traitement avec un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm³ [6] ; mais chez ces patients, la signification pronostique du nombre initial de lymphocytes CD4 s'efface devant celle du nombre de lymphocytes CD4 et de la charge virale plasmatique observés 6 mois après le début du traitement [7]. Cela souligne l'obligation d'efficacité immédiate du premier traitement chez ces patients afin d'obtenir la meilleure restauration immunitaire dans les meilleurs délais. Cette exigence a d'ailleurs motivé un avis du Conseil national du Sida (CNS)⁽¹⁾ qui recommande que les patients naïfs ayant des lymphocytes CD4 inférieurs à 200/mm³ ne participent pas aux essais cliniques de nouveaux traitements avant que leur sécurité, leur efficacité et leur dose optimale n'aient été établies.

- Chez les *patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm³*, les résultats de plusieurs études de cohortes ont montré qu'il n'y a pas de bénéfice clinique (survenue d'événements Sida ou décès) à commencer un traitement antirétroviral tant que le nombre de lymphocytes CD4 est supérieur à 350/mm³. Cependant, l'initiation d'un traitement chez les patients ayant une charge virale plasmatique supérieure à 100 000 copies ARN VIH/ml ou un pourcentage de lymphocytes CD4 inférieur à 15 p. 100 peut être envisagée, même si des études de cohortes montrent qu'il ne semble pas y avoir d'inconvénient à retarder le traitement, notamment du fait de la toxicité à long terme des antirétroviraux [6, 8-11].

- Chez les *patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 350/mm³*, il est nécessaire d'individualiser la décision en appréciant les bénéfices escomptés (restauration immunitaire, réduction de la morbidité et de la mortalité induites par l'infection par le VIH, réduction du risque de transmission du VIH aux partenaires sexuels) par rapport aux inconvénients de l'instauration précoce d'un traitement antirétroviral (Tableau 4-1). En effet, en l'absence de traitement, le temps moyen pour passer d'un niveau de lymphocytes CD4 de 350/mm³ à 200/mm³ est de 3 à 5 ans [12]. Débuter un traitement antirétroviral autour de 350 lymphocytes CD4/mm³ augmente d'autant l'exposition aux antirétroviraux et ses conséquences en termes de toxicité. D'un autre côté, chez ces patients asymptomatiques, même s'il n'y a pas d'urgence à débiter un traitement antirétroviral, il faut garder à l'esprit que le risque de progression clinique augmente de façon continue avec la baisse des lymphocytes CD4. Enfin, plusieurs arguments récents, qui n'étaient pas disponibles dans les recommandations de 2004, plaident en faveur de l'instauration d'un traitement antirétroviral autour de 350 lymphocytes CD4/mm³ :

- l'un des éléments justifiant jusque-là l'attentisme était la toxicité à long terme des traitements antirétroviraux ; on dispose à présent de traitements plus simples et mieux supportés, tant à court qu'à moyen terme ;

- les essais de traitement intermittent « guidé par les CD4 » [13-15] ont montré que le passage du nombre des lymphocytes CD4 au-dessous de 250/mm³ est associé à un risque plus important de progression clinique de la maladie.

(1) Avis sur les conditions de participation à des protocoles d'essai clinique de nouveaux traitements, pour les patients infectés par le VIH et n'ayant jamais pris d'antirétroviraux, 17 mars 2005, CNS : <http://www.cns.sante.fr>

Tableau 4-1 Débuter un premier traitement antirétroviral dès que le nombre de lymphocytes CD4 devient inférieur à 350/mm³ : bénéfices potentiels et inconvénients

Bénéfices potentiels	Inconvénients
Restauration des fonctions immunitaires. La pente de remontée des lymphocytes CD4 est la même, quel que soit le niveau initial des lymphocytes CD4	Augmentation du risque cumulé de survenue d'effets indésirables pouvant altérer la qualité de vie
Le risque de progression clinique est d'autant plus faible que le nombre de lymphocytes CD4 est élevé à l'initiation d'un traitement antirétroviral, particulièrement lorsque ce nombre est inférieur à 350/mm ³	Augmentation du risque de sélection de souches virales résistantes, surtout en cas d'observance suboptimale, susceptible de limiter le bénéfice de thérapeutiques à venir
Réduction du risque de transmission du VIH	

En l'absence de résultats issus d'un essai thérapeutique comparant l'introduction d'un traitement à 350 versus 200 lymphocytes CD4/mm³, il convient de tenir compte des résultats d'études de cohortes observationnelles. Des méthodes d'analyse de ces données de plus en plus sophistiquées [16] sont utilisées, sous certaines conditions, pour estimer l'effet du traitement dans ces études d'observation. Il est vraisemblable que ces méthodes seront utiles pour apporter une réponse plus précise à la question du moment optimal pour débiter un traitement si aucun essai randomisé n'est réalisé. D'ores et déjà, les résultats concernant la valeur prédictive de paramètres cliniques et biologiques sur l'évolution de la maladie, avec ou sans traitement antirétroviral, permettent de guider une décision thérapeutique individualisée. Les éléments suivants doivent être pris en compte.

- *La charge virale plasmatique.* La valeur pronostique de la charge virale plasmatique à l'instauration d'un traitement est moins importante que celle des lymphocytes CD4 lorsqu'elle est inférieure à 100 000 copies/ml. En revanche, plusieurs études de cohortes ont montré qu'une charge virale plasmatique élevée (en particulier supérieure à 100 000 copies/ml) est un facteur pronostique péjoratif, quel que soit le taux de lymphocytes CD4 [6, 17, 18].

- *Le pourcentage de lymphocytes CD4.* Un pourcentage de lymphocytes CD4 inférieur à 15 p. 100 des lymphocytes totaux est considéré comme une situation à risque d'infection opportuniste et doit être pris en compte au même titre que le nombre absolu des lymphocytes CD4, ces deux valeurs pouvant être discordantes chez certains patients [19].

- *L'âge du patient.* Le risque de progression est plus rapide chez les patients débutant le traitement après 50 ans [6].

Une éventuelle *co-infection virale* (VHB, VHC). Le choix de l'ordre d'introduction respective du traitement de l'hépatite chronique et du VIH doit être discuté (voir Chapitre 11).

Chez les *femmes*, les perspectives de grossesse doivent être évoquées afin de discuter des risques et contraintes de suivi d'une grossesse selon qu'elle est débutée avant ou après la mise sous antirétroviraux et dans la perspective du choix d'un traitement antirétroviral minimisant les risques d'embryo-fœtotoxicité.

L'adhésion et la préparation du patient au traitement. Elles sont essentielles dans le succès thérapeutique [20]. Plusieurs études de cohorte ont mis en évidence que l'observance du premier traitement, évaluée soit directement, soit indirectement par la mesure de la charge virale ou des lymphocytes CD4 après 6 mois de traitement antirétroviral, constitue le meilleur facteur prédictif de succès thérapeutique prolongé, supplantant parfois la valeur prédictive des paramètres préthérapeutiques classiques [7, 9, 21, 22]. L'efficacité de consultations spécifiques d'éducation thérapeutique et d'aide à l'observance a été démontrée en termes de succès immunovirologique [23, 24]. Avant de débiter le traitement antirétroviral, l'information et l'éducation du patient sont indispensables pour optimiser l'adhésion à

la stratégie thérapeutique envisagée et les éléments suivants doivent être discutés avec le patient :

- le caractère chronique mais potentiellement fatal de l'infection par le VIH ;
- les buts du traitement antirétroviral ;
- l'importance du premier traitement antirétroviral, qui est associé aux meilleures chances de succès immunovirologique ;
- la complexité des traitements et la possibilité d'effets indésirables à court, moyen et long termes ;
- les enjeux de la qualité d'une bonne observance et les conséquences d'une mauvaise observance (résistance aux antirétroviraux, efficacité moindre des schémas thérapeutiques ultérieurs), en expliquant que le risque de sélection de virus résistants n'est pas le même selon que l'échappement par inobservance survient sous traitement avec INNTI (risque élevé) ou sous traitement avec IP (risque plus faible si l'échappement est identifié et pris en charge rapidement).

Il paraît souhaitable, bien avant la date prévisible de début de traitement, de préparer le patient au traitement dans le cadre d'une démarche de soutien multidisciplinaire pouvant faire intervenir pharmaciens, infirmières, travailleurs sociaux, psychiatres, psychologues, médecins traitants, associations de patients et parfois l'entourage familial du patient.

- Chez les patients symptomatiques (infection opportuniste majeure, autre affection de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC 1993), il est recommandé de débiter un traitement antirétroviral le plus rapidement possible en tenant compte du traitement de l'infection opportuniste et des interactions éventuelles (A1a).
- Chez les patients asymptomatiques ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm³, il est recommandé de débiter un traitement antirétroviral sans délai (A1a).
- Chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm³, l'introduction d'un traitement antirétroviral n'est habituellement pas recommandée mais peut s'envisager dans certaines circonstances, en particulier lorsque la charge virale plasmatique est supérieure à 100 000 copies ARN VIH/ml (A1a).
- Chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 350/mm³, il est recommandé d'envisager de débiter un traitement antirétroviral dès que le taux de lymphocytes CD4 devient inférieur à 350/mm³ (A1a) et de ne le différer que s'il existe des arguments individuels pour cela, en particulier si le patient exprime qu'il n'est pas prêt (B1b).
- Dans tous les cas, l'instauration d'un traitement antirétroviral doit être préparée, au besoin par un travail multidisciplinaire pour optimiser l'adhésion au traitement et aux soins (A111).

PAR QUEL TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL FAUT-IL COMMENCER ?

Le choix thérapeutique initial est une décision essentielle pour l'avenir thérapeutique du patient et doit être effectué par un médecin bien formé et expérimenté.

Objectifs du premier traitement

En 2006, un premier traitement antirétroviral doit permettre de rendre la charge virale indétectable (< 50 copies ARN VIH/ml) en 6 mois. Au cours de cette période, il convient de s'assurer que cet objectif est susceptible d'être atteint, par une mesure de la charge virale plasmatique :

- à 1 mois, date à laquelle la charge virale plasmatique (CV) doit avoir baissé d'au moins 1 log ARN VIH/ml ;
- à 3 mois, date à laquelle la CV doit avoir baissé d'au moins 2 log ARN VIH/ml et/ou être inférieure à 400 copies/ml.

La non-atteinte de ces objectifs intermédiaires témoigne presque toujours d'une mauvaise observance, parfois d'interactions médicamenteuses, ou d'un sous-dosage, qui doivent être recherchés (notamment par dosage plasmatique des IP) et corrigés sans délai.

Faut-il faire un test de résistance avant de commencer un traitement ?

Il est recommandé de réaliser un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection par le VIH et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données (voir Chapitre 9). Il est recommandé de renouveler ce test au moment de l'initiation du traitement en cas de suspicion de surinfection. Dans le cas où le test génotypique n'a pas pu être réalisé au moment de la découverte de l'infection, il est recommandé de le faire au moment de l'initiation du premier traitement. Cette recommandation est d'autant plus forte que le traitement initial comportera un INNTI. Ce premier test génotypique permet aussi la détermination du sous-type viral (VIH-1 B et non-B)

Schémas validés

En 2006, de nombreux antirétroviraux sont disponibles (Tableau 4-II).

Pour un premier traitement antirétroviral, il convient de recourir à une association de trois antirétroviraux (trithérapie), en faisant appel à l'un des schémas suivants :

- 2 INTI + 1 IP ou 2 INTI + 1 INNTI (schémas à préférer) ;
- 3 INTI (schéma à réserver à des situations précises, voir plus loin).

Il existe de nombreuses options validées en termes d'efficacité viro-immunologique. Dans le choix d'un premier traitement antirétroviral, il faut maintenant prendre en compte d'autres éléments, tels que la tolérance immédiate, la tolérance à long terme, la simplicité de prise en fonction des conditions de vie des patients et les conséquences d'un échec sur les options ultérieures.

Toutes les options efficaces et validées n'ont pas été comparées entre elles, que ce soit sur le critère d'efficacité ou, a fortiori, sur d'autres critères. Les principaux arguments du choix du schéma d'une première trithérapie antirétrovirale sont présentés ci-dessous.

Trithérapie avec IP versus trithérapie avec INNTI

Plusieurs essais thérapeutiques ont montré qu'une trithérapie avec INNTI est aussi efficace qu'une trithérapie avec IP non potentialisé par le ritonavir. On ne dispose pas de résultats d'essai comparant INNTI et IP potentialisé [25-27]. Le tableau 4-III montre les avantages et inconvénients de ces deux schémas de trithérapie.

Efavirenz versus névirapine

Un seul grand essai randomisé a comparé l'efavirenz et la névirapine dans une trithérapie comportant par ailleurs la stavudine et la lamivudine [28]. Cet essai a montré

Tableau 4-II Doses, principales précautions d'emploi et prix des antirétroviraux en 2006

DCI Spécialités (Coût mensuel) ⁽¹⁾	Doses habituelles chez l'adulte	Précautions d'emploi
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Abacavir Ziagen® (310,88)	300 mg × 2/j ou 600 mg × 1/j	Le risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir impose une vigilance particulière en début de traitement. En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée L'introduction conjointe d'abacavir et d'un INNTI expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'un syndrome d'hypersensibilité
Emtricitabine Emtriva® (180,30)	200 mg × 1/j	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB
Didanosine Videx® (135,32 à 211,22)	≥ 60 kg : 400 mg × 1/j < 60 kg : 250 mg × 1/j à jeun	Risque de neuropathie périphérique, de pancréatite Surveillance de la lipase
Lamivudine Epivir® (181,16)	150 mg × 2/j ou 300 mg × 1/j	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB
Stavudine Zerit® (204,16 à 211,19)	≥ 60 kg : 40 mg × 2/j < 60 kg : 30 mg × 2/j	Risque de neuropathie, de lipoatrophie Pas d'indication dans un premier traitement antirétroviral
Zidovudine Retrovir® (235,97)	300 mg × 2/j	Surveillance NFS (hémoglobine, neutrophiles)
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse		
Ténofovir Viread® (375,93)	245 mg × 1/j au cours d'un repas	Une surveillance mensuelle de la fonction rénale est recommandée au cours d'un traitement par ténofovir. Le risque de néphrotoxicité à long terme (> 3 ans) ne peut pas être précisé actuellement. La surveillance de la fonction rénale (par le calcul de la clairance de la créatinine et la mesure de la phosphorémie) est recommandée avant l'initiation du traitement par le ténofovir DF, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Efavirenz Sustiva® (320,16)	600 mg × 1/j au coucher	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement Risque d'éruption cutanée Inactif sur VIH-2 et VIH-1 du groupe O Contre-indiqué chez la femme enceinte ou n'utilisant pas de contraception efficace

suite du tableau page suivante ►

Tableau 4-II (suite) Doses, principales précautions d'emploi et prix des antirétroviraux en 2006

DCI Spécialités (Coût mensuel) ⁽¹⁾	Doses habituelles chez l'adulte	Précautions d'emploi
Névirapine Viramune® (284,84)	200 mg × 1/j pendant 14 jours, puis 200 mg × 2/j	Inactif sur VIH-2 et VIH-1 du groupe O. Non recommandé si CD4 > 400/mm ³ chez les hommes et > 250/mm ³ chez les femmes en raison d'une majoration du risque d'hépatotoxicité. Au cours des 18 premières semaines de traitement, il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse. Il ne faut pas entreprendre simultanément un traitement comportant de l'abacavir et de la névirapine
Inhibiteurs de protéase ⁽²⁾		
Atazanavir/ritonavir Reyataz®/Norvir® (491,27)	300/100 mg × 1/j au cours des repas	Hyperbilirubinémie non conjuguée Troubles digestifs Interactions médicamenteuses multiples
Indinavir/ritonavir Crixivan®/Norvir® (170,52 à 325,18) ⁽³⁾	400/100 mg × 2/j	Risque de coliques néphrétiques Nécessité d'une hydratation abondante, même en 2 prises par jour à dose réduite en association avec ritonavir Effets rétinopathe-like (xérodermie, ongles incarnés)
Fosampnénavir/ritonavir Telzir®/Norvir® (407,91)	700/100 mg × 2/j	Risque de rash Troubles digestifs d'intensité modérée
Lopinavir/ritonavir Kaletra® (513,96)	400/100 mg × 2/j	Troubles digestifs fréquents, mais habituellement d'intensité modérée. Lipodystrophie. Hypertriglycéridémie, parfois importante
Nelfinavir Viracept® (425)	1 250 mg × 2/j au cours des repas	Variabilité pharmacocinétique interindividuelle Diarrhée fréquente Nécessité absolue de prise au cours du repas
Saquinavir HGC/ ritonavir Invirase®/Norvir® (390,05) ⁽⁴⁾	1 000/100 mg × 2/j	Troubles digestifs, lipodystrophie, dyslipidémie
Tipranavir/ritonavir Aptivus®/Norvir® ⁽⁵⁾	500/200 mg × 2/j	Troubles digestifs, lipodystrophie Dyslipidémie, hyperglycémie, cytolyse hépatique Interactions médicamenteuses multiples
Inhibiteur de fusion		
Enfuvirtide Fuzeon® (1691,43)	90 mg × 2/j SC	Réactions au point d'injection Myalgies, pneumonies

(1) En euros d'après le dictionnaire Vidal 2006.

(2) Le prix est celui de l'IP auquel il convient de rajouter le prix du Norvir®, soit 353,77 euros les 336 gélules de 100 mg.

(3) Boîte de 90 gélules à 400 mg ou boîte de 180 gélules à 400 mg.

(4) Boîte de 120 comprimés dosés à 500 mg.

(5) En attente de l'avis de la commission de transparence.

Le coût mensuel (en euros) des co-formulations d'INTI est de 395,85 pour le Combivir®, 474,60 pour le Kivexa®, 654,91 pour le Trizivir® et 538,84 pour le Truvada®.

Tableau 4-III Avantages et inconvénients des deux stratégies préférées pour un premier traitement antirétroviral (2 INTI + 1 IP et 2 INTI + 1INNTI)

	Avantages	Inconvénients
IP	Barrière génétique forte (plusieurs mutations sont nécessaires pour conférer une résistance)	Effets indésirables métaboliques Inhibiteurs et substrats du cytochrome CYP3A4 ; risque d'interactions médicamenteuses, en particulier pour les IP/r
INNTI	Faible nombre de comprimés et de prises Effets indésirables métaboliques moindres que ceux des IP	Barrière génétique faible (résistance de haut niveau conférée par une seule mutation) Résistance croisée à l'ensemble de la classe Risque d'éruption cutanée et d'hépatotoxicité Inducteurs du cytochrome CYP3A4 ; risque d'interactions médicamenteuses

que le taux d'échec virologique n'était pas significativement différent entre les patients recevant la névirapine et ceux qui recevaient l'efavirenz, mais l'équivalence n'a pas pu être affirmée. Deux décès imputables à la névirapine ont été rapportés, l'un par hépatite fulminante, l'autre par complication bactériémique d'un syndrome de Stevens-Johnson. La fréquence des effets indésirables cliniques était plus importante avec l'efavirenz pour les effets neuropsychiques et avec la névirapine pour les manifestations hépatobiliaires. Il n'y avait pas de différence pour les manifestations cutanées. La fréquence des anomalies biologiques hépatiques était plus élevée avec la névirapine qu'avec l'efavirenz.

Des analyses complémentaires ont montré que :

- l'efficacité du traitement était moins bonne lorsque la charge virale était supérieure à 100 000 copies/ml ou le nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 250/mm³, et cela de façon comparable avec la névirapine et l'efavirenz [29] ;
- il y avait significativement plus d'éruptions cutanées sous névirapine que sous efavirenz chez les femmes ayant plus de 200 lymphocytes CD4/mm³ [29] ;
- l'incidence des effets indésirables hépatiques n'était pas plus élevée dans les bras névirapine que dans le bras efavirenz, après exclusion des femmes ayant plus de 250 lymphocytes CD4/mm³ et des hommes ayant plus de 400 lymphocytes CD4/mm³ [30].

Choix de l'inhibiteur de protéase

Les premières trithérapies avec IP reposaient sur des IP non potentialisés par le ritonavir, qui ne doivent plus être utilisés aujourd'hui :

- le ritonavir et l'indinavir, en raison de leurs effets indésirables ;
- le saquinavir et le nelfinavir en raison de leur puissance insuffisante. Ce dernier, dont l'aire sous la courbe ne peut pas être augmentée par le ritonavir ne doit plus être utilisé, compte tenu des autres options actuellement disponibles.

Les IP potentialisés par une faible dose de ritonavir (en général 100 mg 2 fois par jour) ont une efficacité renforcée en raison d'un meilleur index thérapeutique, mais parfois au prix d'effets indésirables. L'association du ritonavir à faible dose augmente de façon importante l'aire sous la courbe de l'IP associé, en augmentant soit la demi-vie d'élimination (fosamprenavir, indinavir), soit la concentration maximale (lopinavir, saquinavir), ce qui permet de réduire la dose ou la fréquence des prises, mais rend parfois souhaitable le contrôle des concentrations plasmatiques résiduelles de l'IP associé, notamment pour prévenir ou corriger, par une adaptation de la dose, des effets indésirables en rapport avec un surdosage. Parce qu'ils ont une barrière génétique plus élevée que les INNTI, les IP n'entraînent que rarement des résistances précoces à l'ensemble des médicaments de la classe quand les concentrations plasmatiques sont insuffisantes, notamment du fait d'une observance imparfaite.

Le *lopinavir* est actuellement co-formulé avec le ritonavir (133/33 mg par capsule). La dose standard est de 400/100 mg 2 fois par jour. Il est supérieur au nelfinavir en termes d'efficacité virologique, en association avec la stavudine et la lamivudine [31], et est actuellement utilisé comme comparateur dans les essais évaluant de nouveaux IP. Il présente plusieurs inconvénients : troubles digestifs, hyperlipidémie, lipodystrophie, nombre d'unités de prises, nécessité de conservation au réfrigérateur. Son avantage, en cas d'échappement virologique, est que les mutations de résistance ne sont sélectionnées que lentement. La nouvelle forme galénique sèche (200/50 mg par comprimé), attendue fin 2006, permettra de diminuer le nombre d'unités de prises, ne nécessitera plus de conservation au froid et pourrait avoir une meilleure tolérance digestive.

Le *fosampvénavir* est une prodrogue de l'amprénavir, à laquelle il se substitue. Il doit être utilisé avec le ritonavir. Son efficacité virologique est comparable à celle du nelfinavir, en association à abacavir + lamivudine [32]. Un essai comparatif avec le lopinavir/r a démontré l'absence de différence en termes de tolérance clinique et biologique entre les deux IP et la non-infériorité du fosampvénavir en termes d'efficacité immunovirologique⁽¹⁾. La dose recommandée est de 700/100 mg 2 fois par jour. Il existe un risque d'éruption cutanée et d'hépatite cytolytique en début de traitement.

Le *saquinavir/r* peut être utilisé à la dose de 1 000 mg/100 mg ritonavir 2 fois par jour.

Si l'*indinavir/r* est utilisé (400 à 600 mg/100 mg ritonavir 2 fois par jour), les doses doivent être adaptées selon les résultats des dosages plasmatiques.

L'*atazanavir*, non potentialisé par le ritonavir, a une efficacité virologique comparable à celle du nelfinavir, en association avec didanosine + stavudine [33] et en association avec stavudine + lamivudine [34, 35]. Il n'a pas l'AMM en France pour un premier traitement antirétroviral. Un essai comparant l'atazanavir potentialisé par le ritonavir avec le lopinavir/r est en cours. Tant que les résultats de cet essai ne sont pas disponibles, l'atazanavir ne peut pas être recommandé en première intention.

Le *tipranavir* et le *darunavir* (TMC-114) en association avec le ritonavir n'ont pas d'indication dans un premier traitement antirétroviral.

Choix des deux INTI de la trithérapie

L'association *zidovudine + lamivudine* est celle pour laquelle on dispose de plus de données. Elle a démontré son efficacité et sa tolérance au sein de multiples trithérapies. Elle existe sous la forme d'une combinaison fixe (Combivir[®]) à la dose d'un comprimé 2 fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux de la zidovudine (intolérance digestive, anémie et cytotoxicité mitochondriale).

Les associations *stavudine + lamivudine* ou *zidovudine + didanosine* n'offrent pas d'avantages, sont plus contraignantes et/ou moins bien tolérées, notamment en termes de cytotoxicité mitochondriale.

L'association *didanosine + stavudine* est moins bien tolérée, expose à un risque d'échec plus important que l'association zidovudine + lamivudine, que ce soit en association avec le nelfinavir ou avec l'efavirenz [26]. Son utilisation est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et lors du traitement de l'hépatite C (en raison d'une interaction intracellulaire avec la ribavirine).

Les associations *ténofovir + (lamivudine ou emtricitabine)* offrent l'avantage de permettre une administration en monoprise quotidienne. L'association ténofovir + lamivudine, est d'efficacité virologique équivalente à celle de stavudine + lamivudine mais elle est mieux tolérée et a significativement moins d'impact sur les paramètres lipidiques [36]. L'association ténofovir + emtricitabine existe sous la forme d'une co-formulation (Truvada[®], 1 cp/j). Elle est plus efficace tant sur le plan virologique qu'immunologique et mieux tolérée que le

(1) Présentation soumise au congrès mondial du Sida à Toronto.

Combivir® [37]. Ces trois médicaments (lamivudine, emtricitabine et ténofovir) ayant une activité anti-VHB, il est recommandé d'avoir précisé le statut sérologique VHB du patient avant de prescrire l'un d'eux.

L'association *didanosine + (lamivudine ou emtricitabine)* offre l'avantage de permettre une prise par jour. Elle a été évaluée principalement en association avec l'efavirenz [38, 39]. Dans ce cadre, elle est plus efficace que l'association stavudine + didanosine [38].

L'association *abacavir + lamivudine* a également été évaluée dans plusieurs essais en premier traitement antirétroviral. Elle existe sous forme d'une co-formulation (Kivexa®, 1 cp/j). Elle a l'avantage de la simplicité de prise et de la tolérance mais expose au risque immédiat d'hypersensibilité (de l'ordre de 5 p. 100) liée à l'abacavir. Son efficacité et sa tolérance ont été confirmées dans plusieurs essais, en association à l'efavirenz [40, 41].

Trithérapie d'INTI

L'association *zidovudine + lamivudine + abacavir*, commercialisée sous forme de co-formulation (Trizivir®) est la mieux étudiée. Elle offre l'intérêt de sa simplicité de prise (1 comprimé 2 fois par jour) et permet d'épargner deux classes thérapeutiques. Cette association s'est avérée supérieure à l'association zidovudine + lamivudine + indinavir en termes d'efficacité virologique [42], sauf chez les patients ayant une charge virale plasmatique initiale supérieure 100 000 copies/ml [43].

Cette association est cependant significativement moins efficace qu'un traitement comportant de l'efavirenz (Combivir® + efavirenz ou Trizivir® + efavirenz) [44]. Elle doit donc être réservée aux seuls patients ayant une charge virale inférieure à 100 000 copies/ml, ayant une contre-indication à une trithérapie avec IP ou INNTI (par exemple, co-prescription d'un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine) et souhaitant bénéficier de la simplicité de prise du Trizivir®.

Aucune autre trithérapie d'INTI ne peut être envisagée comme premier traitement antirétroviral car elle expose à la fois à un risque élevé d'échec primaire et à celui de sélection de virus résistants.

Stratégies alternatives aux trithérapies conventionnelles

Induction-maintenance

Objectifs

La vitesse de la décroissance de la charge virale dans les premières semaines qui suivent l'instauration du traitement antirétroviral est prédictive d'une réponse virologique prolongée [45]. L'objectif de la stratégie d'induction-maintenance est donc d'induire rapidement une réponse immunovirologique puis, une fois la charge virale devenue indétectable à 50 copies/ml, de proposer un traitement plus simple, associé à un risque plus faible de survenue d'effets indésirables et toxiques, et restant aussi efficace que l'association initiale.

Stratégies étudiées

- *Induction par une quadrithérapie-maintenance par une trithérapie.* Plusieurs essais cliniques randomisés ont comparé l'efficacité virologique et la toxicité d'une quadrithérapie par rapport à une trithérapie en première ligne de traitement. La supériorité des quadrithérapies n'a pas été démontrée, quel que soit le schéma testé : 2 INTI + 1 INNTI + 1 IP, 2 INTI + 2 IP ou 3 INTI + 1 INNTI. La fréquence élevée des arrêts de traitement pour effets indésirables dans plusieurs de ces essais [46, 47] conduit à ne pas recommander cette stratégie actuellement (Aa).

- *Induction par une trithérapie + enfuvirtide-maintenance sans enfuvirtide.* Cette stratégie pourrait concerner les patients à un stade très avancé de la maladie (Sida ou taux de

Tableau 4-IV Associations à utiliser préférentiellement

Trithérapie avec IP (Choisir un médicament dans chaque colonne)			Commentaires⁽¹⁾
Abacavir	Lamivudine		Abacavir + lamivudine : Kivexa®
Ténofovir	Emtricitabine		Ténofovir + emtricitabine : Truvada®
Zidovudine		Fosamprénavir/r ⁽²⁾	Zidovudine + lamivudine : Combivir® Fosamprénavir/r : 700/100 mg × 2
		Lopinavir/r ⁽²⁾	Lopinavir/r : 400/100 mg × 2
		Saquinavir/r ⁽²⁾	Saquinavir/r : 1 000/100 mg × 2
Trithérapie avec INNTI (Choisir un médicament dans chaque colonne)			
Abacavir	Lamivudine	Efavirenz	L'introduction conjointe d'abacavir et d'un INNTI expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'un syndrome d'hypersensibilité
Didanosine	Emtricitabine		
Ténofovir			
Zidovudine			

(1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 4-II.

(2) Deux essais randomisés en cours (fosamprénavir/r versus lopinavir/r et saquinavir/r versus lopinavir/r permettront dans un avenir proche de mieux positionner ces trois IP.

Tableau 4-V Autres associations possibles

Trithérapie avec IP (Choisir un médicament dans chaque colonne)			Commentaires⁽¹⁾
Abacavir	Lamivudine	Atazanavir/r ⁽²⁾	Atazanavir/r : 300/100 mg
Ténofovir	Emtricitabine	Indinavir/r	Indinavir/r : 400/100 mg × 2
Zidovudine			
Trithérapie avec INNTI (Choisir un médicament dans chaque colonne)			
Didanosine	Lamivudine	Névirapine	
Ténofovir	Emtricitabine		
Zidovudine			
Trithérapie d'INTI			
Zidovudine	Lamivudine	Abacavir	L'association des ces 3 INTI existe en formulation fixe (Trizivir®), offre l'avantage d'une simplicité de prise (1 cp 2 fois par jour), mais ne doit être utilisée qu'en cas de contre-indication à l'utilisation des IP et des INNTI et si la CV est inférieure à 100 000 copies/ml

(1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 4-II.

(2) Absence d'AMM en France pour l'atazanavir en premier traitement. Un essai comparant atazanavir/r et lopinavir/r est en cours.

CD4 < 100 mm³). Un essai clinique randomisé est actuellement en cours pour évaluer cette stratégie (CIII).

Traitements sans INTI

Objectifs

L'objectif de tels schémas thérapeutiques est d'épargner la classe des INTI pour des traitements ultérieurs et de diminuer les risques de toxicité mitochondriale liés à l'exposition prolongée aux médicaments de cette classe.

Stratégies étudiées

- *Bithérapie 1 IP + 1 INNTI*. Cette stratégie a été peu étudiée [48]. Un essai comparant une trithérapie conventionnelle à un schéma de ce type a été interrompu en raison d'une moindre efficacité virologique du schéma alternatif [49]. Elle ne doit donc pas être utilisée dans le cadre d'un premier traitement antirétroviral (Alb).
- *Monothérapie d'IP*. Cette stratégie n'a été évaluée que dans le cadre d'essais pilotes de petite taille et ne peut pas être recommandée actuellement (CIII).

En résumé :

- les schémas « Induction par une quadrithérapie-maintenance par une trithérapie » ne sont pas recommandés (Ala) ;
- la stratégie « Induction par une trithérapie + enfuvirtide suivie de maintenance sans enfuvirtide » est en cours d'évaluation et ne peut pas faire l'objet d'une recommandation en 2006 (CIII) ;
- une bithérapie par 1 IP + 1 INNTI ne doit pas être utilisée comme premier traitement antirétroviral (Alb) ;
- une monothérapie d'IP comme premier traitement antirétroviral est en cours d'évaluation et ne peut pas faire l'objet d'une recommandation en 2006 (CIII).

Tableau 4-VI Associations à ne pas utiliser

	Commentaires
Zidovudine + stavudine + N ⁽¹⁾	Antagonisme
Stavudine + didanosine + N	Toxicité très importante (cytopathie mitochondriale, lipoatrophie, acidose lactique). Association formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et chez les patients traités par ribavirine
Stavudine + N	La stavudine est l'INTI qui expose au risque de toxicité mitochondriale le plus élevé (lipoatrophie, neuropathie...). Il est toujours possible d'utiliser en première intention un IN ayant un profil de tolérance plus favorable
Ténofovir + abacavir + lamivudine	Défaut de puissance, risque élevé de sélection de virus résistants
Ténofovir + didanosine + N	Efficacité moindre, toxicité accrue, baisse des lymphocytes CD4
2 INTI	Puissance insuffisante
1 INNTI + 1 IP	Rapport bénéfice/risque non favorable

(1) N : quel(s) que soi(en)t le(s) médicament(s) associé(s).

Recommandations

Les associations à utiliser de préférence sont présentées dans le tableau 4-IV, les autres associations possibles dans le tableau 4-V et les associations à ne pas utiliser dans le tableau 4-VI.

GESTION D'UN PREMIER TRAITEMENT EFFICACE

Nous ne traitons ici que des options de substitution de tout ou partie du premier traitement antirétroviral chez des patients en succès virologique (charge virale < 50 copies/ml), dans un objectif d'optimisation de l'efficacité et, surtout, de la tolérance de ce traitement. Nous ne traitons ni du suivi des patients (*voir* Chapitre 5), ni de la prise en charge des complications des traitements antirétroviraux (*voir* Chapitre 12).

Cette question a fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques, à une époque où les premiers traitements antirétroviraux comportaient systématiquement un IP et nécessitaient souvent trois prises et de nombreuses unités de prise par jour. Les premiers traitements disponibles aujourd'hui rendent cette préoccupation moins importante.

De façon générale il faut retenir que :

- le changement de traitement chez un patient en succès thérapeutique ne doit être envisagé que lorsque la charge virale est inférieure à 50 copies/ml depuis au moins 6 mois (AIII) ;
- le traitement de substitution ne doit pas comporter de médicament connu pour avoir déjà entraîné un effet indésirable ou vis-à-vis duquel une résistance est documentée (A1a).

Stratégies validées

Changement d'une première trithérapie comportant un IP

Objectifs

L'utilisation d'associations ne comprenant pas d'IP vise à diminuer le risque de survenue de lipodystrophie et de troubles métaboliques. Cette stratégie permet par ailleurs souvent de diminuer la complexité du traitement et de répondre à une demande du patient de diminuer le nombre global de comprimés à prendre. Elle permet également de construire des schémas thérapeutiques en prise unique quotidienne, ce que ne permettent pas actuellement les schémas avec IP recommandés en première ligne. Enfin, cette stratégie permet d'épargner la classe des inhibiteurs de protéase pour un usage ultérieur.

Stratégies

Deux types d'associations sans IP ont été évalués.

- *Associations de 2 INTI + 1 INNTI*. Plusieurs essais comparatifs ont montré l'efficacité de cette stratégie, tant en termes immunovirologiques que d'amélioration des paramètres lipidiques [50-52]. Cependant, en cas d'échec, le risque d'émergence de résistance à l'ensemble des médicaments de cette association est élevé, compte tenu de la faible barrière génétique à la résistance de ce type d'association [52] (A1a).

- *Associations de 3 INTI, comprenant le plus souvent l'abacavir*. En termes de maintien du succès immunovirologique, les résultats des essais sont contradictoires : certains montrent une équivalence, voire une supériorité du changement de traitement au profit de trois INTI [53-55], d'autres une infériorité [56, 57]. L'exposition antérieure à des traitements suboptimaux et un antécédent d'échec virologique apparaissent comme les principaux

déterminants de l'échec de la stratégie. Inversement, cette stratégie est efficace chez les sujets n'ayant pas développé de résistance aux INTI.

Dans toutes ces études, on observe une amélioration des paramètres lipidiques dans le bras « simplification » par rapport au bras « poursuite de l'IP ». La simplification d'une première trithérapie avec IP efficace par une association de trois INTI, qui est contre-indiquée chez des patients ayant des antécédents d'échec à des traitements comprenant des INTI (Ala), peut être envisagée au cas par cas lorsque les avantages escomptés en termes de tolérance et d'observance semblent l'emporter sur le risque de moindre puissance antirétrovirale (Bla).

Stratégies non recommandées

Allègement d'une trithérapie avec IP par une bithérapie avec deux INTI

L'ensemble des essais cliniques randomisés qui ont évalué cette stratégie ont été prématurément arrêtés, compte tenu de la survenue d'un taux élevé d'échec virologique [58, 59]. L'allègement d'une trithérapie avec IP par une bithérapie avec deux INTI n'est pas recommandée (Ala).

Changement pour une association ne comprenant pas d'INTI

Cette stratégie a pour objectif, d'une part, de diminuer le risque de survenue d'une lipoatrophie et d'une cytopathie mitochondriale et, d'autre part, d'épargner la classe des INTI. Elle a été peu évaluée dans le cadre d'essais randomisés contre un bras « poursuite du traitement en cours » avant l'installation d'une lipoatrophie. Dans un essai évaluant l'association lopinavir/r et efavirenz, il y avait plus d'arrêts de traitement pour effets indésirables et plus d'échecs virologiques dans le bras « simplification » que dans le bras « poursuite du traitement en cours » [60]. La simplification d'une première ligne de traitement efficace par l'association d'un INNTI et d'un IP n'est pas recommandée chez des patients ne présentant pas d'effet indésirable du traitement en cours (Ala).

Traitements intermittents

Les traitements intermittents après une première ligne de traitement antirétroviral efficace chez les patients ayant une charge virale indétectable peuvent avoir pour objectifs de :

- diminuer la durée cumulée d'exposition aux antirétroviraux ;
- diminuer la survenue des effets indésirables et toxiques du traitement ;
- diminuer le coût du traitement antirétroviral

Traitement intermittent « guidé par les CD4 »

Dans cette stratégie, le traitement antirétroviral est interrompu pour des durées qui varient en fonction de l'évolution du taux des lymphocytes CD4. L'arrêt du traitement est décidé lorsque le taux de lymphocytes CD4 atteint une valeur jugée suffisamment élevée et la reprise du traitement est décidée lorsque le taux de lymphocytes CD4 atteint une valeur seuil au-dessous de laquelle on ne veut pas descendre. Deux essais cliniques randomisés ayant inclus un nombre important de patients, l'un conduit dans les pays du Nord (SMART), l'autre en Côte d'Ivoire (TRIVACAN), ont récemment montré une fréquence plus élevée d'infections opportunistes et de décès dans le bras « traitement intermittent » que dans le bras « traitement continu » [13, 14]. Ces résultats sont probablement liés au fait que la valeur de 250 lymphocytes CD4/mm³ pour reprendre le traitement antirétroviral est trop basse. Ils empêchent pour le moment la mise en œuvre de cette stratégie de traitement antirétroviral intermittent guidé par les CD4 dans la pratique courante.

L'un des objectifs des traitements intermittents est de diminuer le risque de survenue des effets indésirables et toxiques du traitement. Cela n'a pas été clairement démontré dans le passé [61]. Dans l'essai SMART, la fréquence des complications métaboliques et cardiovasculaires n'était pas plus faible dans le bras « traitement intermittent » que dans le bras « traitement continu », ce qui met en question l'un des principaux objectifs du traitement intermittent [14].

Traitement intermittent à périodes prédéterminées

Les stratégies de traitements intermittents à périodes prédéterminées n'ont jusque-là pas montré de bénéfice immunologique ou virologique par rapport au traitement continu [61-63]. Dans l'essai WINDOW, une stratégie d'interruptions de 2 mois tous les 4 mois n'a pas entraîné plus d'échecs (chute des lymphocytes CD4 au-dessous de 300/mm³) que le traitement continu [64]. En revanche, dans l'essai PART, de méthodologie proche, la stratégie d'interruptions a entraîné plus d'échecs (non-maintien des lymphocytes CD4 au-dessus de 500/mm³) que le traitement continu. Dans les deux essais, le coût en lymphocytes CD4 est non négligeable (-155/mm³ et -36/mm³). Ces stratégies ne semblent toutefois ni diminuer la fréquence des effets indésirables et toxiques, ni améliorer la qualité de vie des patients, et ils peuvent entraîner des syndromes de primo-infection et des thrombopénies pendant la période d'interruption [64, 65]. De plus, ils exposent au risque d'émergence de virus résistants [65] et pourraient augmenter le risque de transmission du VIH pendant les périodes d'interruption du traitement.

En dehors d'essais thérapeutiques, les traitements intermittents, qu'ils soient à durée fixe ou guidés par les lymphocytes CD4, ne sont pas recommandés dans la prise en charge des patients en succès immunovirologique sous un premier traitement antirétroviral efficace (A1a).

Stratégies en cours de validation et/ou insuffisamment validées

Allègement d'une trithérapie avec IP par une monothérapie d'IP

Cette stratégie a également été évaluée à la fin des années 1990 avec un taux plus élevé d'échec virologique en phase de maintenance chez les patients qui étaient sous une monothérapie d'IP [58]. L'IP utilisé était toutefois l'indinavir non potentialisé. Plus récemment, des études pilotes ont évalué l'efficacité des stratégies de maintenance par des inhibiteurs de protéase potentialisés en monothérapie : indinavir/r, atazanavir/r et surtout lopinavir/r [66-69]. Cette stratégie est actuellement en cours d'évaluation sur un plus grand nombre de patients et à plus long terme dans des essais randomisés. Elle ne doit donc être pour le moment utilisée que dans le cadre d'essais cliniques (CIII). Sa place sera précisée au vu des résultats des études en cours.

Remplacement de l'IP par l'atazanavir/r

L'atazanavir offre l'intérêt de la simplicité de prise (1 prise par jour de 2 gélules, plus 100 mg de ritonavir) et semble avoir un faible impact sur les paramètres lipidiques. En contrepartie, il expose à une majoration des risques d'interactions médicamenteuses (avec le ténofovir, les anti-acides et antisécrétoires et les inducteurs enzymatiques, etc.). Un essai a montré une équivalence d'efficacité virologique de cette substitution par l'atazanavir potentialisé ou non par le ritonavir par rapport à la poursuite de l'IP [51]. Cette substitution permet de plus une amélioration significative des paramètres lipidiques. Le remplacement de l'IP en cours par l'atazanavir/r doit être mieux évalué. Il peut être utile en cas de troubles métaboliques et/ou de lipohypertrophie, ou si le patient demande un schéma d'une prise par jour (B1b)

Gestion des situations particulières

Interruptions de traitement

La règle générale est qu'il n'y a pas de bénéfice à espérer d'un arrêt du traitement antirétroviral chez un patient en succès thérapeutique. En effet, les interruptions de traitement sont suivies d'un rebond de la réplication du VIH et d'une baisse des lymphocytes CD4, d'autant plus rapide que le nadir des lymphocytes CD4 (valeur la plus basse dans l'histoire du patient) est plus bas. Il existe cependant deux types de situations où une interruption de traitement peut se discuter.

Chez les patients en succès d'un traitement antirétroviral entrepris à une époque où il était recommandé de débiter un traitement antirétroviral très tôt dans l'histoire naturelle de l'infection par le VIH (deuxième moitié des années 1990), un essai a montré récemment qu'il était possible d'interrompre de façon prolongée le traitement antirétroviral chez ces patients sans que les lymphocytes CD4 descendent au-dessous de 350/mm³ [70].

Certains patients peuvent éprouver le besoin d'interrompre transitoirement leur traitement, pour diverses raisons (retour au pays de patients migrants, séjour dans certains pays, pour tester l'hypothèse de la responsabilité du traitement antirétroviral dans certains signes généraux comme une fatigue inexplicable...). Plutôt que de laisser le patient prendre seul la décision d'interrompre son traitement, il est préférable de l'accompagner médicalement, avec les points de repère suivants :

- rappeler les risques de l'interruption de traitement ;
- avoir un nadir de CD4 supérieur à 250/mm³ [71-75] (AIIa) ;
- prévoir une durée d'interruption la plus courte possible (AIII) ;
- réaliser une interruption de tout le traitement antirétroviral ;
- si le traitement antirétroviral utilisé comporte un INNTI, proposer son remplacement par un IP potentialisé avant l'interruption (AIII). Si cela ne peut être envisagé, l'INNTI doit être arrêté environ 2 semaines avant les INTI (AIII) ;
- programmer une surveillance des lymphocytes CD4 et prévoir une reprise de traitement dès que leur nombre devient inférieur à 350/mm³ [15] (AIII).

Dissociation immunovirologique

Chez les patients ayant une charge virale contrôlée avec une restauration immunitaire partielle (taux de lymphocytes CD4 < 200/mm³) malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins 6 mois, l'utilisation de l'IL-2 est possible en France dans le cadre d'une ATU de cohorte. Des essais internationaux sont en cours pour préciser le bénéfice clinique de cette intervention (*voir* Chapitre 15).

PRISE EN CHARGE DES SITUATIONS D'ÉCHEC VIROLOGIQUE

L'objectif d'un traitement antirétroviral, quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml.

Définitions

Que ce soit après l'introduction d'un premier traitement ou d'un traitement ultérieur, on distingue :

- la *non-réponse au traitement*, définie par une réduction de la charge virale plasmatique de moins de 1 log₁₀ copies/ml 1 mois après l'initiation du traitement ;
- l'*échec primaire*, défini par la persistance d'une charge virale plasmatique détectable (> 50 copies/ml) 6 mois après l'instauration du premier traitement ;
- l'*échec secondaire*, correspondant à un rebond de la charge virale plasmatique à plus de 50 copies/ml après une période de succès virologique, confirmé sur deux prélèvements consécutifs.

Il convient de distinguer l'échec virologique de deux situations bien différentes :

- un arrêt de traitement, qu'il soit lié ou non à une rupture d'observance ;
- un « blip » de la charge virale, qui correspond à une virémie transitoire de faible amplitude (détection d'une charge virale plasmatique comprise entre 50 et 1 000 copies/ml sur un prélèvement, le prélèvement de contrôle réalisé dans les meilleurs délais retrouvant une charge virale inférieure à 50 copies/ml). Ce blip est le plus souvent expliqué par la sensibilité de la technique de détection mais peut aussi correspondre à un accident répliatif ponctuel [76, 77]. Son caractère isolé ou répété, chez un patient en première ligne de traitement, n'a pas de conséquence en termes de risque d'échec virologique ultérieur ou d'évolution des lymphocytes CD4 [77]. Hormis la vérification de la charge virale, un blip chez un patient en première ligne de traitement ne doit conduire à aucune autre intervention (BIIb).

Conséquences de l'échec virologique

En dehors de l'échec initial, situation particulière justifiant une démarche de prise en charge spécifique (*voir plus loin*), l'échec virologique, lorsqu'il perdure, expose au risque de progression et d'accumulation de mutations de résistance :

- une baisse des lymphocytes CD4 ou une inflexion de la pente d'évolution des lymphocytes CD4 sont observées chez les patients en échec virologique lorsque la charge virale est supérieure à 10 000 copies/ml. Lorsque la charge virale reste inférieure à 10 000 copies/ml, les lymphocytes CD4 restent stables ou continuent à augmenter, mais de manière significativement moins marquée que chez les patients en contrôle virologique prolongé [78-80]. Ainsi tout échec virologique prolongé, même modéré, compromet-il la restauration immunitaire ;

- une virémie intermittente (CV > 400 copies/ml) est associée à un risque accru d'échec virologique confirmé et à une inflexion de la pente d'augmentation des lymphocytes CD4 [81] ;

- des événements cliniques mineurs, en particulier des infections bactériennes respiratoires, mais aussi des infections bactériémiques et des candidoses muqueuses, surviennent avec une fréquence accrue lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 250-300/mm³ ;

- une charge virale supérieure à 400 copies/ml, de manière isolée, répétée ou permanente dans la période de 6 à 18 mois qui suit l'initiation d'un traitement antirétroviral actif est associée à une mortalité à 6 ans significativement plus élevée que celle des patients maintenant une charge virale inférieure à 400 copies/ml [82] ;

- en cas de réplication virale persistante sous traitement, et indépendamment du niveau de la charge virale, on observe une accumulation de mutations de résistance, exposant au risque de moindre efficacité du traitement de l'échec du fait d'une diminution progressive du nombre de molécules actives [83, 84]. Il existe également un risque de compartimentalisation du virus résistant dans les sanctuaires que représentent la sphère génitale et le système nerveux central [85].

L'ensemble de ces éléments plaide pour une intervention thérapeutique systématique en cas d'échec virologique, lorsque la charge virale est supérieure à 500 copies/ml (AIII). On ne dispose cependant pas de données pour recommander une attitude aussi systématisée dans les situations d'échec « modéré » (charge virale comprise entre 50 et 500 copies/ml).

Analyse de l'échec virologique

L'analyse d'une situation d'échec virologique doit comporter :

- une évaluation de l'observance ;
- la recherche d'effets indésirables, notamment des troubles digestifs, une asthénie, des modifications corporelles, fréquemment associés à une rupture d'observance [86] ;
- la recherche d'un syndrome dépressif, d'un alcoolisme, de conditions sociales précaires, de troubles des fonctions cognitives, facteurs associés à des difficultés d'observance [87] ;
- la vérification du respect (bonne compréhension) des doses, des horaires et des rythmes de prise des antirétroviraux, notamment le respect des horaires de prise par rapport aux repas pour les antirétroviraux qui le nécessitent ;
- un interrogatoire sur l'ensemble des médicaments pris par le patient, prescrits ou non, en recherchant de possibles interactions médicamenteuses, en particulier les modificateurs du pH gastrique avec certains IP/r ;
- un dosage plasmatique des concentrations résiduelles d'INNTI et/ou d'IP, surtout si l'on évoque un défaut d'observance, une interaction médicamenteuse ou une intolérance.

En dehors de la situation de non-réponse primaire à un premier traitement, un test génotypique de résistance doit être réalisé lorsqu'un changement de traitement est envisagé. Le test génotypique est habituellement réalisable lorsque la charge virale est supérieure à 500-1 000 copies/ml, pour permettre la détection des résistances sélectionnées par le traitement en cours. Il doit être interprété selon les recommandations du groupe AC11 de l'ANRS (algorithme d'interprétation actualisé 1 à 2 fois par an, accessible sur <http://www.hivfrench-resistance.org>). Ce test génotypique de résistance est un élément essentiel pour guider le choix du nouveau traitement.

Il n'y a pas d'indication à réaliser un test phénotypique de résistance, quels que soient la méthodologie ou le système d'interprétation proposé (AIII).

Changement de traitement

Principes généraux

Afin de choisir de manière optimale la nouvelle association d'antirétroviraux, il convient dans tous les cas de tenir compte :

- de l'historique complet des antirétroviraux pris par le patient depuis le premier traitement ;
- des données de tolérance, en veillant à ne pas réintroduire un médicament ayant provoqué des effets indésirables graves (par exemple, réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, anémie sévère sous zidovudine, neuropathie ou pancréatite sous didanosine) ;
- des résultats du test génotypique de résistance réalisé sous le traitement ayant entraîné l'échec virologique et interprété selon l'algorithme de l'AC11 de l'ANRS ;
- des données de l'ensemble des génotypes de résistance réalisés chez le patient. Il existe en effet un archivage cellulaire des mutations de résistance, avec un risque de réapparition rapide de certaines mutations de résistance (en particulier M184V et mutations de résistance aux INNTI), en cas d'administration d'un traitement suboptimal. Si un patient a un historique d'échec virologique sous un traitement comportant un INNTI, il faut considérer qu'il existe une résistance à l'efavirenz et la névirapine, même si l'on ne dispose pas des résultats d'un test génotypique de résistance. Il peut parfois être utile de demander la réalisation, sur un (des) échantillon(s) de plasma stocké(s), d'un test génotypique de résistance et de dosages pharmacologiques, surtout pour les IP, éventuellement pour les INNTI ;

– du niveau de la charge virale plasmatique. L'attitude pratique devant une charge virale confirmée et persistante entre 50 et 500 copies/ml ne peut être systématisée, en l'absence de données.

Conduite à tenir selon la situation

La non-réponse au traitement correspond, dans la grande majorité des cas, à un défaut d'observance, ce qui nécessite une intervention corrective, en fonction des facteurs associés identifiés. Il est toutefois souhaitable de vérifier :

- que le schéma prescrit est optimal (absence de mutations de résistance sur le test de résistance génotypique préthérapeutique) ;
- l'absence de troubles d'absorption ou d'interférence pharmacologique, notamment médicamenteuse, en s'aidant des dosages des antirétroviraux. Un ajustement des doses et/ou une adaptation et/ou une modification des traitements associés, avec contrôle par de nouveaux dosages, peuvent s'avérer utiles.

Dans les autres situations (échec primaire ou secondaire), l'attitude thérapeutique est fondée sur les résultats du test génotypique de résistance.

Si le test génotypique n'est pas réalisable en raison d'une charge virale comprise entre 50 et 500 copies/ml

Si le schéma antirétroviral contient un INNTI, il paraît préférable de le modifier pour un schéma avec IP/r. Dans tous les cas, une évaluation et une optimisation de l'observance et des dosages pharmacologiques sont souhaitables.

Une surveillance rapprochée de la charge virale est recommandée, avec réalisation d'un génotype lorsque la charge virale est supérieure à 500 copies/ml, pour guider alors la modification du traitement en cours.

En l'absence de mutation(s) de résistance sur le test génotypique

Il s'agit avant tout d'un défaut d'observance, nécessitant, après analyse des causes d'inobservance, un travail d'éducation thérapeutique et d'aide à l'observance. Il faut insister particulièrement sur la prise en charge d'un syndrome dépressif, d'un alcoolisme et sur la prise en charge psychosociale. Un changement de traitement ne constitue pas la réponse la plus appropriée dans ces situations d'inobservance [80]. Un schéma simplifié peut théoriquement aider à faciliter l'observance, mais ne doit s'envisager qu'après avoir pris en compte toutes les autres raisons de mauvaise observance et mis en place les aides ou mesures correctrices possibles. En présence d'effets indésirables, une modification de traitement pour un schéma mieux toléré peut améliorer l'observance.

Si les dosages plasmatiques montrent des concentrations insuffisantes, après correction d'un défaut d'observance (*voir plus haut*), on peut soit optimiser les doses, après avoir vérifié et/ou éliminé des interactions alimentaires et/ou médicamenteuses, soit changer de médicament, de préférence au sein de la même classe.

Après avoir exclu ou corrigé un défaut d'observance et un sous-dosage, une intensification thérapeutique peut être discutée lorsque la charge virale est inférieure à 5 000 copies/ml, une telle stratégie ayant démontré une certaine efficacité avec l'abacavir [88], le ténofovir [89, 90] ou l'efavirenz [91]. Une telle intensification thérapeutique semble également licite, selon les mêmes critères de charge virale, lorsque le génotype met en évidence seulement la mutation M184V. Dans les autres cas, l'intensification thérapeutique reste mal évaluée et ne peut être recommandée. En pratique, les situations où une intensification thérapeutique peut se discuter sont limitées. Lorsqu'une telle stratégie est mise en œuvre, un contrôle rapide (à 1 et 3 mois) de la charge virale est nécessaire pour vérifier son efficacité.

Tout changement de traitement dans ce contexte (absence de mutations sur le test génotypique de résistance) 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.

En présence de mutation(s) de résistance sur le génotype actuel

Le choix du nouveau traitement doit prendre en compte toutes les données disponibles :

- ensemble des tests génotypiques de résistance disponibles (actuel et antérieurs) ;
- historique du traitement antirétroviral ;
- tolérance et toxicité des différents antirétroviraux reçus ;
- charge virale plasmatique et nombre de lymphocytes CD4.

Afin de choisir au mieux le nouveau traitement dans le but d'obtenir une charge virale plasmatique indétectable, il convient de tenir compte de l'ensemble des mutations de résistance, sur l'ensemble des génotypes disponibles, y compris les mutations non mises en évidence sur le dernier génotype (*voir plus haut*).

Un staff multidisciplinaire associant au moins clinicien(s), virologue(s) et pharmacologue(s) est souhaitable pour faciliter l'orientation du nouveau traitement et les modalités du suivi ultérieur (dosages notamment). La réalisation d'interruptions thérapeutiques n'est pas recommandée, quelle que soit la situation immunovirologique [92, 93].

• La situation optimale est celle où l'on peut disposer d'au moins trois médicaments encore actifs [94-97]. Le nouveau schéma thérapeutique comportera en règle générale un IP/r sélectionné au vu du génotype actuel et des antécédents thérapeutiques et génotypiques.

Lorsqu'il reste 2 INTI actifs, leur association préférentiellement avec un IP/r actif, ou avec un INNTI chez les patients naïfs d'INNTI, est recommandée [95-99], en respectant les contre-indications concernant les associations d'INTI. Il convient de rappeler qu'un schéma avec INNTI expose à un risque d'émergence rapide de résistance de classe si la trithérapie n'est pas suffisamment puissante. Les nouveaux IP potentialisés par le ritonavir (tipranavir/r, darunavir/r) doivent être privilégiés lorsque le génotype indique une résistance certaine ou possible aux autres IP/r et une absence de résistance à l'un et/ou l'autre de ces nouveaux IP/r [98, 99].

Lorsqu'il n'est pas possible de proposer 2 INTI pleinement actifs, les associations à privilégier sont l'association d'un IP/r actif, d'enfuvirtide (ou d'INNTI chez les patients naïfs d'INNTI) et d'autre(s) antirétroviral(aux). Dans ces différentes situations, une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) est obtenue chez au moins 50 p. 100 des patients [95-99].

La probabilité d'obtenir une charge virale indétectable est d'autant plus importante que le schéma associant enfuvirtide et IP/r actif est administré alors que l'antécédent thérapeutique est moindre, le taux de lymphocytes CD4 supérieur à 100/mm³, la charge virale inférieure à 100 000 copies/ml et qu'il existe d'autres antirétroviraux actifs.

• Si deux molécules théoriquement actives restent disponibles, un schéma thérapeutique comportant l'association de 1 IP/r + enfuvirtide ou de 1 IP/r + INNTI (chez les patients naïfs d'INNTI) peut permettre d'obtenir une charge virale plasmatique indétectable avec un taux de succès élevé.

Il est recommandé, dans ces situations, de contrôler précocement (J15) les concentrations résiduelles d'IP ou d'INNTI en visant les niveaux hauts des concentrations cibles pour les IP.

L'utilisation de deux IP/r actifs peut également être discutée, en adaptant a priori les dosages en fonction des données disponibles et en proscrivant certaines associations (tipranavir avec saquinavir/r, atazanavir/r et indinavir/r). Toutefois, il n'existe actuellement aucune étude démontrant la supériorité de deux IP/r actifs sur un seul IP/r actif (AIII). Il paraît en pratique préférable de privilégier l'utilisation de manière optimisée de l'IP/r qui semble le plus approprié au vu des données génotypiques, en augmentant éventuellement les doses de l'IP et/ou du ritonavir, sous couvert des dosages pharmacologiques et d'une

expertise pharmacologique. Cette approche, qui repose sur la notion de barrière génétique élevée vis-à-vis de la résistance des IP/r et sur le concept de quotient inhibiteur génotypique (GIQ, voir Chapitre 9), devrait permettre de maintenir, pour un niveau de résistance (nombre de mutations) à un IP/r, une activité antivirale par l'augmentation des concentrations plasmatiques de cet IP, dans la limite de la tolérabilité [100, 101]. La validité de cette approche a été confirmée dans des études cliniques avec l'amprénavir, le fosamprénavir, le lopinavir, le saquinavir, l'atazanavir et le tipranavir [102-105] (voir Chapitre 9).

Dans ce type de situation, il existe le plus souvent une multirésistance aux INTI disponibles :

- lorsque le génotype montre la mutation M184V, le maintien de la lamivudine ou de l'emtricitabine dans la nouvelle association thérapeutique peut entraîner une réduction de la capacité répliquative et maintenir une activité antivirale résiduelle [106, 107], dont les conséquences cliniques restent discutées ;

- en cas de multirésistance aux INTI (M184V + \geq 4 TAM), le maintien d'un ou de plusieurs INTI (lamivudine ou emtricitabine, associé à abacavir ou ténofovir et/ou zidovudine) pourrait également apporter un bénéfice [106, 108].

Dans tous les cas, les associations d'INTI contre-indiquées en première ligne, telles que stavudine-didanosine ou ténofovir-didanosine, doivent être évitées au maximum.

- Si l'évaluation amène à considérer qu'aucun ou au maximum un médicament est actif, il paraît dans la majorité des cas préférable d'éviter d'utiliser la seule molécule active restante, même si elle appartient à une classe non encore utilisée.

Le recours à une « consultation spécialisée de prise en charge de l'échec » est souhaitable, de même que l'inclusion du patient, éventuellement en le référant à un centre de référence, dans les essais thérapeutiques des nouvelles molécules ou des molécules de nouvelle classe.

Si le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 200/mm³, il est recommandé de ne pas modifier le traitement si le génotype montre une résistance à l'ensemble des médicaments prescrits, 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 supplémentaires, surtout dans la classe des IP.

Si le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³, avec risque de progression clinique, le maximum doit être fait pour essayer d'optimiser le traitement, en recyclant les molécules déjà utilisées et en les associant. Il faut pour cela considérer l'ensemble des médicaments déjà utilisés ou supposés d'activité limitée, en tenant compte des problèmes de toxicité et d'interactions, en maintenant les molécules ayant une activité résiduelle ou diminuant la capacité répliquative (lamivudine, emtricitabine, didanosine) [107, 109]. Il est conseillé d'adapter les doses des IP/r, sous couvert de dosages plasmatiques, dans la limite des concentrations considérées comme pouvant garder une activité sur des souches multirésistantes (concept de GIQ). Chez ces patients, le maintien d'une CV inférieure à 10 000 copies/ml est associé à un moindre risque de progression ou de décès, ou de chute des lymphocytes CD4 [110].

Cette attitude de recyclage/optimisation avec les molécules existantes doit être comprise du patient. Elle peut permettre de « gagner du temps » pour bénéficier ultérieurement d'un nouveau schéma thérapeutique comportant deux molécules actives, si leur développement se fait dans les délais prévisibles.

Il convient dans tous les cas de mettre en balance, d'un côté, le bénéfice même marginal du maintien d'un traitement antirétroviral non optimal, qui permet de limiter la réplication et de diminuer la capacité répliquative, et, de l'autre côté, 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.

L'amélioration des connaissances et l'utilisation de l'arsenal thérapeutique disponible en 2006, ainsi qu'une meilleure gestion des premiers échecs doivent conduire à limiter considérablement ces situations de multi-échecs virologiques dans l'avenir. Le tableau 4-VII résume les points importants de la stratégie de prise en charge des échecs virologiques.

Tableau 4-VII Résumé des stratégies thérapeutiques proposées face à un échec virologique

Échec virologique et/ou résistance à	Traitements habituellement recommandés
INTI et INNTI	2 INTI (choisis sur génotype) + IP/r (absence d'essais cliniques)
INTI et IP/r	<i>Choix préférentiels</i> 2 INTI (choisis sur génotype) + [ATV/r ou FPV/r ou LPV/r], selon génotype [111, 112] 2 INTI (choisis sur génotype) + INNTI (à condition que les 2 INTI choisis soient « pleinement actifs ») <i>Alternative (surtout au-delà du 2^e échec)</i> 2 INTI (choisis sur génotype) + [LPV/r ou FPV/r] + INNTI (nécessité de dosage pharmacologique)
INTI et INNTI et IP/r	Enfuvirtide + IP/r ± INTI (selon génotypes actuel et antérieurs et historique) <i>Choix IP/r</i> : IP/r actif selon le résultat du génotype de résistance ; surtout TPV/r ou DRV/r si résistance certaine ou possible aux autres IP/r

MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX EN ATU ET EN DÉVELOPPEMENT EN 2006

Molécules disponibles dans le cadre d'une ATU

Le *darunavir* (TMC 114) est utilisé chez l'adulte à la posologie de 2 comprimés à 300 mg 2 fois par jour en association avec du ritonavir (100 mg 2 fois par jour). Ce nouvel inhibiteur de protéase reste actif sur des souches virales résistantes aux molécules disponibles de la même classe.

Molécules en développement clinique

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

L'*étravirine* (TMC 125) et la *rilpivirine* (TMC 278) ont, par rapport aux INNTI actuellement disponibles, une barrière génétique à la résistance augmentée et resteraient actives sur des souches présentant des mutations de résistance aux INNTI. L'étravirine est évaluée en phase III et dans certains cas en association avec le darunavir. La rilpivirine est en phase II et susceptible d'être administrée en une prise quotidienne.

Inhibiteurs de protéase

Le *brécanavir* (GW 640385) est un inhibiteur de protéase actif in vitro sur des souches virales résistantes à d'autres inhibiteurs de protéase. Il est développé en administration biquotidienne avec du ritonavir.

Inhibiteurs d'entrée

Inhibiteur de l'attachement de la gp120 au récepteur CD4

Le *TNX-355* est un anticorps monoclonal anti-CD4. Son administration en perfusions toutes les semaines ou deux semaines a permis d'obtenir une réduction complémentaire de charge virale de l'ordre de 0,8 log.

Inhibiteurs du CCR5

L'action au niveau d'un récepteur cellulaire génère potentiellement un risque de perturbation de phénomènes physiologiques et d'une modification de tropisme avec usage d'un autre récepteur. Trois molécules anti-CCR5 ont dépassé les phases cliniques précoces. Le développement de l'*aplaviroc* a été interrompu pour hépatotoxicité. Le développement du *vicriviroc* est suspendu en raison d'échecs virologiques constatés à des posologies faibles dans un essai chez des patients naïfs et de la survenue de certaines néoplasies. Le *maraviroc* reste en développement en mai 2006 dans plusieurs essais de phase III.

Inhibiteurs de l'intégrase

Les deux inhibiteurs d'intégrase les plus avancés en développement clinique sont le *MK-0518* et le *GS-9137*. Leur puissance antirétrovirale est remarquable avec une réduction de la charge virale proche de 2 log en monothérapie brève. Le *MK-0518* subit une glucuronidation alors que le *GS-9137* est métabolisé par le cytochrome P450 et voit donc son exposition fortement augmentée par le ritonavir. Le *MK-0518* est en phase III. Peu de données sont disponibles sur la résistance et la tolérance à long terme de cette nouvelle classe.

Inhibiteurs de la maturation

Le *PA-457* est le premier composé de cette classe en développement clinique. Ce dérivé de l'acide bétulinique stoppe la maturation de la capsid virale en bloquant la conversion du précurseur de la capsid (p25) en protéine de la capsid mature (p24), ce qui aboutit à la libération de particules virales immatures non infectieuses. La diminution de la charge virale en monothérapie à 200 mg/j est de l'ordre de 1 log.

Points forts

- La mise en route d'un traitement antirétroviral doit être préparée par un travail multidisciplinaire pour optimiser l'adhésion au traitement (AIII).
- L'objectif du traitement antirétroviral est d'atteindre et de maintenir une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) et un chiffre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm³ (A).
- Il n'y a pas de bénéfice à arrêter un traitement antirétroviral. Chez un patient en succès thérapeutique, les interruptions de traitement sont suivies d'un rebond de la répllication du VIH et d'une baisse des lymphocytes CD4, d'autant plus rapide que le nadir des lymphocytes CD4 est plus bas (AIIa).
- La persistance d'une réplication virale (charge virale > 500 copies/ml) sous traitement expose au risque d'accumulation de mutations de résistance, ce qui diminue les chances d'efficacité du traitement ultérieur (AIIb) et a un impact négatif sur les lymphocytes CD4 (AIIa).
- Les situations d'échec virologique doivent faire l'objet de discussions pluridisciplinaires (AIII). L'avis d'une équipe expérimentée VIH est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées (AIII).

Le groupe d'expert recommande :

- en ce qui concerne le premier traitement antirétroviral :
 - chez les patients symptomatiques (infection opportuniste majeure, autre affection de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC 1993), de débiter un traitement antirétroviral le plus rapidement possible en tenant compte du traitement de l'infection opportuniste et des interactions éventuelles (AIIa) ;

- chez les patients asymptomatiques ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm³, de débiter un traitement antirétroviral sans délai (A1a) ;
- chez les patients asymptomatiques ayant plus de 200 lymphocytes CD4/mm³ : a) d'envisager le traitement antirétroviral dès que le taux de lymphocytes CD4 devient inférieur à 350/mm³ (A1a) ; b) en général, de ne pas introduire de traitement antirétroviral chez les patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm³, sauf en cas de charge virale supérieure à 100 000 copies/ml (A1a) ;
- de recourir à l'un des deux schémas de trithérapie suivants : 2 INTI + 1 IP/r ou 2 INTI + 1 INNTI (A1a). En ce qui concerne les trithérapies avec IP/r : (abacavir ou ténofovir ou zidovudine) + (emtricitabine ou lamivudine) + (fosamprenavir/r ou lopinavir/r ou saquinavir/r) (A1a). En ce qui concerne les trithérapies avec INNTI : (abacavir ou didanosine ou ténofovir ou zidovudine) + (emtricitabine ou lamivudine) + efavirenz (A1a) ;
- en ce qui concerne le gestion d'un premier traitement efficace :
 - de n'envisager un changement de traitement que lorsque la charge virale est inférieure à 50 copies/ml depuis au moins 6 mois (A111) et de ne pas incorporer dans un traitement de substitution, de médicament connu pour avoir déjà entraîné un effet indésirable ou vis-à-vis duquel une résistance est documentée (A1a) ;
 - si la simplification d'une première trithérapie avec IP efficace est souhaitée pour des raisons de tolérance et/ou d'observance : a) d'envisager une association de 2 INTI + 1 INNTI, active sur le plan virologique et susceptible d'améliorer les paramètres lipidiques (A1a) ; b) de ne pas utiliser une association de 3 INTI chez des patients ayant des antécédents d'échec à des traitements comprenant des INTI (A1a). Cela ne peut être envisagé, au cas par cas, que chez des patients n'ayant jamais eu d'échec thérapeutique antérieur, lorsque les avantages escomptés semblent l'emporter sur le risque de moindre puissance antirétrovirale (B1a) ; c) de ne pas utiliser l'association de 1 INNTI + 1 IP chez des patients n'ayant pas d'effet indésirable du traitement en cours (A1a) ;
 - de ne pas avoir recours aux traitements intermittents, qu'ils soient à durée fixe ou guidés par les lymphocytes CD4, en dehors du cadre d'essais thérapeutiques (A1a) ;
- en ce qui concerne les situations d'échec virologique :
 - quelle que soit la situation d'échec (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs), de viser l'objectif d'atteindre et de maintenir une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml (A111) ;
 - d'analyser l'échec virologique en évaluant la situation clinique, le niveau des lymphocytes CD4 et de la charge virale plasmatique, l'observance, la tolérance et les interactions médicamenteuses possibles (A111) ;
 - de prendre en compte, pour optimiser le choix du nouveau traitement antirétroviral, l'ensemble de l'historique thérapeutique et de réaliser un test génotypique sous traitement (A1a). Les résultats d'éventuels tests antérieurs (A111) et, lorsqu'ils sont disponibles, de dosages pharmacologiques seront également pris en compte (B111) ;
 - en l'absence de mutations de résistance sous traitement, d'évaluer et d'optimiser en priorité l'observance, en s'aidant des dosages pharmacologiques (B111) ;
 - d'associer au moins deux nouveaux médicaments actifs, dont idéalement l'un appartenant à une classe thérapeutique non encore utilisée (A1a) ;

- dans les situations de multi-échecs et/ou de résistance aux trois principales classes (INTI, INNTI, IP), d'associer un IP/r actif et l'enfuvirtide, option thérapeutique optimale pour obtenir une charge virale inférieure à 50 copies/ml (Ala) ;
- lorsqu'au plus un médicament reste actif et que le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³, de tenter d'optimiser le traitement avec les médicaments en cours ou déjà utilisés, en augmentant notamment les doses d'IP et/ou de ritonavir et en s'aidant de dosages pharmacologiques (AIII) ;
- de ne pas faire d'interruption thérapeutique, pour quelque durée que ce soit (Ala).

BIBLIOGRAPHIE

1. YAMASHITA TE, PHAIR JP, MUNOZ A et al. Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*, 2001, 15 : 735-746.
2. MOORE RD, KERULY JC, GEBU KA, LUCAS GM. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 39 : 195-198.
3. GARCIA F, DE LAZZARI E, PLANA M et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 36 : 702-713.
4. HAMMER SM, SQUIRES KE, HUGHES MD et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*, 1997, 337 : 725-733.
5. CAMERON DW, HEATH-CHIOZZI M, DANNER S et al. Randomised placebo-controlled trial of zidovudine in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Zidovudine Study Group. *Lancet*, 1998, 351 : 543-549.
6. EGGER M, MAY M, CHÈNE G et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy : a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*, 2002, 360 : 119-129.
7. CHÈNE G, STERNE JA, MAY M et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy : analysis of prospective studies. *Lancet*, 2003, 362 : 679-686.
8. HOGG RS, YIP B, CHAN KJ et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA*, 2001, 286 : 2568-2577.
9. WOOD E, HOGG RS, YIP B et al. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0. 200 to 0. 350 × 10(9) cells/L. *Ann Intern Med*, 2003, 139 : 810-816.
10. LEPRI AC, MILLER V, PHILLIPS AN et al. The virological response to highly active antiretroviral therapy over the first 24 weeks of therapy according to the pre-therapy viral load and the weeks 4-8 viral load. *AIDS*, 2001, 15 : 47-54.
11. STERLING TR, CHAISSON RE, MOORE RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2001, 15 : 2251-2257.
12. PHILLIPS AN, LEPRI AC, LAMPE F et al. When should antiretroviral therapy be started for HIV infection ? Interpreting the evidence from observational studies. *AIDS*, 2003, 17 : 1863-1869.
13. DANIEL C, MOH R, SORHO S et al. The CD4-guided strategy arm stopped in a randomized structured treatment interruption trial in West-African adults : ANRS 1269 Trivacan Trial. 13th CROI, Denver, 2006, abstract n° 105LB.
14. EL-SADR W, NEATON JD. Episodic CD4-guided use of ART is inferior to continuous therapy : results of the SMART study. 13th CROI, Denver, 2006, abstract n° 106 LB.
15. ANANWORANICH J, GAYET-AGERON A, LE BRAZ M et al. CD4-guided scheduled treatments interruptions compared to continuous therapy : results of the Staccato trial. 13th CROI, Denver, 2006, abstract n° 102.

16. STERNE JA, HERNAN MA, LEDERGERBER B et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death : a prospective cohort study. *Lancet*, 2005, *366* : 378-384.
17. PHAIR JP, MELLORS JW, DETELS R et al. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, *16* : 2455-2459.
18. WOOD E, HOGG RS, YIP B et al. Higher baseline levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA are associated with increased mortality after initiation of triple-drug antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2003, *188* : 1421-1425.
19. MOORE D, HOGG R, YIP B et al. Baseline CD4 percentage is predictive of survival in patients starting antiretroviral therapy, including those with CD4 cell counts between 200 and 350 cells/mL. 12th CROI, Boston, 2005, abstract # 589.
20. GEBREKRISTOS HT, MLISANA KP, KARIM QA. Patients' readiness to start highly active antiretroviral treatment for HIV. *Br Med J*, 2005, *331* : 772-775.
21. ANASTOS K, BARRON Y, COHEN MH et al. The prognostic importance of changes in CD4+ cell count and HIV-1 RNA level in women after initiating highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*, 2004, *140* : 256-264.
22. CARRIERI MP, RAFFI F, LEWDEN C et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response : a 3-year follow-up study. *Antivir Ther*, 2003, *8* : 585-594.
23. PARSONS JT, ROSOF E, PUNZALAN JC, DI MARIA L. Integration of motivational interviewing and cognitive behavioral therapy to improve HIV medication adherence and reduce substance use among HIV-positive men and women : results of a pilot project. *AIDS Patient Care STDS*, 2005, *19* : 31-39.
24. COTE JK, GODIN G. Efficacy of interventions in improving adherence to antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*, 2005, *16* : 335-343.
25. STASZEWSKI S, MORALES-RAMIREZ J, TASHIMA KT et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 team. *N Engl J Med*, 1999, *341* : 1865-1873.
26. ROBBINS GK, DE GRUTTOLA V, SHAFER RW et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2003, *349* : 2293-2303.
27. PODZAMCZER D, FERRER E, CONSIGLIO E et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine study). *Antivir Ther*, 2002, *7* : 81-90.
28. VAN LETH F, PHANUPHAK P, RUXRUNGTHAM K et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine : a randomised open-label trial, the 2NN study. *Lancet*, 2004, *363* : 1253-1263.
29. VAN LETH F, ANDREWS S, GRINSZTEJN B et al. The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. *AIDS*, 2005, *19* : 463-471.
30. STORFER S, LEITH J, PILIERO P et al. Analysis of hepatic events within the 2NN study : controlling for ethnicity and CD4+ count at initiation of nevirapine therapy. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, 2005, abstract n° PE 9. 6/2.
31. WALMSLEY S, BERNSTEIN B, KING M et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*, 2002, *346* : 2039-2046.
32. GATHE JC, IVE P, WOOD R et al. SOLO : 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2004, *18* : 1529-1537.
33. SANNE I, PILIERO P, SQUIRES K et al. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007) : a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, *32* : 18-29.
34. MURPHY RL, SANNE I, CAHN P et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects : 48-week results. *AIDS*, 2003, *17* : 2603-2614.
35. MALAN N, KRANTZ E, DAVID N et al. Efficacy and safety of atazanavir-based therapy in antiretroviral naive HIV-1 infected subjects, both with and without ritonavir : 48-week results from AI424-089. 13th CROI, Denver, 2006, abstract 107LB.
36. GALLANT JE, STASZEWSKI S, POZNIAK AL et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients : a 3-year randomized trial. *JAMA*, 2004, *292* : 191-201.
37. GALLANT JE, DE JESUS E, ARRIBAS JR et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*, 2006, *354* : 251-260.

38. SAAG MS, CAHN P, RAFFI F et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients : a randomized trial. *JAMA*, 2004, *292* : 180-189.
39. MOLINA JM, FERCHAL F, RANCINAN C et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine, and efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*, 2000, *182* : 599-602.
40. DE JESUS E, HERRERA G, TEOFILLO E et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*, 2004, *39* : 1038-1146.
41. MOYLE GJ, DE JESUS E, CAHN P et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults : results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, *38* : 417-425.
42. VIBHAGOO A, CAHN P, SCHECHTER M et al. Triple nucleoside treatment with abacavir plus the lamivudine/zidovudine combination tablet (COM) compared to indinavir/COM in antiretroviral therapy-naive adults : results of a 48-week open-label, equivalence trial (CNA3014). *Curr Med Res Opin*, 2004, *20* : 1103-1114.
43. STASZEWSKI S, KEISER P, MONTANER J et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults : a randomized equivalence trial. *JAMA*, 2001, *285* : 1155-1163.
44. GULICK RM, RIBAUDO HJ, SHIKUMA CM et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2004, *350* : 1850-1861.
45. POLIS MA, SIDOROV IA, YODER C et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet*, 2001, *358* : 1760-1765.
46. MARKOWITZ M, HILL-ZABALA C, LANG J et al. Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, *39*, 257-264.
47. ORKIN C, STEBBING J, NELSON M et al. A randomized study comparing a three- and four-drug HAART regimen in first-line therapy (QUAD study). *J Antimicrob Chemother*, 2005, *55* : 246-251.
48. ALLAVENA C, FERRE V, BRUNET-FRANCOIS C et al. Efficacy and tolerability of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing combination of lopinavir/ritonavir and efavirenz in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, *39* : 300-306.
49. DUVIVIER C, GHOSN J, ASSOUMOU L et al. Lower rate of virological suppression in naive patients initiating HAART with NRTI-sparing regimen compared to standard NRTI-containing regimen : results from Hippocampe-ANRS 121 trial. 10th EACS, Dublin, 2005, abstract PS1/3.
50. ARRANZ CASO JA, LOPEZ JC, SANTOS I et al. A randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of switching from a protease inhibitor to nevirapine in patients with undetectable viral load. *HIV Med*, 2005, *6* : 353-359.
51. CALZA L, MANFREDI R, COLANGELI V et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS*, 2005, *19* : 1051-1058.
52. MOLINA JM, JOURNOT V, MORAND-JOUBERT et al. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen : a randomized trial. *J Infect Dis*, 2005, *191* : 830-839.
53. CLUMECK N, GOEBEL F, ROZENBAUM W et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS*, 2001, *15* : 1517-1526.
54. BUCHER HC, KOFLER A, NUESCH R et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of simplified versus continued protease inhibitor-based antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2003, *17* : 2451-2459.
55. BONJOCH A, PAREDES R, GALVEZ J et al. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, *39* : 313-316.
56. OPRAVIL M, HIRSCHEL B, LAZZARIN A et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, 2002, *185* : 1251-1260.
57. MARTINEZ E, ARNAIZ JA, PODZAMCZER D et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 2003, *349* : 1036-1046.

58. HAVLIR DV, MARSCHNER IC, HIRSCH MS et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. AIDS Clinical Trials Group Study 343 Team. *N Engl J Med*, 1998, *339* : 1261-1268.
59. PIALOUX G, RAFFI F, BRUN-VEZINET F et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1-infected patients. Trilege (Agence nationale de recherches sur le Sida 072) Study Team. *N Engl J Med*, 1998, *339* : 1269-1276.
60. FISCHL MA, BASSETT R, COLLIER AC et al. Randomized, controlled trial of lopinavir/ritonavir + efavirenz vs efavirenz + 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors following a first suppressive 3- or 4-drug regimen in advanced HIV disease. 12th CROI, Boston, 2005, abstract n° 162.
61. PAI NP, TULSKY JP, LAWRENCE J et al. Structured treatment interruptions (STI) in chronic suppressed HIV infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, CD005482.
62. FAGARD C, OXENIUS A, GUNTARD H et al. A prospective trial of structured treatment interruptions in human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med*, 2003, *163* : 1220-1226.
63. FISCHER M, HAFNER R, SCHNEIDER C et al. HIV RNA in plasma rebounds within days during structured treatment interruptions. *AIDS*, 2003, *17* : 195-199.
64. MARCHOU B, TANGRE P, CHARREAU I et al. Structured treatment interruptions in HIV-infected patients with high CD4 cell counts and virologic suppression : results of a prospective, randomized, open-label trial (Window-ANRS 106). 13th CROI, Denver, 2006, abstract n° 104.
65. PALMISANO L, GIULIANO M, BUCCIARDINI R et al. Final results of a randomized, controlled trial of structured treatment interruptions vs continuous HAART in chronic HIV-infected subjects with persistent suppression of viral replication. 13th CROI, Denver, 2006, abstract n° 102.
66. ARRIBAS JR, PULIDO F, DELGADO R et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression : 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK study). *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, *40* : 280-287.
67. KAHLERT C, HUPFER M, WAGELS T et al. Ritonavir boosted indinavir treatment as a simplified maintenance "mono"-therapy for HIV infection. *AIDS*, 2004, *18* : 955-957.
68. CAMPO RE, LALANNE R, TANNER TJ et al. Lopinavir/ritonavir maintenance monotherapy after successful viral suppression with standard highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2005, *19* : 447-449.
69. SWINDELLS S, WILKIN T, DIRIENZO G et al. A prospective, open-label, pilot trial of regimen simplification to atazanavir/ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression (ACTG 5201). 13th CROI, Denver, 2006, abstract 108LB.
70. PIKETTY C, WEISS L, BACHIR-CHERIF S et al. Time to HAART resume after structured treatment interruption is strongly associated with HIV DNA level in PBMC at interruption : results of the ANRS 116 SALTO trial. 16th International AIDS Conference, Toronto Canada, 2006.
71. MAGGIOLO F, RIFAMONTI D, GREGIS G et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells : a controlled, prospective trial. *AIDS*, 2004, *18* : 439-446.
72. BOSCHI A, TINELLI C, ORTOLANI P et al. CD4+ cell-count-guided treatment interruptions in chronic HIV-infected patients with good response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, *18* : 2381-2389.
73. MUSSINI C, BEDINI A, BORGHI V et al. CD4 cell-monitored treatment interruption in patients with a CD4 cell count $\geq 500 \times 10^6$ cells/l. *AIDS*, 2005, *19* : 287-294.
74. PELLEGRIN I, THIEBAUT R, BLANCO P et al. Can highly active antiretroviral therapy be interrupted in patients with sustained moderate HIV RNA and ≥ 400 CD4+ cells/microl ? Impact on immunovirological parameters. *J Med Virol*, 2005, *77* : 164-172.
75. TOULSON AR, HARRIGAN R, HEATH K et al. Treatment interruption of highly active antiretroviral therapy in patients with nadir CD4 cell counts ≥ 200 cells/mm³. *J Infect Dis*, 2005, *192* : 1787-1793.
76. NETTLES RE, KIEFFER TL, KWON P et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*, 2005, *293* : 817-829.
77. NEBBIA G, BOOTH C, SMITH C et al. The reproductibility and long-term impact of viral load blips on virological and immunological outcomes of first-line HAART. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, 2005, abstract n° PS3/5.
78. WOOD E, YIP B, HOGG RS et al. Full suppression of viral load is needed to achieve an optimal CD4 cell count response among patients on triple drug antiretroviral therapy. *AIDS*, 2000, *14* : 1955-1960.
79. DEEKS SG, BARBOUR JD, MARTIN JN et al. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, 2000, *181* : 946-953.

80. LE MOING V, CHENE G, LEPORTE C et al. Impact of discontinuation of initial protease inhibitor therapy on further virological response in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*, 2002, *34* : 239-247.
81. EASTERBROOK PJ, IVES N, WATERS A et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to \leq 400 copies/ml. *AIDS*, 2002, *16* : 1521-1527.
82. LOHSE N, KRONBORG G, GERSTOFT J et al. Virological control during the first 6-18 months after initiating highly active antiretroviral therapy as a predictor for outcome in HIV-infected patients : a Danish, population-based, 6-year follow-up study. *Clin Infect Dis*, 2006, *42* : 136-144.
83. KANTOR R, SHAFER RW, FOLLANSBEE S et al. Evolution of resistance to drugs in HIV-1-infected patients failing antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, *18* : 1503-1511.
84. COZZI-LEPRI A, PHILLIPS AN, RUIZ L et al. Evolution of drug resistance in HIV infected patients remaining on a virologically failing HAART regimen. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, 2005, abstract n° PE17. 4/2.
85. GHOSN J, VIARD JP, KATLAMA C et al. Evidence of genotypic resistance diversity of archived and circulating viral strains in blood and semen of pre-treated HIV-infected men. *AIDS*, 2004, *18* : 447-457.
86. DURAN S, SAVES M, SPIRE B et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy : the role of lipodystrophy. *AIDS*, 2001, *15* : 2441-2444.
87. CARRIERI P, CAILLETON V, LE MOING V et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy : results from the French national APROCO cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001, *28* : 232-239.
88. KATLAMA C, CLOTET B, PLETTENBERG A et al. The role of abacavir (ABC, 1592) in antiretroviral therapy-experienced patients : results from a randomized, double-blind, trial. CNA3002 European Study Team. *AIDS*, 2000, *14* : 781-789.
89. SQUIRES K, POZNIAK AL, PIERONE G et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection : a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2003, *139* : 313-320.
90. SCHOOLEY RT, RUANE P, MYERS RA et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients : results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS*, 2002, *16* : 1257-1263.
91. GULICK R, LALAMA C, SHIKUMA CM et al. Randomized intensification of a triple nucleoside regimen with efavirenz or tenofovir in ACTG 5095. 13th CROI, Denver, 2006, abstract 519.
92. LAWRENCE J, MAYERS DL, HULLSIEK KH et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*, 2003, *349* : 837-46.
93. GHOSN J, WIRDEN M, KTORZA N et al. No benefit of a structured treatment interruption based on genotypic resistance in heavily pretreated HIV-infected patients [in process citation]. *AIDS*, 2005, *19* : 1643-1647.
94. HAMMER SM, VAIDA F, BENNETT KK et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure : a randomized trial. *JAMA*, 2002, *288* : 169-180.
95. BENSON CA, DEEKS SG, BRUN SC et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis*, 2002, *185* : 599-607.
96. LALEZARI JP, HENRY K, O'HEARN M et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*, 2003, *348* : 2175-2185.
97. LAZZARIN A, CLOTET B, COOPER D et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*, 2003, *348* : 2186-2195.
98. CAHN P, HICKS C. RESIST-1 and RESIST-2 48 week meta-analyses demonstrate superiority of protease inhibitor tipranavir+ritonavir over an optimized comparator PI regimen in antiretroviral experienced patients. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, 2005, abstract n° LBPS 3/8.
99. KATLAMA C, BERGER D, BELLOS NC et al. Efficacy of TMC114/r in 3-class experienced patients with limited treatment options : 24-week planned interim analysis of 2 96-week multinational dose-finding trials. 12th CROI, Boston, 2005, abstract 164LB.
100. HOEFNAGEL JG, KOOPMANS PP, BURGER DM et al. Role of the inhibitory quotient in HIV therapy. *Antivir Ther*, 2005, *10* : 879-892.
101. MORSE GD, CATANZARO LM, ACOSTA EP. Clinical pharmacodynamics of HIV-1 protease inhibitors : use of inhibitory quotients to optimise pharmacotherapy. *Lancet Infect Dis*, 2006, *6* : 215-225.
102. VALER L, DE MENDOZA C, SORIANO V. Predictive value of drug levels, HIV genotyping, and the genotypic inhibitory quotient (GIQ) on response to saquinavir/ritonavir in antiretroviral-experienced HIV-infected patients. *J Med Virol*, 2005, *77* : 460-464.

103. MARCELIN AG, LAMOTTE C, DELAUGERRE C et al. Genotypic inhibitory quotient as predictor of virological response to ritonavir-amprenavir in human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, *47*: 594-600.
104. MARCELIN AG, COHEN-CODAR I, KING MS et al. Virological and pharmacological parameters predicting the response to lopinavir-ritonavir in heavily protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, *49*: 1720-1726.
105. GONZALEZ DE REQUENA D, GALLEGO O, VALER L et al. Prediction of virological response to lopinavir/ritonavir using the genotypic inhibitory quotient. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2004, *20*: 275-278.
106. CAMPBELL TB, SHULMAN NS, JOHNSON SC et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis*, 2005, *41*: 236-242.
107. CASTAGNA A, DANISE A, MENZO S et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus : a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS*, 2006, *20*: 795-803.
108. LAMARCA A, CLUMECK N, PLETTENBERG A et al. Efficacy and safety of a once-daily fixed-dose combination of abacavir/lamivudine compared with abacavir twice daily and lamivudine once daily as separate entities in antiretroviral-experienced HIV-1-infected patients (CAL30001 Study) [in process citation]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, *41*: 598-606.
109. MOLINA JM, MARCELIN AG, PAVIE J et al. Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy : a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis*, 2005, *191*: 840-847.
110. LEDERGERBER B, LUNDGREN JD, WALKER AS et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet*, 2004, *364*: 51-62.
111. JOHNSON M, GRINSZTEJN B, RODRIGUEZ C et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS*, 2005, *19*: 685-694.
112. DE JESUS, E, LAMARCA, A, SENSION et al. The context study : efficacy and safety of GW433908/RTV in PI-experienced subjects with virological failure (24 week results). 10th CROI, Boston, 2003, abstract 178.