



LA PRISE EN CHARGE DE L'ÉCHEC ET DE L'ÉCHAPPEMENT THÉRAPEUTIQUE

Modérateurs :
Cécile Goujard, Hôpital de Bicêtre
Maryvonne Molina, TRT-5

Les recommandations du groupe d'experts sur la prise en charge de l'échec et de l'échappement thérapeutique

Christine Katlama, Hôpital de la Pitié Salpêtrière

Je vais vous présenter les principales réflexions des experts qui ont travaillé sur l'échec thérapeutique pour la rédaction du rapport d'experts conduit par Jean-François Delraissy. Il s'agit de Myriam Kirstetter, Françoise Brun-Vézinet, Dominique Costagliola, Christophe Michon, ainsi que Bruno Hoen et François Raffi.

Définir l'échec

L'échec thérapeutique est pour nous, cliniciens, une obsession. La complexification des traitements nous impose d'être vigilants et d'analyser ce qu'est l'échec thérapeutique qui recouvre différentes formes : l'échec clinique est toujours lié dans notre expérience à un échec thérapeutique ; l'échec immunologique isolé existe mais peut être contrôlé ; **l'échec virologique est pour nous le principal problème.**

Les mécanismes de l'échec virologique sont bien connus. Tout commence très simplement : les concentrations d'antirétroviraux sont insuffisantes dans le plasma à cause d'un problème d'observance, d'interactions médicamenteuses ou encore de posologies inadaptées. C'était le cas avant 1996 quand on utilisait que des monothérapies puis des bithérapies. Cela conduit à une inhibition sub-optimale de la réplication virale : le virus mute et contourne les molécules qui lui sont opposées. Il le fait par le biais de mutations qui confèrent une résistance virale. Au début, cette résistance n'est pas très importante, puis elle augmente, et il faut imposer des thérapeutiques de plus en plus lourdes et de plus en plus nombreuses. C'est un cercle vicieux, qui peut durer des mois et des années. Aujourd'hui, on se rend compte que les situations d'échec mûrissent pendant des mois, voire des années.

Je ne reviendrai pas sur l'échec clinique que Dominique Costagliola a très bien défini ce matin⁽¹⁾.

L'échec immunologique peut être défini comme l'ascension insuffisante, voire la baisse des lymphocytes CD4 chez des patients par ailleurs bien contrôlés virologiquement. Nous avons conduit dans le cadre de l'ANRS un essai appelé ILSTIM qui a montré que les patients qui avaient moins de 200 CD4 pouvaient voir leur taux de CD4 augmenter significativement grâce à l'adjonction d'IL-2 au traitement antiviral. Les résultats de cet essai ont conduit les autorités sanitaires françaises à autoriser la prescription de l'IL-2 dans le cadre d'une ATU de cohorte pour les patients ayant des CD4 inférieurs à 200 malgré un contrôle correct de la réplication virale. La France est le seul pays où l'interleukine 2 est disponible pour ces patients. Il y a aujourd'hui 600 à 700 personnes, peut-être même plus, qui en bénéficient. Ainsi l'échec immunologique est une situation qu'on peut parfois contrôler.

L'échec virologique est de loin la situation la plus fréquente. Sa définition en pratique clinique n'est pas la même que celle utilisée dans les essais cliniques. La définition choisie pour l'échec virologique est une charge virale supérieure à 5 000 copies sous traitement. C'est vrai que 3 000 copies, ce n'est pas idéal. Pour les charges virales basses, les virologues insistent sur la sensibilité de la méthode utilisée qui peut varier d'une technique à l'autre. L'important est de confirmer cette charge virale et surtout d'en voir l'évolutivité : ne pas hésiter à refaire un contrôle après 4 à 8 semaines en cas de charge virale inférieure à 5 000 copies.

Analyser une situation d'échec virologique

L'analyse d'une situation d'échec virologique chez un patient nécessite la prise en compte de six étapes.

(1) Voir page 5.

1. Identifier le type d'échec. Il en existe trois types :

- le rebond ou l'échappement : le traitement marchait bien pour le patient, puis il ne marche plus,
- la réponse non-optimale, c'est à dire une diminution de la charge virale avec une persistance au dessus de 5 000 copies,
- l'absence de réponse virologique.

2. Analyser le moment où survient l'échec virologique. Il peut s'agir :

- d'un échec d'un premier traitement antirétroviral,
- d'un échec d'un traitement de deuxième ou troisième intention, relativement précoce dans l'histoire thérapeutique,
- d'un multi-échec après de nombreuses lignes de traitement.

3. Analyser le niveau de l'échec virologique. Il faut prendre en compte la valeur absolue de la charge virale qui est un marqueur absolu de la réplication, ainsi que la durée de l'échec virologique. En effet, plus le virus se réplique en présence d'antirétroviraux, plus grand est le risque d'accumulation de résistances. Plus la charge virale est élevée, plus puissant devra être le traitement pour lui faire face.

4. Évaluer l'adhésion et l'observance du patient à son traitement. Là encore, cela peut sembler évident, mais c'est essentiel dans l'échec. Il faut toujours rechercher la cause d'une baisse de l'observance : horaires inadaptés, nombre de gélules, mauvaise compréhension du traitement. C'est le rôle de chaque médecin d'apprécier l'observance du traitement, de devancer les problèmes. Il faut rechercher également les interactions entre les traitements prescrits mais aussi les interactions avec ce que les patients peuvent prendre à notre insu, notamment les phytothérapies. C'est pour cela que la mesure des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de protéase et des antirétroviraux non-nucléosidiques dosables dans le plasma est importante.

5. Préciser pour chacun des traitements prescrits leur impact sur la charge virale, les CD4 et leur tolérance. Ce qui peut être fastidieux et difficile mais est essentiel parce que si on ne comprend pas ce qui s'est passé, on risque de refaire les mêmes erreurs. Cet historique conditionnera le choix du traitement antirétroviral ultérieur.

6. Enfin, dernière étape, évaluer la résistance du virus. En France, on est gâté, on a quasiment partout accès aux tests de résistance. On a l'habitude des tests génotypiques, dont un groupe d'experts remet à jour les algorithmes tous les 4 à 6 mois. Le test phénotypique est moins pratiqué. Quand on a recours aux tests de résistance, il faut avoir à l'esprit l'histoire thérapeutique du patient : ce n'est pas parce que l'on ne voit pas telle ou telle mutation avec un test génotypique qu'elle a pour autant disparu. Les mutations peuvent être archivées après l'arrêt d'un traitement ou lors d'un changement de molécules et réapparaître à l'initiation du traitement. **C'est pourquoi l'interprétation d'un génotype doit se faire avec l'ensemble de l'histoire thérapeutique du patient.**

En parallèle, il faut évaluer les concentrations plasmatiques des antirétroviraux pour comprendre s'il y a un manque pharmacologique de médicament. Cela permet de comprendre et d'évaluer un défaut d'observance qui

peut être ponctuel ou des interactions médicamenteuses. C'est ainsi qu'on s'est rendu compte que le mélange amprénavir et lopinavir n'était pas formidable.

Le message essentiel est d'identifier précocement un échec thérapeutique pour éviter l'installation et l'accumulation de résistances qui conduit à cette situation très sévère de multi-échec avec multirésistance.

Que peut-on faire face à l'échec d'un traitement?

Première situation : que peut-on faire en cas d'échec d'un premier traitement antirétroviral ?

Un premier traitement antirétroviral doit indiscutablement amener à l'indéteçtabilité. Si on n'obtient pas une réduction de la charge virale d'au moins 1 log un mois après l'initiation, on peut considérer qu'il y a échec lié vraisemblablement, à ce stade, à une non-observance du traitement. Il faut reprendre la discussion avec le patient sur sa compréhension du traitement, et si besoin suspendre celui-ci temporairement jusqu'à ce que le patient soit convaincu du bien-fondé du traitement et soit prêt à le prendre. Il ne faut pas gâcher cette chance.

Parfois, on peut avoir un rebond après une indéteçtabilité, ou bien une inhibition sub-optimale de la réplication virale. **Là encore, il faut vérifier la concentration des médicaments et l'observance.** Si les concentrations sont basses, on peut se permettre d'optimiser le traitement, de changer de molécules, de booster éventuellement le traitement. Si les concentrations sont adéquates, dans les cas de charges virales extrêmement élevées, on peut intensifier le traitement quand on se situe peu de temps après l'initiation, c'est-à-dire quand le risque qu'il y ait déjà des mutations de résistance est faible.

Deuxième situation : que faire quand l'échec survient à un stade précoce de l'histoire thérapeutique ?

Dans ces cas-là, en général, la charge virale est souvent inférieure à 30 000 copies, et le nombre de traitements antérieurs est modeste ; la résistance est limitée à quelques molécules, et on a la possibilité d'utiliser au moins deux molécules de classes différentes ; l'observance est souvent médiocre. Quelles sont alors les priorités ? **Il faut toujours renforcer l'observance**, et sur ce sujet il faut que les thérapeutes se remettent en question. Si le patient a un problème pour prendre ses médicaments, il a sans doute de bonnes raisons : il faut lui proposer autre chose. Il est aussi très important de réexpliquer aux patients les conséquences de la persistance d'une réplication virale sur le développement de la résistance : cela compromet leur avenir thérapeutique et c'est important qu'ils en soient conscients. Il faut aussi dépister les interactions médicamenteuses éventuelles.

Que peut-on faire ? A ce stade précoce, on peut envisager plusieurs choses. Si la charge virale est faible (moins de 5 000 copies) et bien inférieure à son niveau initial et si les CD4 sont élevés (supérieurs à 300), on peut proposer de maintenir ce traitement en surveillant de façon rapprochée



l'évolution des paramètres immuno-virologiques. Si on décide de changer de traitement, on peut choisir une autre molécule de la même famille, une autre famille, ou encore intensifier le traitement ou le booster. **Les possibilités sont relativement nombreuses.**

Troisième situation : que faire en cas d'échec modéré ? C'est la situation la plus fréquente dans notre centre. La charge virale est en général inférieure à 50 000 copies, les CD4 sont à plus de 200. Ces personnes ont déjà plus de trois lignes de traitements, mais il existe encore des molécules actives dans deux classes différentes. **C'est vraiment une situation où il ne faut pas se tromper.** Les thérapeutes sont souvent trop rassurants : « ça va, elle n'a que 20.000 copies et 400 CD4 ». Eh bien non ! 20 000 copies et 400 CD4, c'est une situation potentiellement dangereuse. Dans ces cas-là, il faut viser l'indéteçtabilité plus que jamais, pour prévenir un risque de multi-échec. **Puis il faut vérifier rapidement l'efficacité du nouveau traitement, 15 à 30 jours après son initiation.** On ne doit pas attendre trop longtemps pour éviter que le risque de résistance soit majoré.

Il n'existe pas de recette toute prête, mais on sait désormais pas mal de choses.

- Il y a une résistance croisée de la d4T avec l'AZT. Ce n'est pas la peine de changer l'une pour l'autre, ce qu'on a fait pendant des années.
- On a appris récemment que le ténofovir, un nouveau nucléoside, permet d'obtenir une baisse de 0,5 log de la charge virale sauf si les mutations 41 ou 210 sont présentes.
- De la même façon, la ddl a une efficacité diminuée quand on a plus de 3 TAMs⁽²⁾.
- Pour les inhibiteurs non nucléosidiques, cela ne sert à rien de changer l'efavirenz pour la névirapine et vice versa s'il y a des mutations.
- Les inhibiteurs de protéase ont un rôle essentiel à jouer à ce stade. Ainsi l'amprénavir boosté avec le ritonavir est encore efficace malgré la présence de 6 mutations ; le ritonavir/lopinavir (Kaletra) est efficace jusqu'à 6 à 7 mutations.

Dans tous les cas, il ne faut pas surestimer la thérapeutique choisie : l'émergence de la résistance dans une classe de médicaments diminue la puissance de toutes les molécules de cette classe. On peut estimer cette baisse d'activité à -50% : quand une molécule permet une réduction de 1,5 log sur un virus sauvage, elle ne fait guère mieux que -0,6 ou -0,7 log sur un virus résistant.

Quatrième situation : que faire en cas d'échec majeur ? Le multi-échec est la situation la plus difficile.

Les charges virales sont élevées, supérieures à 50 000 copies, et les patients ont pratiquement reçu tous les médicaments, en tous cas plus de cinq lignes thérapeutiques utilisant les trois classes de molécules. La résistance virale est multiple : le génotype montre plus de 6 mutations associées aux nucléosides ; la classe des non-nucléosidiques est souvent inutilisable car les résistances sont croisées dans cette famille ; on trouve au moins 3 mutations majeures liées aux inhibiteurs de protéase. Il n'y a donc aucun schéma thérapeutique simple à proposer. C'est là, avec les molécules actuellement disponibles, que peuvent s'envisager des stratégies du type Gighaart⁽³⁾ ou Vista⁽⁴⁾.

Les priorités consistent non plus à obtenir l'indéteçtabilité mais au moins à **maintenir le niveau de CD4 supérieur à 200, ou au moins à 100** parce que les ennuis commencent en deçà. **Il faut réduire la charge virale d'au moins 1 log, prévenir la survenue d'infections opportunistes et empêcher la progression clinique de la maladie VIH.**

Les interventions possibles sont difficiles : à 200 CD4, il faut vraiment penser aux prophylaxies des infections opportunistes. En dessous de 100 CD4, il faut rechercher la survenue éventuelle d'infections opportunistes.

Au niveau de la thérapeutique, Claudine Duvivier nous a parlé avec Gighaart des méga- et gigathérapies où il est important de privilégier les associations avec des inhibiteurs de protéase. Les patients ont globalement tiré profit de ces gigathérapies. On a aussi démontré avec cet essai que les interruptions thérapeutiques n'avaient pas eu d'effet délétère chez ces patients extrêmement immunodéprimés (en moyenne 28 CD4) : ils ont perdu 10 CD4 en moyenne... Mais cela reste-t-il vrai à un stade moins avancé de la maladie, où on peut craindre une baisse rapide des CD4 en même temps qu'une hausse dramatique de la charge virale en cas d'interruption de traitement ? La question est posée. Je mets donc en garde contre l'interruption thérapeutique dans certaines situations car il peut y avoir des effets délétères immunologiques et virologiques.

Je crois que la stratégie qui va être évaluée dans Vista d'une thérapeutique « minimale » pour maintenir une pression de sélection est importante.

Enfin, bien sûr, il faut s'efforcer de privilégier des molécules nouvelles en nombre suffisant dans les gigathérapies.

En conclusion, l'échec thérapeutique n'est absolument pas une situation inéluctable. Les patients ont souvent l'impression que, quoiqu'il advienne, avec le temps, leur virus deviendra résistant. Ce ne sera pas le cas si tout est fait pour qu'ils restent indéteçtables. Il faut avant tout prévenir l'échec virologique en étant vigilant sur

(2) TAMs = Thymidine Associated Mutations : mutations majeures de la transcriptase inverse.

(3) Voir page 16.

(4) Voir page 21.

l'observance : c'est de la responsabilité des patients et des thérapeutes. Il faut diagnostiquer précocement les situations d'échec pour prévenir le risque de multi-échec : quand on voit grimper la charge virale, on sait que les résistances sont à craindre. Les molécules nouvelles sont indispensables comme nous l'avions déjà écrit dans le précédent rapport d'experts, aussi il faut réellement que les pouvoirs publics et l'agence du médicament incitent les firmes pharmaceutiques à inclure le multi-échec dans leur programme de développement. Merci.

Questions

Question : Qu'est-ce que tu recommandes pour les patients qui sont encore sous bithérapie de nucléosides et qui ont une charge virale de 10 000 copies environ ? Faut-il continuer, ou changer pour une trithérapie ?

Christine Katlama : C'est une question très pragmatique. À 10 000 copies, on peut considérer que la personne est en échec. Il faut commencer par regarder à quel stade cette personne a été traitée, mais très souvent pour ces patients on ne connaît pas la charge virale initiale. J'ai envie de dire que si le bénéfice est persistant par rapport au niveau immunitaire initial, pourquoi ne pas continuer ? Mais il y a un risque potentiel d'accumulation de mutations de résistance. La question du maintien d'une bithérapie restait pertinente quand on avait encore des trithérapies avec inhibiteur de protéase à 18 – 20 gélules, mais maintenant on peut obtenir l'indétectabilité avec une grande simplicité thérapeutique, même avec des inhibiteurs de protéase.

Médéric Pouyé, Act Up-Paris : Je suis un peu choqué par ce que vous dites sur l'observance comme cause de l'échec thérapeutique. Est-ce que les dosages plasmatiques pour vérifier les concentrations sont totalement dépassés ? Par ailleurs, vous dites qu'il faut faire l'historique des traitements, mais certaines personnes sont contaminées par des virus qui sont déjà résistants ; on n'a pas alors d'historique des traitements.

Christine Katlama : Je me suis très mal exprimée si vous avez compris que seul le défaut d'observance était la cause de l'échec. À l'initiation d'un traitement, la résistance n'est pas la cause de l'échec. Il peut s'agir de doses pharmacologiques inadaptées, dues à un manque d'observance ou à d'autres raisons. Mais quand on utilise les inhibiteurs de protéase boostés et les non-nucléosidiques, en général les concentrations insuffisantes sont dues à un nombre de prises insuffisantes. Mais c'est vrai qu'au fil du temps, il faudra augmenter les concentrations des inhibiteurs de protéase sur une souche résistante par rapport à un virus sauvage. Pour ce qui concerne les dosages, les données de Gighaart et de Cophar⁽⁵⁾ nous indiquent des fourchettes de concentration satisfaisantes pour obtenir un traitement efficace. On n'est plus du tout dans le flou d'il y a trois ans.

Médéric Pouyé, Act Up-Paris : Et la question sur les gens qui ont été contaminés par une souche résistante ?

Dominique Costagliola, INSERM-ANRS :

Une étude de 1998 montrait que 3,7 % seulement des patients naïfs de traitement à distance de la primo-infection étaient infectés par des virus résistants. On fait maintenant des études régulières avec l'AC11⁽⁶⁾ : on trouve une proportion de 10% des personnes en primo-infection. On est en train de refaire l'étude à distance de la primo-infection et les résultats ne devraient pas être très différents. Apparemment, la prévalence n'augmente pas. Et les premières données sur la réponse aux traitements en primo-infection montrent que les patients résistants mettent plus longtemps à devenir indétectables, mais ils deviennent indétectables quand même.

Maxime Journiac, TRT-5 : Dans le cas des patients contaminés par une souche résistante et traités un an après la primo-infection, est-ce qu'il y a une réversion des mutations vers une souche sauvage ? Et quelle serait alors l'incidence ?

Dominique Costagliola : C'est justement pour voir cela qu'on a fait les deux études. Dans l'étude de la primo-infection, on trouve à peu près 10% de patients résistants à au moins une molécule. À plus d'un an de la primo-infection, on a trouvé cette résistance chez moins de 4% des patients. Les résultats préliminaires pour fin 2001-début 2002 ne sont pas très différents. Aussi, je ne pense pas qu'il soit utile de faire systématiquement un génotype avant la mise sous traitement.

Une intervention : Pour compléter, les patients sont répondeurs au traitement en primo-infection, y compris avec des médicaments qui sont sensés être inefficaces, c'est-à-dire même si le virus est théoriquement résistant à l'ensemble des médicaments que le patient reçoit.

Marek Korzec, TRT-5 : Que pouvez-vous nous dire des flux membranaires, tels que ceux induits par la P-glycoprotéine ? Certains résultats laissent penser que des mécanismes élimineraient les antirétroviraux au niveau cellulaire. Est-ce que cela pourrait être impliqué dans l'échec ?

Christine Katlama : Effectivement, après des années d'exposition des cellules et du virus aux molécules, peut-être que la pénétration des molécules dans les cellules est diminuée. Mais je crois qu'il faut rester sur des idées simples et validées : il faut initialement tout faire pour favoriser l'observance. On voit de plus en plus souvent arriver des gens dans des situations sociales tellement problématiques que leur priorité n'est pas de se soigner même s'ils ont des infections opportunistes. Il faut savoir créer les conditions d'une bonne observance et choisir des médicaments qui puissent permettre de pardonner une prise oubliée, et ils existent. □

(5) Essai de pharmacologie de l'ANRS.

(6) Groupe de travail virologie de l'ANRS.