

Chantal CHAPLAIN<sup>1</sup>, Alix GREDER BELAN<sup>2</sup>

## Suivi biologique de l'infection VIH : intérêts du génotypage pour la résistance et du dosage des antirétroviraux

### RÉSUMÉ

Le suivi biologique joue un rôle essentiel dans la prise en charge de l'infection VIH. Il permet de déterminer le moment où il devient nécessaire de débiter un traitement antirétroviral (CD4 et charge virale), et de suivre son efficacité et sa tolérance. Il est maintenant possible de réaliser des dosages d'antirétroviraux (recherche de sous-dosage dans les cas d'échec de traitement, ou de surdosage s'il existe des effets indésirables), mais également d'analyser les échecs éventuels, en recherchant des résistances par analyse génotypique (de pratique courante), ou phénotypique (encore au stade de la recherche). La présentation de 4 cas cliniques nous permettra d'illustrer l'intérêt de cette démarche.

### I - Introduction

L'année 1996 a constitué un « tournant » dans la prise en charge de l'infection VIH, avec l'apparition de la mesure de la charge virale, et celle d'une nouvelle famille de molécules : les inhibiteurs de protéase (IPs). Grâce à une tri, voire une multi-thérapie (voir le tableau I pour les traitements antirétroviraux commercialisés en France), on peut voir diminuer de façon significative la charge virale après un mois de traitement, remonter les CD4 après quelques mois, et surtout une chute de la mortalité et du nombre des infections opportunistes de plus de 70% a été observée à partir de 1997.

Cependant, des échecs thérapeutiques sont observés. Ceux-ci sont définis par la ré-augmentation de la charge virale sous traitement. Il convient d'en rechercher les causes : mauvaise observance (mauvaise compréhension de son traitement par le patient, prises irrégulières, horaires par rapport aux repas non respectés, arrêt de traitement...), effets indésirables gênant la prise ou l'absorption intestinale (diarrhée, vomissements, entraînant parfois l'arrêt de son traitement par le patient), interactions médicamenteuses ou émergence de résistance. L'analyse de l'échec débute donc par un interrogatoire minutieux du patient par le médecin. En fonction de l'analyse clinique, seront ensuite réalisés des dosages d'antirétroviraux, (ARV) et la recherche d'une résistance virologique.

Pour avoir une idée du nombre de patients en échec virologique, on peut reprendre les chiffres de la base de données française DMI2 (qui regroupe les patients VIH suivis en CHU) En 2002, 40348 patients étaient suivis, dont 33 200 sous traitement depuis plus de 6 mois. Soixante cinq pour cent d'entre eux avaient une charge virale indétectable (charge virale inférieure à 500 copies/mL). Trente cinq pour cent avaient une charge virale supérieure à 500 copies /mL (13% entre 500 et 5000 copies, 10% entre 5000 et 30000 copies, et 12% supérieure à 30000 copies). Cinq pour cent de ces patients étaient en échec thérapeutique sévère, défini par une charge virale supérieure à 30000/mL copies avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>.

### II - Les dosages plasmatiques

#### 1. Technique :

Les dosages des ARV sont réalisés sur plasma (ou à défaut sur sérum), le matin avant la prise, afin de déterminer la concentration résiduelle. Un prélèvement au moment du pic sera effectué si on suspecte une malabsorption. Il est possible de faire un dosage non programmé pour contrôler l'adhésion à condition que la dernière prise date de moins de 24h. Dans tous les cas il est important de noter les horaires de prise médicamenteuse et de prélèvements. Les dosages sont fondés sur

<sup>1</sup>CHG Saint-Denis - Service de microbiologie - 2, rue Pierre-Delafontaine - 93205 Saint-Denis

<sup>2</sup>CH de Versailles - Service de médecine interne - 78157 Le Chesnay Cedex

## Suivi biologique de l'infection VIH : intérêts du génotypage pour la résistance et du dosage des antirétroviraux

**Tableau I**

Traitements antirétroviraux commercialisés en France en juin 2005.

DCI	Nom commercial
INTI	
AZT	Rétrovir
3TC	Epivir
Ddl	Videx
DdC	Hivid
D4T	Zérit
Abacavir	Ziagen
Ténofovir*	Viréad
Emtricitabine*	Emtriva
AZT + 3TC	Combivir
AZT + 3TC + Abacavir	Trizivir
3TC + Abacavir	Kivexa
INNTI	
Névirapine	Viramune
Efavirenz	Sustiva
Delavirdine	Rescriptor (non commercialisé en France)
IP	
Ritonavir	Norvir
Indinavir	Crixivan
Saquinavir	Invirase, Fortovase
Nelfinavir	Viracept
Amprénavir	Agénérase, Telzir
Lopinavir	Kalétra
Atazanavir	Reyataz
Inhibiteur de la fusion	
T 20	Fuzéon (voie sous-cutanée)

INTI : inhibiteur nucléosidique (ou nucléotidique) de la transcriptase inverse

INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

IP : inhibiteur de protéase

\*Ténofovir et Emtricitabine sont désormais associés sous le nom TRUVADA.

la mise en œuvre de méthodes chromatographiques (chromatographie liquide haute performance (CLHP)). Il n'existe pas, aujourd'hui, de technique standardisée et chaque laboratoire est amené à mettre au point ses dosages en utilisant des principes actifs fournis par les industriels. En revanche, il existe un contrôle de qualité externe mis en place par l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS, [www.anrs.fr](http://www.anrs.fr)). Les dosages d'ARV ne sont pas inscrits à la nomenclature, les dosages par CLHP sont classiquement codifiés BHN120.

### 2. Indications

Lors de l'initiation du traitement, les dosages plasmatiques ne sont pas systématiques. Ils sont

recommandés lorsque des interactions médicamenteuses sont attendues entre les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs), et notamment lors de l'utilisation de plusieurs antiprotéases (rarement chez le patient naïf), ou lorsque d'autres traitements sont associés (pour certaines infections opportunistes, traitement de la tuberculose...). Ils sont nécessaires également lors d'une co-infection par le virus de l'hépatite B ou C, ou en cas d'insuffisance hépatique, chez les patients âgés (surtout en cas d'insuffisance hépatique ou rénale), chez les femmes enceintes, lorsque les patients ont des poids extrêmes (très lourds ou très légers), ou encore lors de certains traitements simplifiés (une prise par jour)(voir tableau II).

Les dosages plasmatiques sont très utiles en cas d'échec, qu'il s'agisse d'un échec virologique précoce (diminution de la charge virale non optimale), lors d'un rebond virologique (ré-ascension de la charge virale, qui était devenue indétectable sous traitement) ou en cas d'échec virologique durable. Ils permettent de vérifier l'observance (dosage très faible ou égal à 0), ou l'existence d'un sous-dosage témoignant d'un problème d'absorption ou de posologie insuffisante.

En cas de toxicité, les dosages plasmatiques permettent de rechercher un surdosage. Une adaptation de la posologie peut alors apporter une bonne tolérance du traitement.

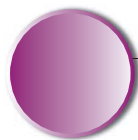
### III - Les tests de résistance

#### 1. Emergence de la résistance

La variabilité du virus est responsable de la survenue de mutants résistants aux ARV sélectionnés au cours de l'utilisation de ces molécules. En effet, lorsque la réplication virale est mal contrôlée (charge virale détectable) sous traitement, ces virus mutés présentent un avantage sélectif par rapport aux virus sauvages et vont se multiplier plus facilement, d'autant plus que l'ARV présente une faible barrière génétique (c'est-à-dire que l'apparition d'une seule mutation suffit à entraîner un haut niveau de résistance) comme c'est le cas pour les INNTIs (mutations L100I et K103 N) et la lamivudine (3TC) (mutation M184V). On notera que des algorithmes d'interprétation de la résistance aux ARV sont mis à jour tous les 6 à 12 mois par le groupe Résistance AC11 de l'ANRS et peuvent être consultés sur le site Web : [www.hivfrenchresistance](http://www.hivfrenchresistance). Il y a souvent coexistence des virus sauvages et mutés.

Les mécanismes de la résistance sont différents s'il s'agit :

- d'INTIs, les mutations entraînent soit une diminution de l'incorporation de l'analogue nucléosidique, soit une excision par pyrophosphorylation ;
- d'INNTIs, les mutations entraînent des modifications au niveau de la fixation de la molécule ;
- d'IPs où les mutations diminuent la liaison des IPs à leur substrat enzymatique.



**Tableau II**

Paramètres pharmacologiques des ARV d'après le rapport Delfraissy (1).

	Biodisponibilité (%)	Tmax (h)	Fixation protéique (%)	Élimination	T1/2 (h)
Zivoduvine	60 (S)	1	20	20 % rein 80 % conjugaison	1-1,5 (3-5 intracell.)
Lamivudine	80 (S)	1	<5	80 % rein	2-3 (10-15 intracell.)
Stavudine	80 (S)	1	<5	80 % rein	1-1,5 (3-5 intracell.)
Didanosine	40 (A)	1	<5	50 % rein	1-2 (3-5 intracell.)
Zalcitabine	90 (S)	1	<5	80 % rein	1,5-2,5 (4-8 intracell.)
Abacavir	75 (S)	1		<5 % rein + enz. hépatiques	0,8-1,5 (3 intracell.)
Tenofovir	40 (R)	2-3	<10	80 % rein	14 (30 intracell.)
Névirapine	90 (S)	4	60	<15 % rein + CYP	30
Efavirenz	50 (S)	2-5	99,5	<1 % rein + CYP	50
Indinavir	60 (A)	1	60	10 % rein + CYP3A	1,5-2
Nelfinavir	60-80 (R)	3	98	<5 % rein + CYP3A + CYP2C19	5-7
Ritonavir	70 (R)	3	99	< 5 % rein + CYP3A	3-5
Saquinavir	4-10 (R)	1-2	97	< 5 % rein + CYP3A	5
Lopinavir/r	(R)	5	99	< 5 % rein + CYP3A	
Amprénavir	30-90 (S)	2	90	< 5 % rein + CYP3A	7-12

S: repas sans effet cliniquement significatif; R: Le repas augmente la biodisponibilité; A: à jeun (le repas diminue la biodisponibilité); CYP: cytochrome.

## 2. Etude de la résistance

Les techniques permettant l'exploration de la résistance sont principalement :

- **L'étude génotypique** : c'est-à-dire la mise en évidence des mutations par séquençage des gènes codant pour la transcriptase inverse et la protéase.
- **L'étude phénotypique** : qui permet de tester la sensibilité de la souche en déterminant la CI50 vis-à-vis des différentes molécules.

### 2.1 - Les tests génotypiques

Ils analysent par séquençage la présence de mutations sur les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase et de la protéine de fusion. Le séquençage peut-être réalisé au moyen de systèmes et de trousses commercialisés : TRUGENE® HIV-1 (Bayer HealthCare Diagnostics Division, www.bayerdiag.com) et ViroSeq™ HIV-1 Genotyping System (Celera Diagnostics/Applied Biosystems, www.celeradiagnostics.com) ou par « technique maison » selon les recommandations du groupe ANRS AC11. Dans tous les cas il s'agit de comparer l'ARN viral plasmatique à la séquence d'un virus sauvage. On distingue les mutations dites de polymorphisme qui n'entraînent pas nécessairement de modification de sensibilité de la souche et les mutations de résistances

La séquence obtenue est ensuite interprétée en fonction d'algorithmes qui sont réactualisés régulièrement selon les données clinico-biologiques

L'algorithme d'interprétation repose sur des informations recueillies lors d'étude *in vitro* puis *in vivo*.

L'utilisation de ces tests se fait conformément aux recommandations du rapport Delfraissy (1) (primo-infection ou infection récente de moins de un an, échec thérapeutique).

Lors d'échecs thérapeutiques il est recommandé de pratiquer le génotypage lorsque le patient est encore sous traitement ARV, car l'arrêt de toutes molécules favorise la multiplication de la souche sauvage qui a dans ce cas un avantage sur les souches résistantes

### 2.1 - Les tests phénotypiques

Si les techniques de génotypage sont accessibles à des laboratoires équipés pour la réalisation de la biologie moléculaire, les techniques phénotypiques demandent un équipement beaucoup plus spécialisé dont un laboratoire de type P3. Ces tests mesurent les CI50 et les CI90 de la souche du patient aux différents ARV par rapport à une valeur en dessous de laquelle la molécule est considérée comme sensible. (2) Actuellement 3 sociétés réalisent ce type de test : Virco (Mechelen, Belgique, www.antivirogram.com) avec Antivirogram®, MonoGram Biosciences (San Francisco, Etats-Unis www.monogrambio.com) avec PhenoSense™ HIV et VIRalliance (NDR, les activités de VIRalliance, anciennement filiale de la société BioAlliance Pharma ont été cédées au groupe Eurofins Scienti-

## Suivi biologique de l'infection VIH : intérêts du génotypage pour la résistance et du dosage des antirétroviraux

fic en novembre 2005) avec PHENOSCRIPT™. Enfin, la technique de phénotype virtuel (Virtual PhenoType™, Virco) constitue une interprétation phénotypique du génotype en fonction du contenu d'une vaste base de données associant génotypes et phénotypes. Le résultat d'un séquençage d'un segment de la transcriptase inverse du virus du patient est comparé à des séquences stockées dans la base de données et pour lesquelles le phénotype réel est connu. Cette identification réalisée, une CI50 moyenne est calculée pour chaque ARV, la résistance est ensuite exprimée sous la forme du rapport entre cette CI50 calculé et celle de virus « sauvages ».

### 3. Intérêt et indications des tests génotypiques de résistance

Les techniques de génotypage sont aujourd'hui de plus en plus utilisées. Elles permettent d'optimiser l'utilisation des ARV en fonction des antécédents thérapeutiques des patients. Elles peuvent être mises en place dans des laboratoires effectuant le suivi des patients séropositifs pour le VIH, à condition d'avoir un nombre suffisant de demandes. L'interprétation des résultats des tests de résistance et des dosages des ARV est souvent difficile, et nécessite une collaboration clinico-biologique étroite, afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients.

Tout comme pour les dosages des ARV il existe un contrôle externe de qualité mis en place par l'ANRS. Les génotypages de résistance sont inscrits depuis décembre 2004 à la nomenclature (B1100). Les tests génotypiques de résistance sont recommandés en cas de primo-infection ou d'infection datant de moins de 6 mois. Il est ainsi possible de déterminer si le virus transmis est porteur de mutation de résistance, et donc d'adapter le traitement. Si le délai par rapport à la contamination est trop long, il se produit une réversion des mutations, et la souche apparaît comme « sauvage ». Ils ne sont pas recommandés dans le traitement initial (sauf s'il y a une notion de résistance du patient-source).

En cas d'échec du traitement, ils sont devenus incontournables pour adapter le traitement ultérieur, et de plus en plus, dès le premier échec.

## IV - Cas cliniques

### 1. Cas clinique n°1

Monsieur A., né en 1958, est découvert séropositif pour le VIH-1 en 1993, à l'occasion d'une pneumocystose pulmonaire. Il développe très rapidement une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

À la fin du traitement d'attaque de la pneumocystose (Triméthoprime-Sulfaméthoxazole à fortes doses pendant 21 jours), en novembre 1993, il reçoit de l'AZT en monothérapie, comme cela se faisait

à l'époque. De mars à décembre 1994, il reçoit de la ddI seule, en raison de mauvais résultats sur les CD4. Il prend ensuite une association AZT + ddI de décembre 1994 à juin 1996.

Dès l'utilisation des inhibiteurs de protéase, il reçoit une trithérapie anti-rétrovirale avec des molécules qu'il n'avait jamais reçues auparavant : d4T + 3TC + Ritonavir (à la dose de 1200 mg / jour). Lors de l'initiation de ce traitement, en juin 1996, il avait des CD4 à 48/mm<sup>3</sup>, et une charge virale à 117 531 copies/mL. L'effet est spectaculaire, puisqu'en septembre 1996, les CD4 sont à 237/mm<sup>3</sup>, et la charge virale à 681 copies/mL, puis elle reste inférieure à 200 copies/mL.

En 2000, alors que les CD4 sont à 237/mm<sup>3</sup>, et la charge virale indétectable, inférieure à 50 copies, un changement de traitement est décidé en raison d'une lipoatrophie sévère prédominant au niveau du visage (vraisemblablement due à la d4T et peut-être au Ritonavir), d'une hypertriglycémie à 12 mM/L (attribuée au Ritonavir) et du souhait du patient de réduire le nombre de comprimés (16 par jour avec cette combinaison). Aucune étude du génotype de résistance n'est possible, puisque la charge virale est trop faible (< 50 copies / ml). Après discussion en équipe multidisciplinaire clinico-virologique, le patient reçoit à partir du 2/03/2001 un traitement par Trizivir (1 comprimé matin et soir, association AZT + 3TC + Abacavir).

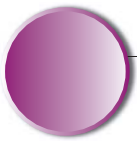
Le 10/04/2001, soit 5 semaines après le début du nouveau traitement, le taux de CD4 est à 210/mm<sup>3</sup>, et la charge virale remonte à 4210 copies/mL. Le patient a toujours pris ses traitements bien régulièrement.

Un génotype de résistance est réalisé, et retrouve des mutations sur le gène de la transcriptase inverse : 41, 67, 184, 210 et 215 ce qui correspond à une résistance à l'AZT (215, 41, 67, 210), au 3TC (184), à la ddI (215, 41) et au d4T (215, 41, 67, 210) et une résistance possible à l'Abacavir. Aucun phénomène de résistance associé à des mutations du gène de la protéase n'a été détecté. Ceci était vraisemblablement dû à la prise antérieure d'AZT et de 3TC, l'Abacavir se retrouvant en situation de monothérapie.

Le traitement a été modifié en 2001, pour ddC + Efavirenz + Ritonavir (le patient souhaitait garder cet IP). Depuis, la charge virale est indétectable, inférieure à 50 copies, et les CD4 sont stables aux alentours de 350/mm<sup>3</sup> (dernier bilan en 2005). Les triglycérides ne dépassent pas 3 mM/L sous Fibrate.

### 2. Cas clinique n° 2

Mme R., née en 1956, est découverte séropositive pour le VIH-1 en 1991, à l'occasion d'une première grossesse. Elle n'a jamais fait d'infection opportuniste et reçoit de l'AZT pendant sa grossesse, en prévention de la transmission materno-fœtale, alors que son taux de CD4 se situe à un niveau de 450/mm<sup>3</sup>. L'AZT est arrêté après l'accouchement.



En septembre 1996, les CD4 sont à 250/mm<sup>3</sup> et la charge virale à 115000 copies/mL. Elle est traitée par AZT + 3TC + Saquinavir. Les CD4 remontent à 400/mm<sup>3</sup>, mais la charge virale reste toujours détectable, même si elle est faible, inférieure à 2000 copies/mL.

Un génotype de résistance réalisé en août 1999 ne retrouve aucune mutation de résistance. Ce résultat induit un doute quant à l'adhésion au traitement, une adhésion qui serait toutefois « bonne » selon la patiente. La patiente demande cependant à changer de traitement en raison d'une lipodystrophie (la patiente ne veut plus d'IP) et souhaite avoir moins de comprimés, et en 2 prises par jour. En novembre 1999, elle reçoit alors ddi + d4T + Névirapine. Cette dernière association a dû être arrêtée au dixième jour, en raison d'une allergie cutanée sévère, et a été remplacée par Efavirenz, sans problème particulier. Trois mois plus tard, le niveau des CD4 se situe à 220/mm<sup>3</sup>, et la charge virale est inférieure à 50 copies/mL.

En novembre 2000, la d4T est arrêtée en raison de la lipoatrophie. Le relais est pris par Abacavir + ddi + Efavirenz. Les CD4 se maintiennent entre 300 et 400/mm<sup>3</sup>, mais la charge virale est à nouveau détectable, aux alentours de 2000 copies. La patiente ne veut pas changer de traitement, se trouvant très bien.

Un génotype de résistance est tout de même réalisé en octobre 2002, montrant les mutations de résistance suivantes sur le gène de la protéase : 63, 71, 77 et 90 et sur le gène de la RT : 67, 70, 74, 100, 103, 184, 215 et 219. Ce qui correspond à des résistances à AZT (215, 67, 70, 219, ), 3TC (184), ddi (215, 219, 74), d4T (215, 67, 70, 219), Efavirenz (100, 103), Névirapine (100, 103), Indinavir (90, 71, 77), Saquinavir (90), Ritonavir (90, 71, 77) et Nelfinavir (90)

Elle débute alors en décembre 2002, un traitement associant Abacavir + Ténofovir + Lopinavir/Ritonavir. En raison d'une allergie cutanée, le Lopinavir est remplacé par Agénérase. Deux mois plus tard, les CD4 sont à 300/mm<sup>3</sup>, la charge virale est indétectable, inférieure à 50 copies/mL, et les dosages d'IP sont satisfaisants. Ces bons résultats se maintiennent en 2005.

### 3. Cas clinique n°3

M. L, né en 1965, est découvert séropositif pour le VIH-1 en mars 1996, devant une pneumocystose pulmonaire, associée à une cryptosporidiose et une oesophagite à Candida. Les CD4 sont alors à 44/mm<sup>3</sup> et la charge virale à 720968 copies/mL. En avril 1996, il est traité par AZT + ddi + Ritonavir. Le ddi est rapidement remplacé par ddC, en raison d'une diarrhée. En 2000, les CD4 sont à 438/mm<sup>3</sup> et la charge virale est indétectable, inférieure à 50 copies.

En juin 2000, les CD4 sont à 356/mm<sup>3</sup> et la charge virale remonte à 9360 copies/mL.

Le génotype de résistance réalisé en février 2001,

retrouve les mutations sur le gène de la protéase : 67, 70 et 82, ce qui correspond à une résistance pour le Ritonavir (82) et l'Indinavir (82) et à une résistance possible pour Saquinavir et Nelfinavir, aucune mutation associée à une résistance n'est déterminée au niveau du gène de la transcriptase inverse. Il est alors traité par Trizivir. Un mois plus tard, les CD4 sont à 457/mm<sup>3</sup>, et la charge virale inférieure à 50 copies/mL. Début 2002, un nouvel échappement se produit, la charge virale remontant à 490, puis à 3390 copies/mL.

Le génotype de résistance retrouve des mutations sur le gène de la protéase : 82, et sur celui de la transcriptase inverse: 184, ce qui correspond à des résistances au 3TC, Indinavir et Ritonavir. Il reçoit alors ddi + Ténofovir + Efavirenz en décembre 2002. Les CD4 restent corrects à 420/mm<sup>3</sup>, mais la charge virale ne baisse pas, à 4173 copies, puis monte à 37 400 copies en mars 2003. Le patient dit adhérer au traitement. Le dosage sérique d'Efavirenz est satisfaisant.

Un nouveau génotype retrouve des mutations sur la transcriptase inverse: 70, 101, 184, 190 et 215 correspondant à des résistances à ddi (215, 219, ), d4T (215, 70, 210), AZT (215, 70, 210, 219), 3TC (184), Efavirenz (101 et 190), le Nevirapine (101 et 190) et possiblement Abacavir. Sur le gène de la protéase sont identifiées les mutations : 24, 36, 54, 63, 71, 82, et 88, codant pour une résistance au Ritonavir (82), Indinavir (82), Nelfinavir (88), Saquinavir (24, 82), et possiblement Lopinavir. Un traitement par 3TC + Abacavir + Ténofovir + Agénérase + Ritonavir est instauré à partir du mois de juin 2003. En juin 2005, le niveau de CD4 était égal à 520/mm<sup>3</sup> et la charge virale indétectable.

### 4. Cas clinique n°4

M. V., né en 1957, est découvert séropositif pour le VIH-1 en décembre 1999, à la suite d'une bronchite traînante. Il est hospitalisé en Réanimation pendant 15 jours, puis en Médecine Interne, en mars 2000, pour une tuberculose hypoxémiant (traitée par quadrithérapie anti-tuberculeuse), une rétinite à Cytomégalo-virus (traitée par Foscarnet, puis par Gancyclovir en raison d'une insuffisance rénale), une néphropathie attribuable au VIH et au Foscarnet (néphropathie tubulointerstitielle à la Ponction Biopsie Rénale), une cardiomyopathie non obstructive liée au VIH, entraînant une insuffisance cardiaque, une anémie d'origine multifactorielle à 8 grammes, une cachexie (50 kg pour 1,85m) et un syndrome dépressif. La créatinine est à 315 µM/L., avec une clairance à 16 mL/min. Les CD4 sont à 5/mm<sup>3</sup>, et la charge virale supérieure à 500 000 copies/mL. Le problème posé par ce cas clinique, est celui des interactions médicamenteuses (anti-tuberculeux et antirétroviraux), des posologies de médicaments avec l'insuffisance rénale et de la pharmacocinétique de l'ensemble, les traitements étant administrés par sonde gastrique, le patient étant initialement incapable de manger.

Il a été décidé d'associer Saquinavir 1000 mg x 2/j +

## Suivi biologique de l'infection VIH : intérêts du génotypage pour la résistance et du dosage des antirétroviraux

Ritonavir 100 mg x 2/j et Rifampicine 450 mg/j. Un dosage de Saquinavir trop faible après une semaine (résiduelle < 50 µg/L et pic à 530 µg/L), fait augmenter le Ritonavir, pour « booster » l'Indinavir, en raison de l'induction enzymatique liée à la Rifampicine. Au quinzième jour, les dosages de Saquinavir sont satisfaisants (résiduelle à 320 µg/L et pic à 2700 µg/L).

Lors de sa sortie dans un centre de soins de suite et de rééducation, le patient a toujours la sonde nasogastrique de nutrition, Isoniazide 150 mg/j, Rifampicine 450 mg/j, Gancyclovir per os, 3TC + d4T + Saquinavir (1000 mg x 2/j) + Ritonavir (200 mg/j), Sulfaméthoxazole-Triméthoprim (SMX/TMP), Furosémide 100 mg/j, inhibiteur de l'enzyme de conversion, acide folinique, héparine de bas poids moléculaire, Dextropropoxyphène, Bromazépan, Zolpidem, Paroxétine.

Une neutropénie fait arrêter le SMX/TMP, pour le remplacer par des aérosols mensuels de Pentacarinat. En septembre 2001, le d4T est arrêté en raison d'une neuropathie périphérique, et remplacé par de l'AZT (l'anémie étant corrigée).

En juin 2005, le patient va bien, a repris un travail de

gardiennage à mi-temps, a le même traitement antirétroviral avec des CD4 à 220/mm<sup>3</sup> et une charge virale < 50 copies. La créatinine est à 136 µM/L et la clairance à 50 mL/mn.

### V - Conclusion

Le suivi médical des patients séropositifs VIH nécessite une prise en charge multidisciplinaire, associant les cliniciens et les biologistes (virologues/microbiologistes, pharmacologues). Le pharmacien sera utilement associé, avec parfois même une « consultation d'observance ». Selon les cas, la présence d'un gynécologue pour le suivi d'une femme enceinte est également nécessaire. Il nous apparaît qu'une équipe multidisciplinaire associant tous les intervenants, traitant, par exemple, des changements de traitements, et analysant les charges virales détectables sous traitement, constitue une solution efficace en temps et en qualité pour le patient.

#### NOTE

Cet article constitue l'adaptation de l'atelier « Suivi biologique de l'infection VIH : intérêts du génotypage pour la résistance et du dosage des antirétroviraux » présenté lors du XXXIII<sup>ème</sup> Colloque national des biologistes des hôpitaux (2004, Pau).

### BIBLIOGRAPHIE

(1) Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Rapport 2004. Recommandations du groupe d'experts. Sous la direction du Pr Delfraissy.

(2) F.J. PALLELA, K.M. DELANEY, A.C. MOORMAN, M.O. LOVELESS, J. FUHRER, G.A. SATTEN, D.J. ASCHMAN, S.D. HOLMBERG, Declining morbidity and mortality among patients with advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338, 853-860.

(3) P.-M. GIRARD, CH. KATLAMA, G. PIALOUX : VIH Edition 2004. Doin