

Gestion des traitements / Échec / Résistance

Doumbia Adama (Côte d'Ivoire)

Marie-Laure Chaix (France)

- Ivoirienne 42 ans, Cadre de banque, résidant à Abidjan – Côte d'Ivoire
- Zona thoracique en 2003 – Infection à VIH-1 stade clinique 2 de l'OMS
 - CD4 Nadir : 180 (8% T4)
 - TARV: Stavudine - Lamivudine – Efavirenz
 - Chimio prophylaxie au cotrimoxazole
- Historique du suivi (Molécules/ CD4/ Charges virales)
- Plusieurs schéma ARV dont le dernier **Tenofovir DF - Lamivudine - Lopinavir/r**

Dates	À la date du	Nombre de mois	Lignes de Traitement
05/09/2003	21/12/2004	15	Stavudine - Lamivudine – Efavirenz
21/12/2004	22/06/2007	30	Zidovudine-Lamivudine- Nelfinavir
22/06/2007	10/10/2011	52	Zidovudine-Lamivudine - Indinavir/rito
10/10/2011	08/03/2015	41	Tenofovir- Emtricitabine- Atazanavir/rito
08/03/2015/06/2017	27	Tenofovir- Emtricitabine- Lopinavir/rito

- **CD4 :**

- Entre 300 et 500/mm³ jusqu'en 2014
- Puis entre 200 et 300 jusqu'en 2015 (Observance douteuse)
- Perdue de vue de 2015 à 2017
- **CD4 : 19 cellules/mm³ (1,3 % de T4) en Juin 2017**

- **CV :**

- Indétectable de 2004 à 2014
- Puis détectable en 2015 (Croyance religieuse)
- Puis perdue de vue de 2015 à 2017
- **Charge virale : 82 123 copies/mL soit 4,2 log (Juin 2017)**

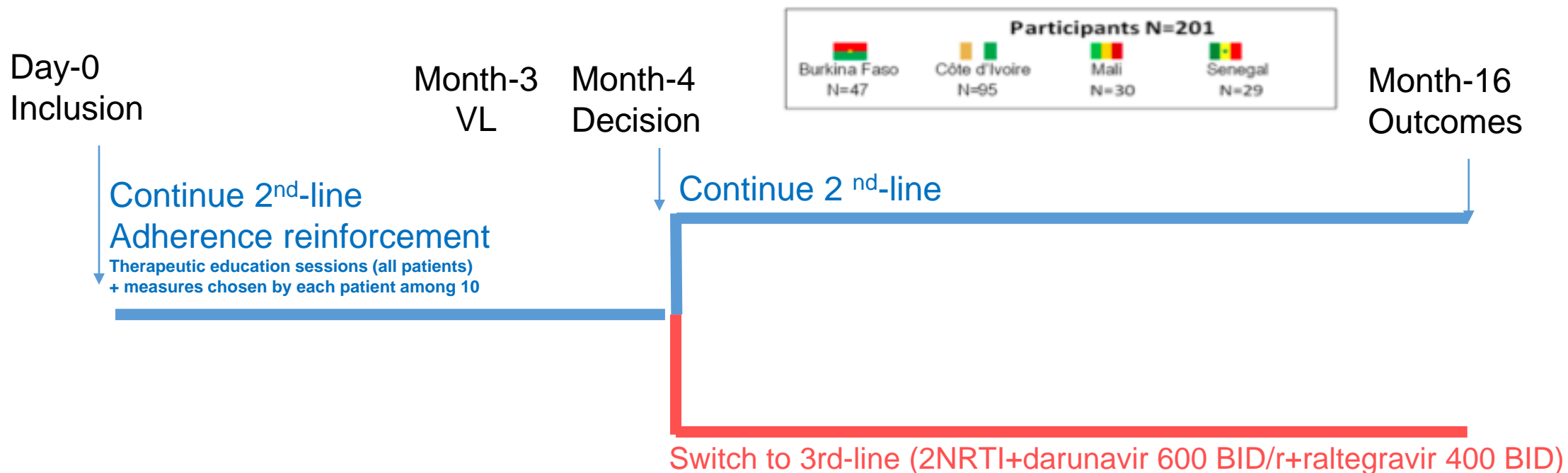
- Hospitalisée en Juin 2017 pour une **cryptococcose Neuromeningée**
 - Perdue de vue pour une croyance religieuse (Elle aurait reçue « **une révélation de sa guérison** » de la part de son pasteur ...)
 - Biologie :
 - Sérologie VHB (anti-HBc+, anti-HBs+), sérologie VHC négative
 - Bilan rénal, hépatique et métabolique normaux
 - Phénotypage lymphocytaire : **19** cellules/mm³ soit 1,3 % de T4
 - Charge virale VIH-1 : **82 123 copies/mL soit 4,2 log₁₀ copies/ml**

Question # 1 : Comment interprétez vous les résultats de cette patiente et quelle est votre conduite à tenir ?

- Inobservante avec **Echec clinique et immuno-virologique**
- Traiter l'infection opportuniste (CNM) / nouveau protocole de l'OMS
- Différer d'un mois la reprise des ARV / IRIS
- Faire le point du suivi antirétroviral
 - Test génotypique de résistance aux ARV sur le plasma
 - Observance du TARV / Interactions Médicamenteuses
 - Education thérapeutique de la patiente (ETP)

Question # 2: Faut-il changer le traitement Antirétroviral ?





Inclusion criteria:

VL >1000 copies/ml

Month-4 Decision criteria:

**VL <400 copies/ml or
≥2 log decrease : **Continue****
**VL ≥ 400 copies/ml or
< 2 log decrease : **Switch****

Month-16 Outcomes:

**1^{ary}: Virol. success: <50
copies/ml**
2^{ary}: - Mortality
- Resistance
- Tolerance

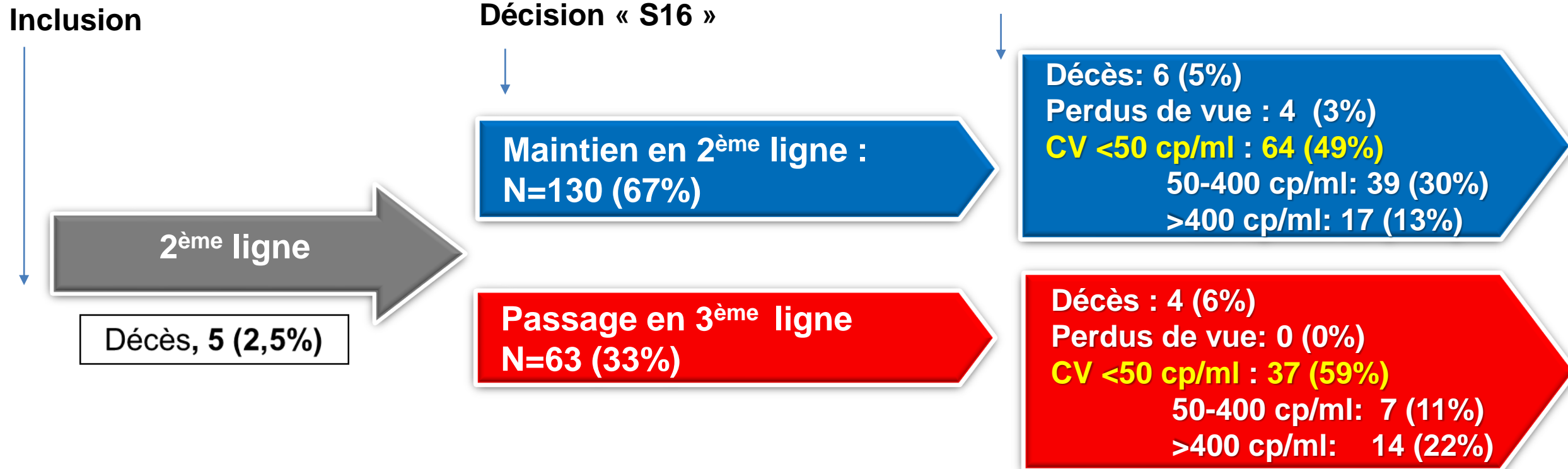
Caractéristiques à l'inclusion

Age, years, median (IQR)	41	(36-48)
Women, n (%)	136	(69)
WHO Stage 3 or 4, n (%)	157	(79)
Baseline CD4 count, /mm ³ , median (IQR)	238	(134-372)
CD4 nadir, /mm ³ , median (IQR)	149	(66-277)
Ongoing ART regimen, n (%)		
2 NRTI* + lopinavir/ritonavir	171	(86)
2 NRTI* + atazanavir/ritonavir	27	(14)
Previous time on ART, years, median (IQR)	8	(6-10)
Time on 1 st -line	3	(2-5)
Time on 2 nd -line	3	(2-6)
Plasma HIV-1 RNA, log ₁₀ copies/ml	4.5	(3.6-5.1)

* The NRTIs were TDF-XTC in 52% of patients

ANRS 12269

Efficacité à « S64 » par rapport à la Décision « S16 »



Résistance à J0

• R aux INTIs

- 3TC/FTC : 49%
- AZT/D4T : 28%
- ABC : 25%
- TDF : 13%

• R aux IP

- LPV : 25%
- ATV/r : 14%
- DRV:r QD : 14%
- DRV/r BID : 1%

R aux INNTIs

- EFV et/ou NVP : 51%
- RPV : 30%
- ETR : 20%

Résultats GSS

- 0 à 1,5 : 33%
- 2 à 2,5 : 22%
- 3 : 45%

Résistance à M16

ARN VIH > 400 copies/ml, n=31

	Maintien 2 ^{ème} ligne	Switch en 3 ^{ème} ligne
≥ 1 mutation de résistance à au moins 1 ARV chez patients avec CV >400 copies/ml à M-16	14/17 (82%) *	12/13 (92%) ** 1 NF (pas de tube)
Accumulation de mutations de resistance entre inclusion et M-16	6 (5%)	2 (3%)

Que retenir de THILAO ?

- **67% des patients avaient à J0 un virus sensible à au moins 2 molécules de leur traitement ce qui conforte les résultats du bras maintien en 2ème ligne après renforcement de l'observance**
- **Peu d'accumulation de mutations de résistance lors de l'échec**
 - GSS V16 < GSS J0 (4/6) dans le bras maintien 2ème ligne (0/2) dans le bras switch 3ème ligne
 - 1 virus résistant aux INI (mutation de polymorphisme déjà présente à J0)

TEST DE RESISTANCE GENOTYPIQUE DU VIH

Technique utilisée: ANRS AC11

Algorithme ANRS AC11_ Septembre 2016 -Version 26

Correspondant Projet:

Dr DOUMBIA

Identification du Patient:

DDN: 42 Sexe: F

Date: juin-17

DOSSIER CIRBA:

Amplification PCR

Protéase

OUI

Intégrase

OUI

Transcriptase Inverse

OUI

GP41

Pas fait

PROTEASE

Codon sauvage	L10	V11	I13	I15	G16	K20	L24	D30	V32	L33	E34	E35	M36	K43
Mutation	I		V			I						D	I	
Codon sauvage	M46	I47	G48	I50	F53	I54	Q58	D60	I62	L63	I64	H69	A71	G73
Mutation	I											K		
Codon sauvage		T74	L76	V77	V82	N83	I84	I85	N88	L89	L90	I93		
Mutation			V				V			M				

TRANSCRIPTASE INVERSE

Codon sauvage	M41	E44	A62	K65	D67	T69	Insertion 68-69 Déletion	K70	L74	V75	F77	V90		
Mutation	L				N	N		R	I					
Codon sauvage	A98	L100	K101	K103	V106	V108	Y115	F116	V118	E138	Q151	V179		
Mutation									I	A				
Codon sauvage	Y181	M184	Y188	G190	L210	T215	K219	H221	P225	M230	P236			
Mutation						F	Q							

INTEGRASE

Codon sauvage	T66	V72	L74	E92	T97	G118	F121	E138	G140	Y143	P145	S147	Q148	V151
Mutation														
Codon sauvage	S153	N155	E157	G163	S230	R263								
Mutation														

Interprétation (Selon l'algorithme ANRS version Septembre 2016)

R= résistant; RP = Résistant Possible; S = Sensible

Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse

DCI	Résultats
INTI	
ZDV	R
3TC/FTC	R
ddl	R
d4T	R
ABC	R
TDF	RP

INNTI	Résultats
EFV	S
NVP	S
ETR	RP
RPV	R

Phylogénie Moléculaire

Type VIH: 1

Sous type VIH: CRF02_AG

ZDV: zidovudine, 3TC: lamivudine, FTC: emtricitabine, ddl: didanosine, d4T: stavudine, ABC: abacavir, TDF: tenofovir, EFV: efavirenz, NVP: nevirapine, ETR: Etravirine, RPV: Rilpivirine
 IDV: indinavir, SQV: saquinavir, NFV: nelfinavir, RTV: ritonavir, fosAPV: fosamprenavir, LPV: lopinavir, ATV:atazanavir, TPV: tipranavir, DRV: Darunavir
 T20/ENF: Enfuvirtide
 RAL: raltegravir, EVG: elvitegravir; DTG: Dolutegravir; CBG: Cabotegravir

Inhibiteurs de la Protéase

DCI	Résultats
IDV	R
SQV/RTV	R
NFV	R
fosAPV/RTV	R
LPV/r	R
ATV/RTV	R
TPV/RTV	
DRV/RTV_QD	R
DRV/RTV_BID	S

Inhibiteurs de l'intégrase

DCI	Résultats
RAL	S
EVG	S
DTG_QD	S
DTG_BID	S
CBG	S

Inhibiteurs de fusion

DCI	Résultats
T20	ND
ENF	

ND* : NON DISPONIBLE

Données insuffisantes pour sous-types non-B

Signature Biologiste

du 27 au 29 sept. 2019

Question # 3 : Quel régime proposez-vous ?

- A. TDF + FTC + EFV 600 mg
- B. TDF + FTC + Darunavir/r (600/100 mg x 2/j)
- C. TDF + FTC + Dolutégravir (50 mg x1/j)
- D. TDF + Raltégravir (400 mg x 2/j) + Darunavir/r (600/100 mg x 2/j)
- E. TDF + Dolutégravir (50 mg x1/j)+ Darunavir/r (600/100 mg x 2/j)

Essai DAWNING (DTG vs LPV/r) + 2 INTI en 2^{ème} ligne : efficacité selon la résistance aux INTI (1)

- Essai de phase 3, en ouvert, international (13 pays à ressources intermédiaires ou faibles)

- Adultes VIH+
- En échec virologique sous 1^{ère} ligne 2 INTI + INNTI
- Randomisation stratifiée sur :
 - CV \leq ou $>$ 100 000 c/ml
 - Nombre d'INTI actifs (2 ou $<$ 2) dans le backbone sélectionné par l'investigateur selon le génotype à la pré-inclusion

Critère principal : S48

DTG + 2 INTI (n = 312)

LPV/r + 2 INTI (n = 312)

Caractéristiques à l'inclusion vis-à-vis des INTI

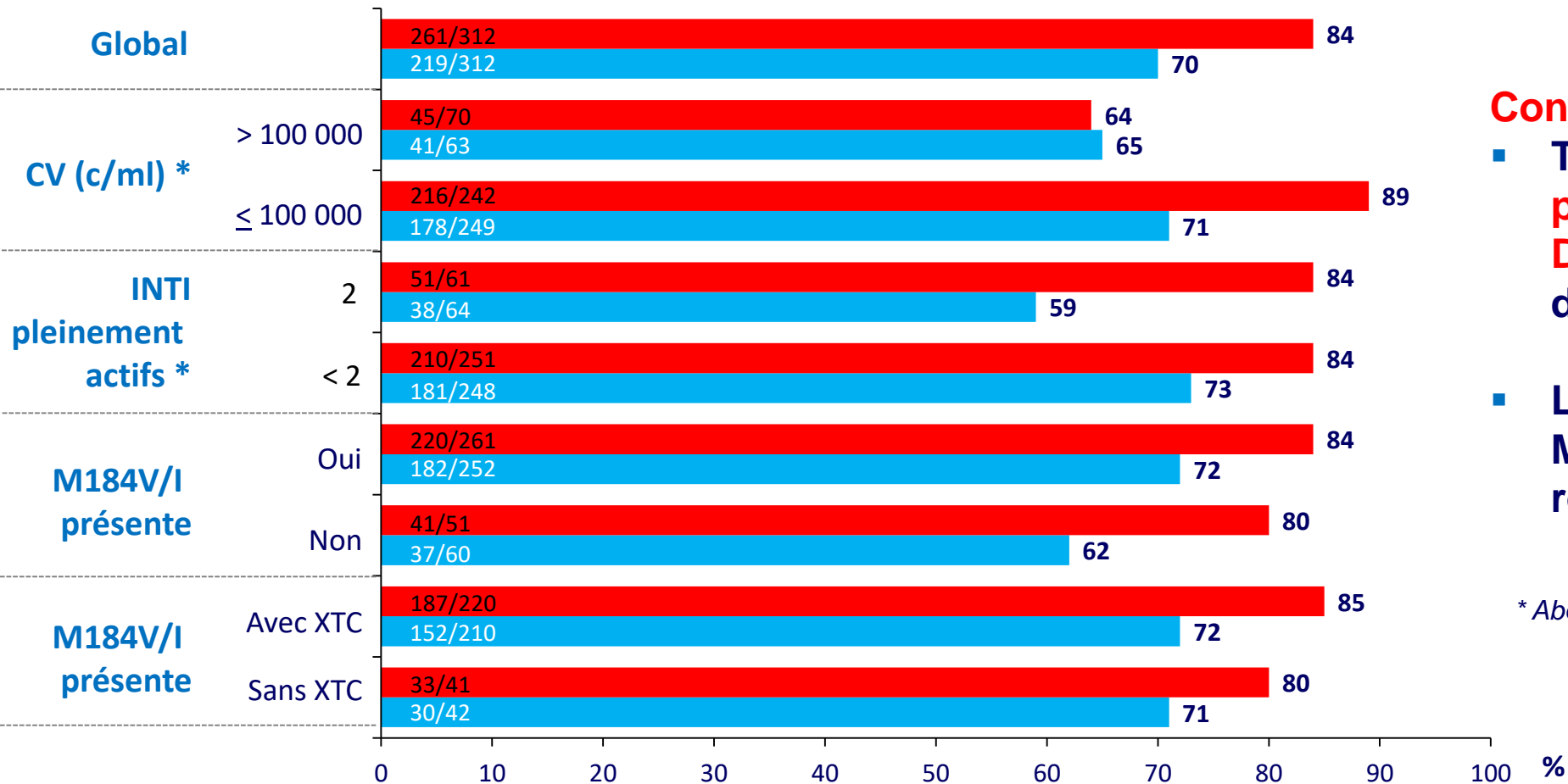
	DTG + 2 INTI (n = 312)	LPV/r + 2 INTI (n = 312)
INTI en 1^{ère} ligne, %		
TDF, ZDV	58, 29	60, 29
3TC, FTC	70, 29	69, 30
ABC, d4T	9, 5	8, 3
Mutation sur TI, %	90	89
M184V/I isolée	25	27
M184V/I + \geq 1 autre mutation TI	59	54
K65R, K70E	30, 11	29, 12
TAMs	23	24

	DTG + 2 INTI (n = 312)	LPV/r + 2 INTI (n = 312)
INTI choisi en 2^{ème} ligne, %		
ZDV+ 3TC	42	39
TDF + 3TC ou FTC	41	43
TDF + ZDV, autre	12, 5	13, 5
Sensibilité génotypique, % (Stanford) 2 INTI actifs	20	21

Essai DAWNING (DTG vs LPV/r) + 2 INTI en 2ème ligne : efficacité selon la résistance aux INTI (2)

CV < 50 c/ml à S48 (Snapshot, ITT-exposés), %

■ DTG + 2 INTI ■ LPV/r + 2 INTI



Conclusions

- Taux d'échec virologique plus faibles dans le bras DTG quelque soit le profil de résistance aux INTI
- La présence préalable d'une M184V/I n'influence pas les résultats.

* *Aboud M, Lancet Infect Dis 2019 ;19: 253-64*

Virological Failure

In case of demonstrated resistance mutations

General recommendations:

Use at least 2 and preferably 3 active drugs in the new regimen (including active drugs from previously used classes) based on resistance mutations present in current and earlier genotypic analyses

Any regimen should use at least 1 fully active PI/b (e.g. DRV/r) plus 1 drug from a class not used previously e.g. INSTI, FI, or CCR5 antagonist (if tropism test shows R5 virus only), or 1 NNRTI (e.g. ETV), assessed by genotypic testing.

Alternatively, a regimen can be constructed with DTG (when fully active) plus 2 NRTIs, of which at least 1 NRTI is fully active.

Defer change if < 2 active drugs available, based on resistance data, except in persons with low CD4 count (< 100 cells/ μ L) or with high risk of clinical deterioration for whom the goal is the preservation of immune function through partial reduction of HIV-VL (> 1*log₁₀ reduction) by recycling

If limited options, consider experimental and new drugs, favouring clinical trials (but avoid functional monotherapy). New drugs with promising results include humanised CD4+-binding antibody ibalizumab and attachment inhibitor fostemsavir (currently not licensed by the EMA).

Treatment interruption is not recommended.

Consider continuation of 3TC or FTC in particular situations even if documented resistance mutation (M184V/I)

If many options are available, criteria of preferred choice include: simplicity of the regimen, toxicity risks evaluation, drug-drug interactions, and future salvage therapy

