

TUNISIE

HAMMAMET

du 19 | nov.
au 21 | 2021

4^e édition

AFRAMED 2021

VIH, Hépatites, Santé sexuelle
Infections émergentes



www.aframed2021.org

TUNISIE
HAMMAMET
du 19 nov.
au 21 2021



www.aframed2021.org



AFRAMED 2021
VIH, Hépatites, Santé sexuelle
Infections émergentes

Gestion de 2ème ligne : échec et switch

Pr Charlotte CHARPENTIER (Paris, France)

Dr Ikbel KOOLI (Monastir, Tunisie)



Cas clinique 1

Patient âgé de 26 ans

HDV

- MSM
- Pas d'UDI
- Ouvrier journalier
- Relations sexuelles multiples avec partenaires multiples

Consulte suite à un test rapide positif (dépistage)



Cas clinique 1

Bilan initial

Sérologie VIH ELISA : Positive

CV : 50 000 copies/mL

CD4 : 730/mm³

Pas de co-infection

Pas d'infections opportunistes

Mis sous Atripla (TDF/FTC/EFV)
depuis Mai 2020



Cas clinique 1

CV J0 : 50 000 copies/mL

CV M1 : 8 000 copies/mL

CV M3 : 2 060 copies/mL

CV M6 : 7 000 copies/mL

CV M8 : 8 000 copies/mL



Diagnostic ?

Conduite à tenir ?



Déterminants de l'efficacité antivirale

Résistance

Observance

Tolérance

Interaction
médicamenteuse



Gestion échec virologique

- ✓ Interrogatoire /discussion
- ✓ La prise des ARVs (horaire, dose)
- ✓ Evaluation de l'observance
- ✓ Rechercher les facteurs associés
à des difficultés d'observance : dépression,
conditions sociales, voyage
- ✓ Tolérance : recherche effets indésirables
- ✓ Rechercher introduction nouveau
médicament (auto-médication également)
- ✓ Rechercher de possibles interactions
médicamenteuses (ex : IPP, ...)



Observance



ELSEVIER

Médecine et Maladies Infectieuses

Volume 36, Issue 9, September 2006, Pages 443-448



Revue générale

L'observance aux traitements antirétroviraux : particularités africaines Observance of antiretroviral treatments: African specificities

2. Généralités sur l'observance

L'observance se définit comme le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prises médicamenteuses, de suivi du régime thérapeutique ou de changement de style de vie) et les recommandations médicales. L'observance au long cours (diabète, hypertension artérielle, VIH/sida) impose de suivre un traitement à vie ou pendant de longues années et donc de l'intégrer dans sa vie quotidienne. Concernant les ARV, le niveau d'observance nécessaire à une efficacité antirétrovirale durable se situe au-dessus de 90 voire 95 % [14].



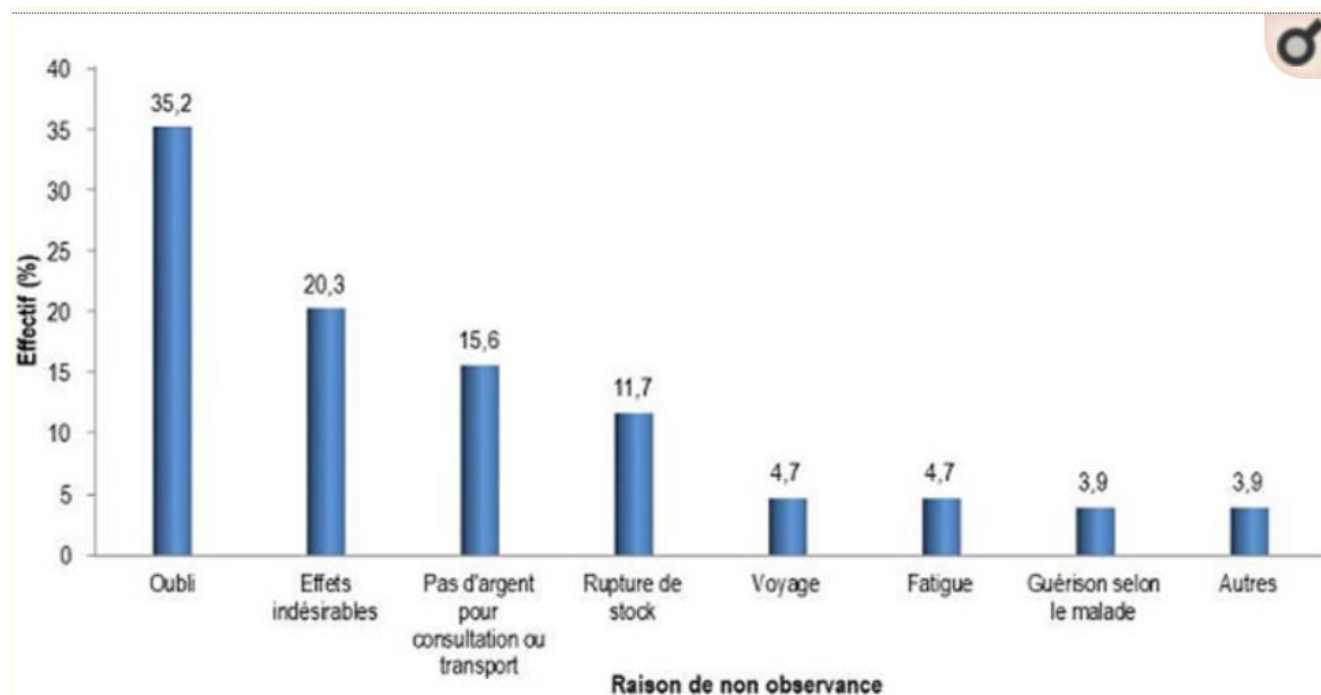
Research



Déterminants de la non-observance au traitement antirétroviral chez l'adulte à Kinshasa

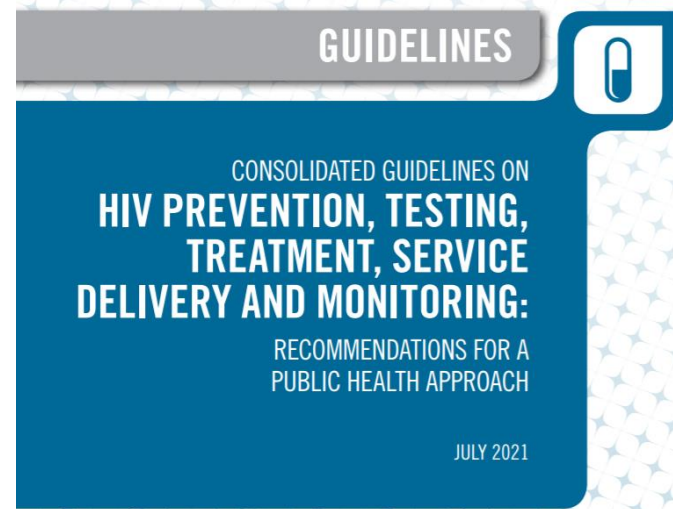
Benilde Bepouka Izizag, Hippolyte Situakibanza, Florian Kiazayawoko, Aliocha Nkodila, Eric Mafuta, Philippe Lukanu, Henry Mukumbi, Murielle Longokolo, Madone Mandina, Nadine Mayasi, Amede Kinuka, Evelyne Amaela, Willy Kazadi, Marcel Mbula

Observance





Interactions médicamenteuses



ARV drug	Key interactions	Suggested management
TAF	Rifampicin	TAF 25 mg once daily may still provide sufficient concentrations of intracellular tenofovir diphosphate
TDF	Ledipasvir- or velpatasvir-containing regimens	Monitor for TDF-associated adverse effects, including renal dysfunction, particularly when TDF is co-prescribed with boosted HIV PIs
	Lithium	TDF: monitor renal function closely



Interactions médicamenteuses

GUIDELINES

CONSOLIDATED GUIDELINES ON
**HIV PREVENTION, TESTING,
 TREATMENT, SERVICE
 DELIVERY AND MONITORING:**
 RECOMMENDATIONS FOR A
 PUBLIC HEALTH APPROACH

JULY 2021

EFV	Bedaquiline	Avoid the combination
	Amodiaquine, DHA/piperaquine	Use an alternative antimalarial agent or substitute EFV for DTG
	Artemisinins or lumefantrine	Use an alternative antimalarial agent or substitute EFV for DTG Risk of QT prolongation with ATV/r and LPV/r
	Methadone	Adjust the methadone dose as appropriate
	Quetiapine	Adjust the quetiapine dose as appropriate
	Hormonal contraceptives	Use alternative or additional contraceptive methods
	Amlodipine	Adjust the amlodipine dose as appropriate
	Simvastatin and atorvastatin	Adjust the statin dose as appropriate
	Low-dose dexamethasone (COVID-19)	Double dose of dexamethasone

TUNISIE
HAMMAMET
du 19 nov.
au 21 2021



www.aframed2021.org



AFRAMED 2021
VIH, Hépatites, Santé sexuelle
Infections émergentes

Interactions médicamenteuses



HIV Drug Interactions



UNIVERSITY OF
LIVERPOOL

Language



Apps



[About Us](#)

[Interaction Checkers](#)

[Prescribing Resources](#)

[Videos](#)

[Site News](#)

[Contact Us](#)

[Support Us](#)

Join us on Wednesday 10th November 2021 for the **Liverpool Masterclass in Antiviral Pharmacology**. [Click here for free registration and programme.](#)

Having trouble viewing the interactions? [Click here for the Interaction Checker Lite.](#)

HIV Drugs	Co-medications	Drug Interactions
<input type="text" value="Search HIV drugs"/>	<input type="text" value="Search co-medications..."/>	<input type="checkbox"/> Check HIV/ HIV drug interactions
<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	Drug Interactions will be displayed here



Cas clinique 1

Renforcement observance

➔ CV VIH : 8 000 copies/mL

Echec virologique



Diagnostic de l'échec virologique

OMS :

CV > 1 000 copies/mL déterminée
par deux mesures à **3 mois** d'intervalle,
avec un soutien à l'observance
du traitement à l'issue du premier test
virologique, six mois après l'initiation
du nouveau traitement ARV



Echec virologique

Première étude à Tunis

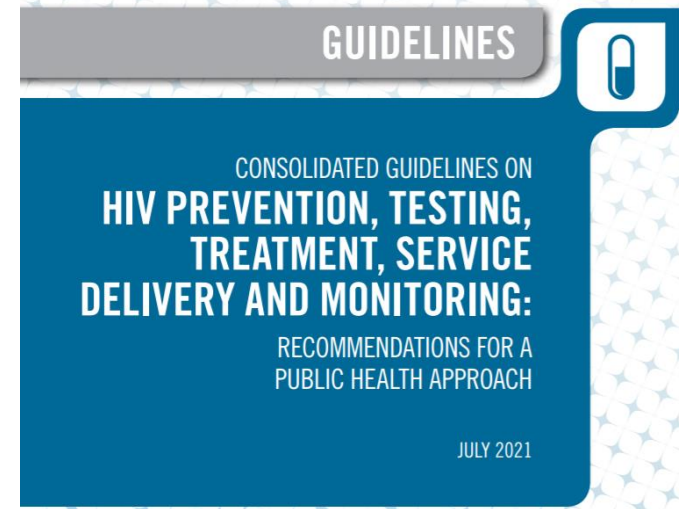
40 patients, génotypage quand échec :
> 70 % résistance à l'efavirenz

Résistance primaire

Etude en Tunisie-Monastir : 20 %
de résistance primaire à l'efavirenz



Echec virologique



- For people initiating first-line ART with pretreatment HIV drug resistance to NNRTIs, a NNRTI-containing regimen should be avoided (*conditional recommendation, low-certainty evidence*).
- In countries in which the prevalence of pretreatment HIV drug resistance to NNRTIs among people initiating first-line ART is equal to or greater than 10%, NNRTI-based ART should be avoided (consensus statement).



Echec virologique conséquences

Accumulation des mutations de résistance

Augmentation de la CV

Décroissance des CD4

Moins d'options thérapeutiques

Risque de progression clinique

Risque de transmission



Mécanisme de l'échec virologique

Puissance des ARVs insuffisante
Observance inadéquate
Interactions médicamenteuses

Concentrations insuffisantes des ARVs

Réplication persistante
Sélection des mutations de résistance



Cas clinique 1

Conduite à tenir?



**Changement de traitement
Lequel ?**



Gestion de l'échec virologique

- **Génotypage**

- Dosage des ARVs

- INTI : M184V → R 3TC/FTC
- INNTI : K103N → R EFV/NVP
- IP : sauvage



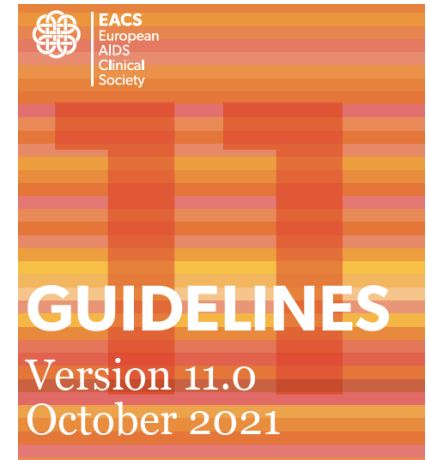
Gestion de l'échec virologique

- Utiliser au **moins 2** et de préférence **3** molécules actives au sein de la nouvelle association d'ARV
- Y compris des molécules actives appartenant à des classes déjà utilisées



CAT en cas d'échec

Management of virological failure (VF)	If HIV-VL > 50 and < 200 copies/mL:
	Check for adherence, reinforce adherence
	Check HIV-VL 1 to 2 months later ⁽¹⁾
	If genotype shows no resistance mutations ⁽²⁾ : maintain current ART if it contains INSTI with high barrier to resistance (BIC, DTG) or PI/b, otherwise monitor carefully
	If HIV-VL confirmed > 200 copies/mL:
	Therapeutic decision will depend on the resistance testing (genotype) results:
	If no resistance mutations found: check for adherence, reinforce adherence, perform TDM, discuss change to a different regimen
	If resistance mutations found: switch to a suppressive regimen based on drug and genotype history; multidisciplinary expert discussion advised in case of multiclass resistance
Goal of new regimen: HIV-VL < 50 copies/mL within 6 months	





Cas clinique 1

- 2nde ligne
 - TDF/FTC + INSTI (DTG)

 - TDF/FTC + IP/b



Cas clinique 2

- Homme 38 ans
- Diagnostic infection VIH en 2015
- TDF/FTC/EFV
- Obtention CV < 50 c/mL à M6 et toujours CV < 50 c/mL à ses contrôles
- Evolution recommandations OMS →
TDF/XTC//DTG



- 1) Pouvez vous switcher directement ?
Est ce qu'il y'a des points à vérifier avant de switcher ?





BARRIERE GENETIQUE A LA RESISTANCE

CV < 50 c/mL sous TDF/FTC/EFV



Historique thérapeutique complet non connu
Mutations de résistance aux INTI ?



- 1) Pouvez vous switcher directement ?
Est ce qu'il y'a des points à vérifier avant de switcher ?

- CV
- histoire thérapeutique
- → oui



- 2) Contrôlez vous l'efficacité du switch ?
Si oui, comment ?

oui c'est un nouveau Tt ARV → CV à M1, M3, M6

- 3) Sans avoir de CV auriez vous changé pour le TLD
également ?

oui, pourquoi ?



BARRIERE GENETIQUE A LA RESISTANCE

Estimation de la capacité d'un ARV à sélectionner de la résistance

Faible barrière génétique à la résistance :

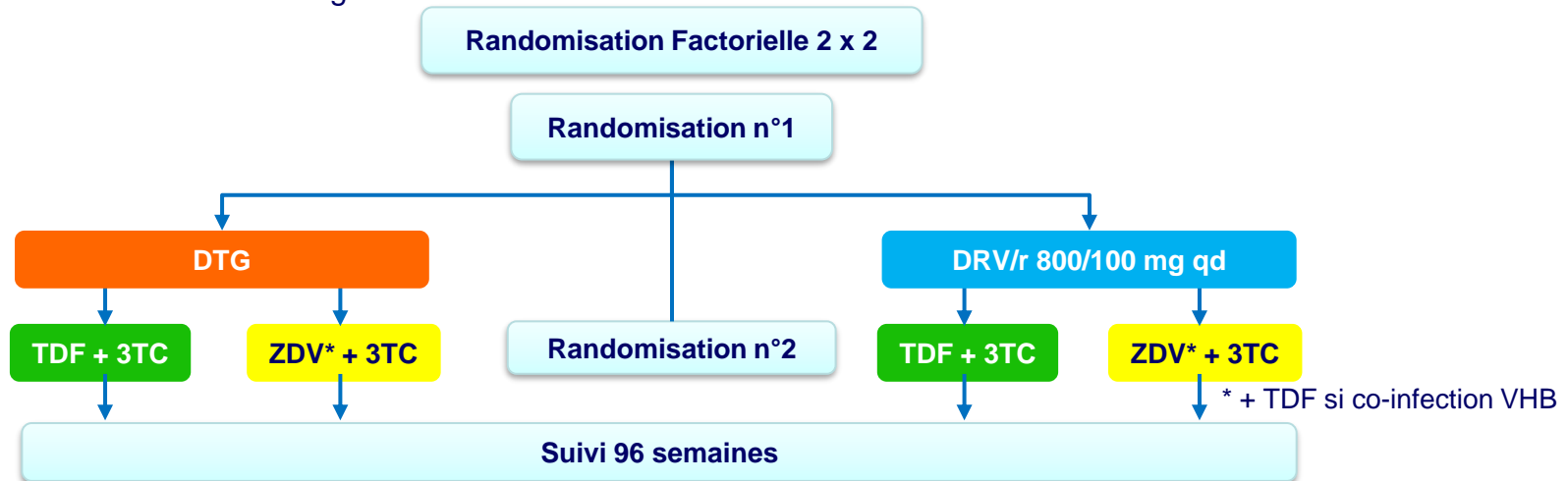
- Une seule mutation suffit à générer un niveau de résistance élevé
Exemples : M184V et 3TC/FTC ; K103N et EFV/NVP
- Cette mutation est rapidement sélectionnée en cas de réplication virale sous l'ARV
- INNTI et 3TC/FTC

Barrière génétique élevée à la résistance :

- Faible pourcentage de sélection de mutations de résistance en cas d'échec virologique
- IP
- INI de 2ème génération (dolutegravir et bictegravir)

Essai NADIA : DTG ou DRV/r, en association à TDF/3TC ou ZDV/3TC en échec de 2 INTI + INNTI (1)

- **Essai multicentrique (Kenya, Ouganda, Zimbabwe), randomisé, sans insu**
- **Critères d'inclusion**
 - Sous 1^{ère} ligne TDF + 3TC/FTC + INNTI ≥ 6 mois, avec échec virologique CV ≥ 1000 c/ml au screening ET
 - CV ≥ 1000 c/ml au dernier bilan entre 4 semaines et 6 mois avant le screening ou ≥ 1000 c/ml sur le bilan de confirmation du screening



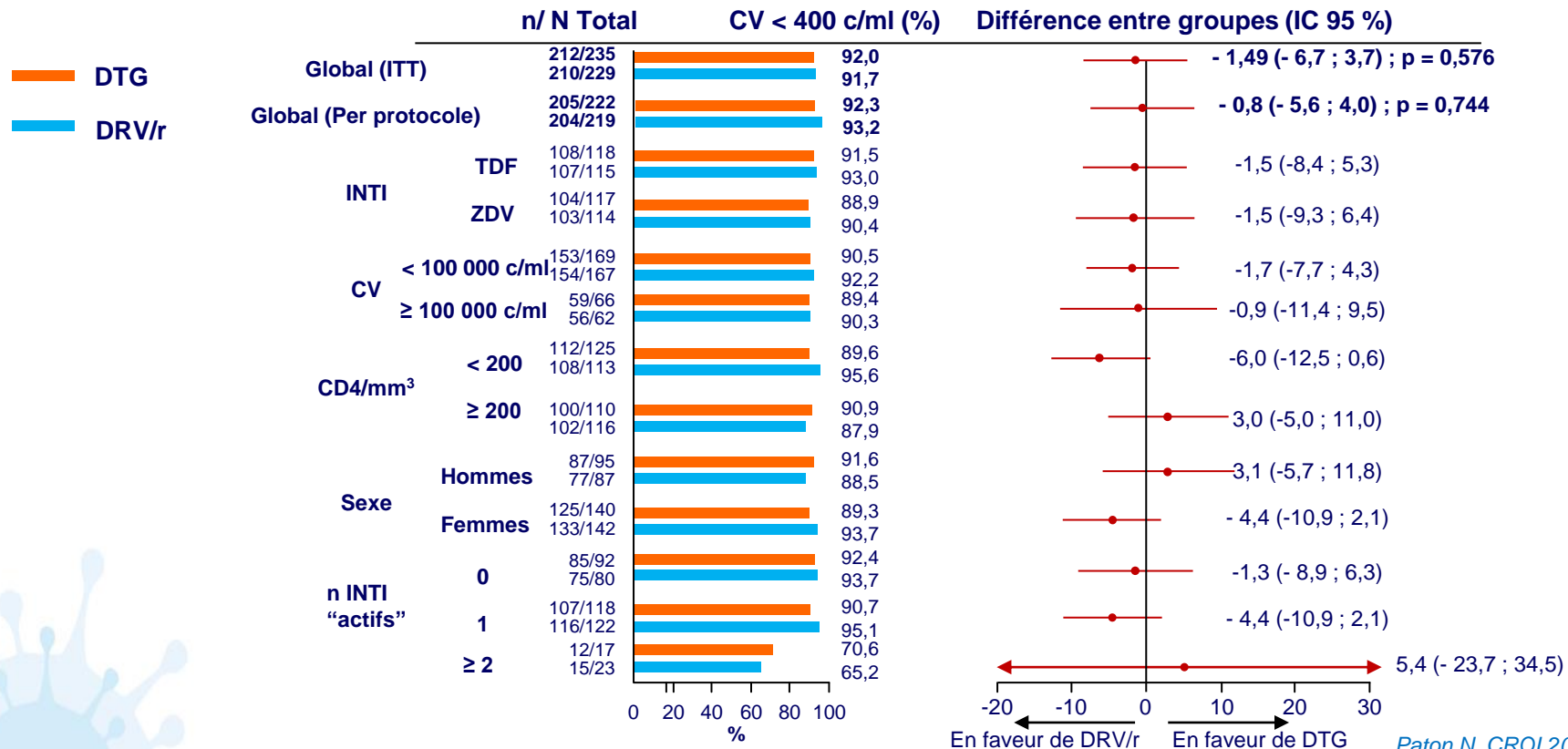
- **Critère de jugement principal : CV < 400 c/ml à S48 (ITT, snapshot), marge de non-infériorité : 12 %**

Caractéristiques à l'inclusion

	DTG (n = 235)	DRV/r (n = 229)
Femmes	59,6 %	62 %
Age médian, années	33	35
Médiane CD4/mm ³ < 200/mm ³	189 53,2 %	202 49,3 %
CV médiane, log ₁₀ c/ml ≥ 100 000 c/ml	4,5 28,1 %	4,4 27,1 %
Résistance INTI à J0		
Mutation K65R/N	52,9 %	47,6 %
Mutation M184V/I	86,3 %	86,7 %
Résistance intermédiaire/élevée TDF	61,2 %	55,8 %
Résistance intermédiaire/élevée ZDV	19,8 %	17,0%
Résistance intermédiaire/élevée 3TC	93,8 %	90,2 %

Essai NADIA : DTG ou DRV/r, en association à TDF/3TC ou ZDV/3TC en échec de 2 INTI + INNTI (3)

Efficacité virologique (CV < 400 c/ml) à S48 : DTG vs DRV/r



Paton N, CROI 2021, Abs. 94

Essai NADIA : DTG ou DRV/r, en association à TDF/3TC ou ZDV/3TC en échec de 2 INTI + INNTI (4)

Efficacité virologique (CV < 400 c/ml) à S48 selon la randomisation INTI et la présence de mutations INTI au screening

	TDF (n = 233)	ZDV (n = 231)	Différence (IC 95 %)	p
CV < 400 c/ml, ITT	92,3 %	89,6 %	2,7 (- 2,6 à 7,9)	0,317
CV < 400 c/ml, per protocole	93,7 %	91,7 %	2,0 (- 2,9 à 6,8)	0,423
K65R/N présente (n = 227)	94 %	96 %	- 2,0 (- 7,3 à 4,3)	
K65R/N absente (n = 225)	90,3 %	83 %	7,2 (- 1,6 à 16,1)	
M184V/I présente (n = 391)	94 %	92 %	2,0 (- 3,7 à 6,5)	
M184V/I absente (n = 61)	82,1 %	72,7 %	9,4 (- 11,4 à 30,2)	
Résistance à TDF (n = 265)	94,7 %	93,2 %	1,5 (- 4,2 à 7,3)	
Pas de résistance à TDF (n = 187)	88,5 %	83,5 %	5,0 (- 4,9 à 15,0)	
Résistance à ZDV (n = 83)	95,1 %	88,1 %	7,0 (-4,8 à 18,8)	
Pas de résistance à ZDV (n = 368)	91,4 %	89,5 %	1,9 (- 4,1 à 7,9)	

- **Conclusions**

- En seconde ligne de traitement ARV, après échec d'une 1^{ère} ligne par 2 INTI + INNTI, en Afrique
 - DTG + TDF/3TC ou ZDV/3TC est non-inférieur à DRV/r + TDF/3TC ou ZDV/3TC
 - DTG n'est pas supérieur à DRV/r en termes d'efficacité et de tolérance
 - Le taux de suppression virologique avec TDF/3TC est très élevé, y compris en présence de mutation K65R/N et/ou M184V/I
 - TDF/3TC est non inférieur à ZDV/3TC, suggérant l'absence de nécessité, dans de nombreux cas, de switcher les INTI en cas d'échec d'un traitement de 1^{ère} ligne par TDF/3TC-FTC

