

TUNISIE

HAMMAMET

du 19 | nov.
au 21 | 2021

4^e édition

AFRAMED

2021

VIH, Hépatites, Santé sexuelle
Infections émergentes

Gestion de l'échec thérapeutique

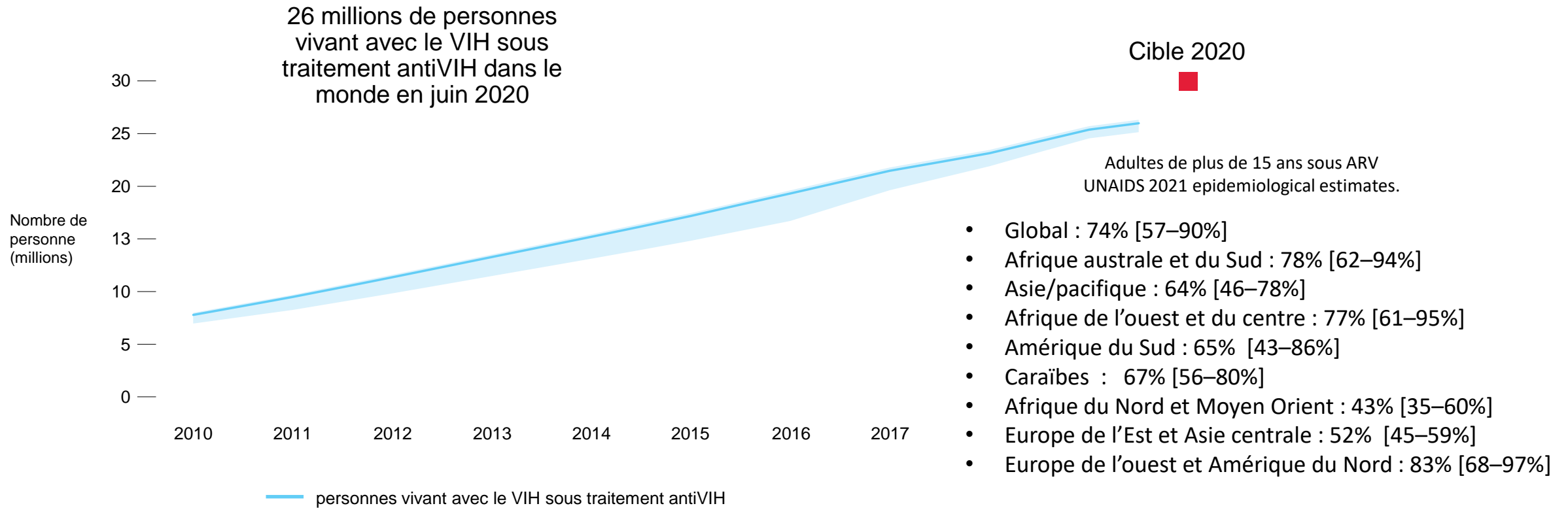
Marc-Antoine VALANTIN

Maladies Infectieuses – Pitié-Salpêtrière

www.aframed2021.org



Nombre de personne vivant avec le VIH et ayant accès au traitement antiVIH - objectif mondial, 2010-juin 2020 et fin 2020



Source: UNAIDS 2020 estimates; UNAIDS Global AIDS Monitoring, 2020 (<https://aidsinfo.unaids.org/>); UNAIDS/WHO/UNICEF HIV services tracking tool, November 2020.



Définition de l'échec thérapeutique

- **Manque d'efficacité = Echec virologique**
 - **SUPPRESSION INCOMPLÈTE** : CV VIH > 50 copies/ml (nord) ou > 1000 copies/ml (sud) 6 mois après l'initiation du traitement chez les personnes non traitées auparavant.
- **Mauvaise tolérance**

Données COREVIH Ile de France Centre : 10356 patients traités depuis 12 mois avec une CV renseignée

- 94% des pts avec contrôle virologique (CV <50cp/ml)
- 3% CV ente 50 et 500 cp/ml
- 3% : CV>500 cp/ml



Gestion du traitement antirétroviral

Au nord

- Nombres options thérapeutiques
 - Recommandations européennes
- Accès large aux dosages plasmatiques
- Accès large à la virologie
 - Charge virale VIH
 - Tests de résistance
 - Sous-type B
- Charge virale VIH > 50 copies/ml à 6 mois du début du traitement antiVIH
 - CV entre 50 et 200 copies/ml
 - CV > 200 copies/ml
 - Décision thérapeutique en fonction des tests de résistance

Au sud

- Options thérapeutiques plus limitées
 - Recommandations médiées par l'OMS
- Ruptures de stock en médicaments
- Peu ou pas de suivi virologique
 - Accessibilité de la charge virale VIH variable
 - Sous-évaluation du nombre d'échecs virologiques (>1000 copies/ml)
 - Réplication prolongée sous traitement
 - Peu ou pas de tests génotypiques de résistance
 - Sous-type C:
 - Sélectionne plus facilement que le sous-type B la mutation (K65R) de résistance au TDF
 - Augmentation de la résistance transmise



Outils de gestion d'un échec thérapeutique

- Repérage des patients soit pas la virologie soit par les cliniciens
- Expertise médicale et para médicale
 - Infirmière d'éducation thérapeutique
 - Pharmacien
 - Médecin référent
- Dossier médicale du patient
 - Histoire thérapeutique et immuno-virologique
- Expertise virologique
 - Charge virale VIH
 - Test de résistance
- Expertise pharmacologique
 - Dosages
 - Interactions médicamenteuses
- Discussion collégiale



Cas clinique, 30 ans, HSH, parisien

- Tuberculose pulmonaire révélatrice d'une infection VIH
- ARN-VIH = 500 000 cp/ml et lymphocytes CD4 = 130/mm³
- Traitement antirétroviral instauré après un mois du traitement anti-BK : ténofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, raltégravir double dose
 - A M6, ARN-VIH < 20 cp/ml
 - A M9, fin du traitement anti-BK et passage à RAL dose standard BID
 - A M12, ARN-VIH < 20 cp/ml
 - A M15, ne vient pas en consultation et n'a pas fait son bilan.....
- A M18, dit avoir des difficultés avec la bi-prise depuis qu'il a repris le travail.
 - Modification du traitement antiVIH : passage à ténofovir alafénamide, emtricitabine et bictégravir (ordonnance pour une durée de 3 mois)
 - L'ARN-VIH fait le même jour que la consultation est à 190 copies/ml
- Le patient revient en consultation 5 mois après la modification du traitement antiVIH. Il n'est pas revenu à la consultation de M1, initialement programmée.
 - Il vous dit prendre le traitement antiVIH tous les jours, il n'a pas fait le bilan, trop occupé par son travail.



Cas clinique, 30 ans, parisien

- Quels sont les éléments dans le suivi du patient qui sont susceptibles de vous alerter sur une éventuelle difficulté thérapeutique ?
- Une arrivée tardive dans le soin (occasions manquées, déni de la maladie)
- Plusieurs consultations non honorées et bilans non faits
- Un premier traitement antirétroviral en deux prises par jour avec une faible barrière génétique
- Dans l'immédiat, que proposez vous au patient ?
- Un bilan sanguin composé :
 - D'une charge virale VIH
 - D'un dosage plasmatique
 - D'un génotype VIH
- De modifier son traitement antirétroviral sans attendre
- De le revoir rapidement en consultation



Cas clinique, 30 ans, parisien

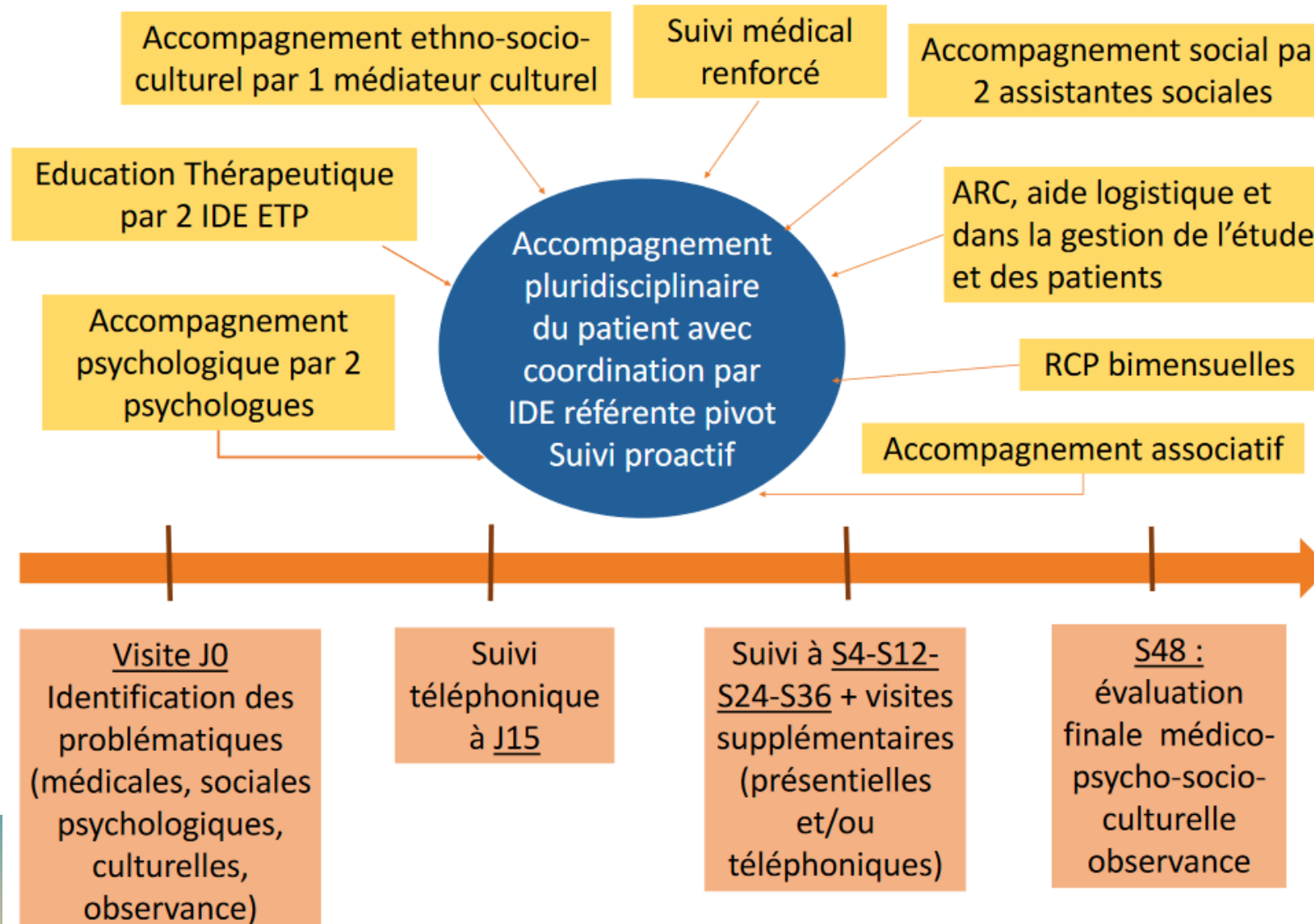
- Quels sont les éléments dans le suivi du patient qui sont susceptibles de vous alerter sur une éventuelle difficulté thérapeutique ?
- Une arrivée tardive dans le soin (occasions manquées, déni de la maladie)
- Plusieurs consultations non honorées et bilans non faits
- Un pr **A M5: ARN-VIH = 570 cp/ml** que
- Dans **Génotype VIH : M184V + N155H !!!!!**
- Un bi
 - D'une charge virale VIH
 - D'un dosage plasmatique
 - D'un génotype VIH
- De modifier son traitement antirétroviral sans attendre
- De le revoir rapidement en consultation



Causes de mauvaise observance

- Environnement social et psychologique du patient
 - Mode de vie (précarité, distance de la structure de soins, moyens de communication)
 - Isolement social, isolement affectif
 - Représentation du VIH dans les sociétés
 - Dénier de l'infection
- Prise de toxique
- Défaut de prise en charge médicale
 - Absence d'accès à une consultation (consultation sans RDV en cas de rupture de traitement)
 - Absence de médecin référent
 - Départ non anticipé d'un médecin = rupture dans les soins





Mécanisme des interactions médicamenteuses pour les molécules absorbées par voie orale <https://www.hiv-druginteractions.org>

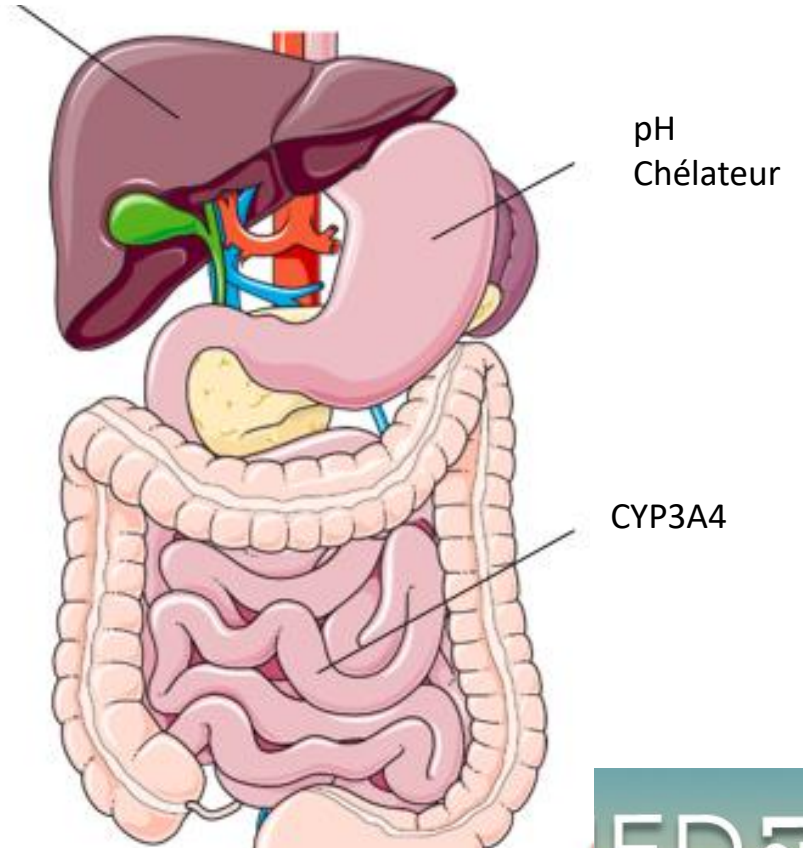
Tube digestif

- Changement du pH gastrique
- Chélation des cations divalents
- Inhibition/induction du CYP3A4, et des « transporteurs »

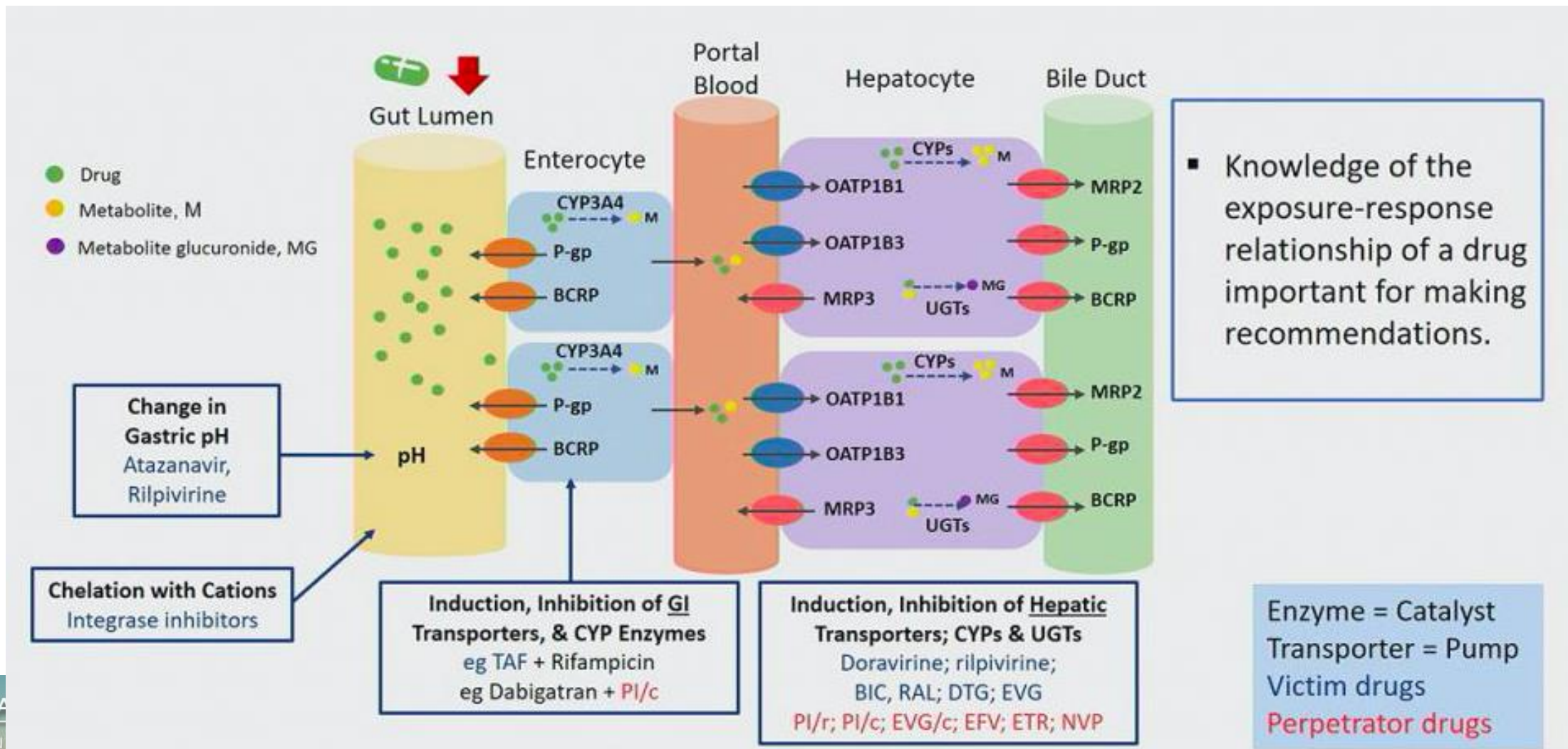
Foie

- Inhibition/induction du CYP3A4, UGT1A1/9, et des « transporteurs »

CYP3A4
UGT1A1/9
Transporteurs



Mécanisme des interactions médicamenteuses pour les molécules absorbées par voie orale



Histoire thérapeutique

- Très souvent complémentaire du génotype VIH
- Utile également dans une situation de succès virologique
- Peut parfois vous indiquer ce qu'il ne faut pas faire
 - Evaluation la tolérance des traitements antirétroviraux
 - Evaluation de la durée d'exposition à certaines molécules antirétrovirales

Date	Lymphocytes CD4	Charge virale VIH	Traitement antiVIH	Motif d'arrêt
10/1996 au 03/1999			Zidovudine, lamivudine	Echec virologique
03/1999 au 04/1999			Stavudine, didanosine, ritonavir	Inconnu
04/1999 au 11/1999			Stavudine, didanosine, névirapine	Effets secondaires cliniques
11/1999 au 09/2000			Zidovudine, lamivudine, abacavir, éfavirenz	Echec virologique
09/2000 au 01/2002			Lamivudine, abacavir, indinavir/ritonavir	Simplification
05/2002 au 09/2004			Zidovudine, lamivudine, abacavir	Echec virologique
01/2006 au 10/2007	420/mm3	< 40 copies/ml	Ténofovir, emtricitabine, darunavir/ritonavir	Protocole Monoï
10/2007 au 05/2008	489/mm3	< 40 copies/ml	darunavir/ritonavir	Réplication virale dans le LCR, absence de réplication dans le plasma
05/2008 au 01/2013	334/mm3	< 40 copies/ml	Abacavir, lamivudine, darunavir/ritonavir	Inconnu
01/2013 au 05/2018	410/mm3	< 40 copies/ml	Ténofovir, emtricitabine, darunavir/ritonavir	Simplification
09/2018	470/mm3	150 copies/ml	Ténofovir alafénamide, emtricitabine, élvitégravir/cobicistat	

	Drugs	Resistances			
		9908875 08.11.1999	0005413 03.08.2000	...	1408068868 27.08.2014
NRTI	Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)	S	R	...	R
	Ziagen® Abacavir (ABC)	S	R	...	R
	Zerit® Stavudine (D4T)	S	R	...	R
	Videx® Didanosine (DDI)	S	S	...	S
	Viread® Tenofovir DF (TDF)	S	I	...	I
	Retrovir® Zidovudine (ZDV)	S	R	...	R
NNRTI	Sustiva®/Stocrin® Efavirenz (EFV)	S	R	...	R
	Intelence® Etravirine TMC125 (ETR)	S	S	...	S
	Viramune® Nevirapine (NVP) *	S	R	...	R
	Rilpivirine (RPV)	S	R	...	S
PI	Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)	S	S	...	S
	Prezista® / Norvir® 600/100 Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV)	S	S	...	S
	Crixivan® Indinavir (IDV)	S	S	...	S
	A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	S	S	...	S
	Viracept® Nelfinavir (NFV)	S	S	...	S
	Invirase® / Norvir® 1000/100 Saquinavir / Ritonavir (SQV_RTV)	S	S	...	S
	Aptivus® / Norvir® 500/200 Tipranavir / Ritonavir (TPV_RTV) **	I	I	...	I
	Telzir® / Norvir® 700/100 Fosamprenavir / Ritonavir (fosAPV_RTV)	S	S	...	S
INI	Dolutegravir (DTG)	-	-	...	S
	Elvitegravir (EVG)	-	-	...	S
	Isentress® Raltegravir (RAL)	-	-	...	S

(*) In presence of mutation 98S in RT for HIV-1 subtype C. Nevirapine (NVP) interpretation should be considered as resistant

ANRS - AC 43: RESISTANCE GROUP GENOTYPE INTERPRETATION: NUCLEOSIDE AND NUCLEOTIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

	Mutations associated with resistance	Mutations associated with « possible resistance »
ZDV	<ul style="list-style-type: none"> T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [1, 2, 3, 4] At least 3 mutations among: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E [1, 2, 3, 4] Q151M Insertion at codon 69 	
3TC/FTC	<ul style="list-style-type: none"> K65R [8, 9, 11] M184V/I Insertion at codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> Q151M
ABC	<ul style="list-style-type: none"> At least 3 mutations among: M41L, D67N, M184V/I, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [5, 20] K65R [6, 8, 9, 24] L74V/I [16, 17, 18, 19, 20, 24] Y115F [24] Q151M Insertion at codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> 2 mutations among: M41L, D67N, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [5, 20] M184V/I [24]
TDF/TAF	<ul style="list-style-type: none"> At least 4 mutations among: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V/I, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [10, 12, 21, 25, 26] K65R/E/N [6, 7, 8, 9, 22, 23, 25, 26] Insertion at codon 69 K70E [13, 14, 15] 	<ul style="list-style-type: none"> 3 mutations among: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V/I, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [10, 21, 25, 26]
ISL	<ul style="list-style-type: none"> M184V/I [27, 28, 29] 	<ul style="list-style-type: none"> A114S [29]

ZDV: zidovudine, 3TC: lamivudine, FTC: emtricitabine, ABC: abacavir, TDF: tenofovir disoproxil fumarate, TAF: tenofovir alafenamide, ISL: islatravir

For didanosine and stavudine refer to previous rules (See Archives, September 2017, version 27)

For DNA provirus, impact of stop codons and G to A mutations on ARV resistance is unknown



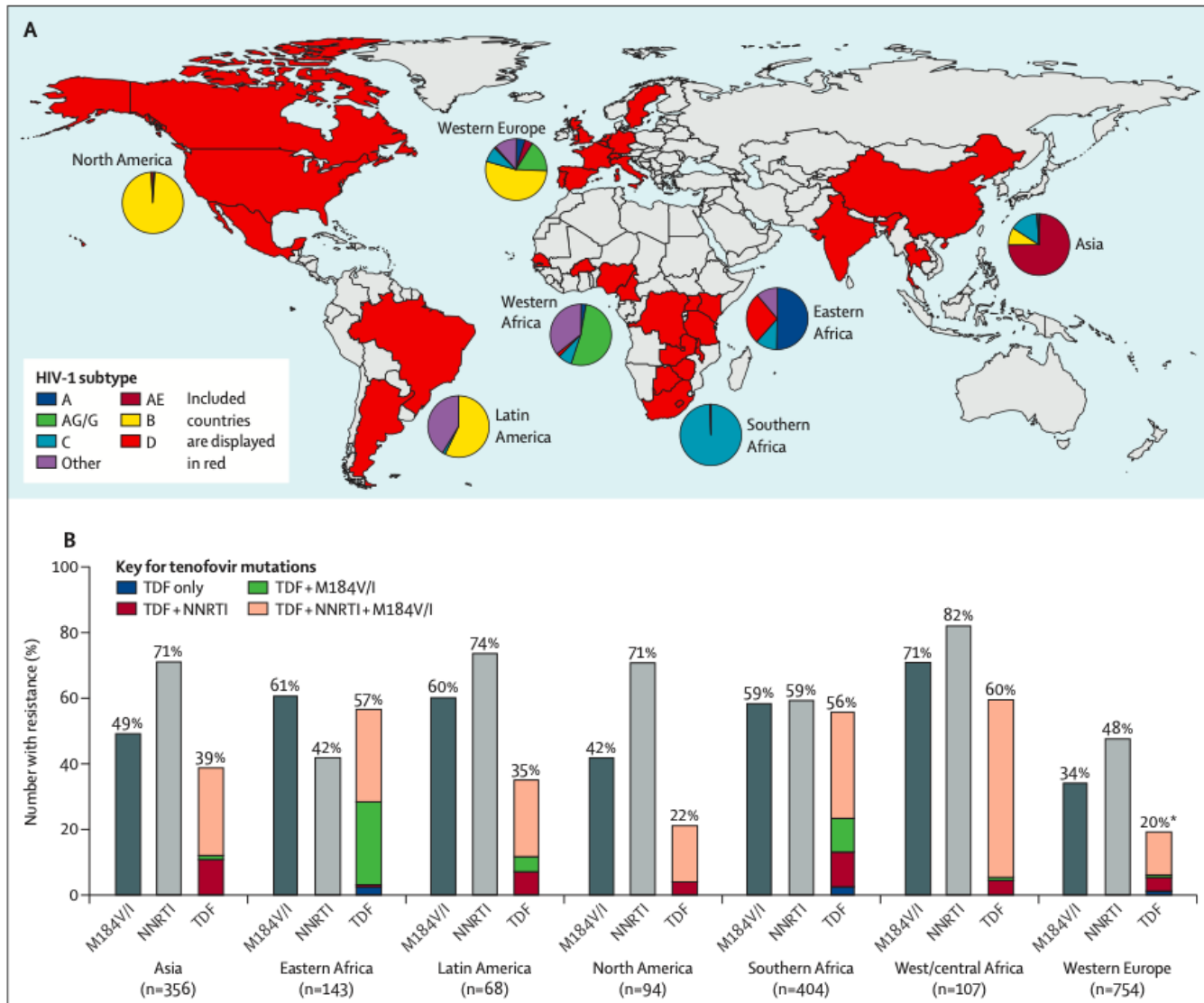
Discuter du dossier en staff (cliniciens, virologues et pharmacologues)

- Discussion ouverte sur la situation du patient
- Concerne des patients :
 - en échec thérapeutique
 - ayant des difficultés de tolérance
 - en succès virologique chez qui il est souhaité une optimisation du traitement antiVIH
- Analyse des dosages plasmatiques
- Analyse du génotype

Proposition thérapeutique



Données sur la résistance virologique après un échec à la première ligne thérapeutique



- 36 pays
- Echec virologique entre 1998 et 2015
- Résistance au ténofovir : présence des mutations K65R/N ou K70E/G/Q sur le gène de la reverse transcriptase

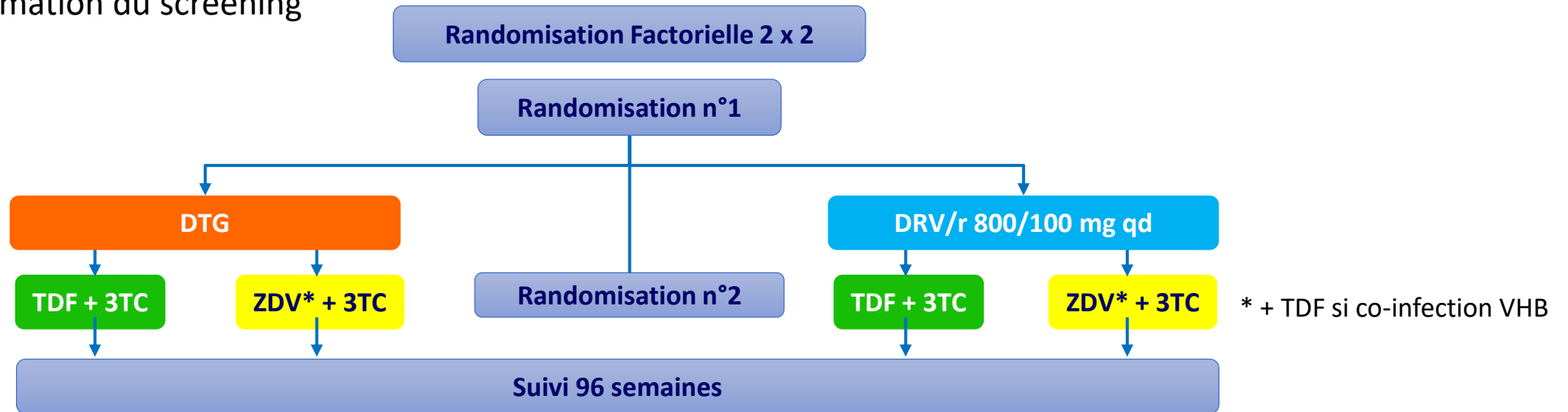
Global epidemiology of drug resistance after failure of WHO recommended first-line regimens for adult HIV-1 infection: a multicentre retrospective cohort study, Lancet Infect Dis 2016



AFRAMED 2021
VIH, Hépatites, Santé sexuelle
Infections émergentes

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

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



Essai NADIA : 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)	

Paton N, CROI 2021, Abs. 94



Conclusion

- Le traitement antirétroviral reste la seule stratégie efficace pour contrôler l'épidémie
 - Qualité de vie
- Contrôle de virus : **enjeux individuel et collectif**
 - Utiliser des molécules à haute barrière génétique
 - Inhibiteurs de protéase, inhibiteur de l'intégrase (dolutégravir)
 - Recommandations de l'OMS (coût efficacité)
 - Favoriser l'accès aux nouvelles molécules
 - En fonction des ressources des pays
- Favoriser l'accessibilité du suivi virologique +++
 - En particulier dans les pays à forte couverture antirétrovirale
 - Charge virale
 - Dépister tôt les échecs virologiques (< 12 mois)
 - Tests de résistance



TUNISIE

HAMMAMET

du 19 | nov.
au 21 | 2021

4^e édition

AFRAMED

2021

Remerciements

VIH, Hépatites, Santé sexuelle
Infections émergentes



- **Toute l'équipe de la Pitié-Salpêtrière**
- **Aux cliniciens**
- **Aux virologues**
- **A Gilles Peytavin**

www.aframed2021.org