



Grand-Bassam
Côte d'Ivoire



COURS RECHERCHE et CLINIQUE

Grand-Bassam / Côte d'Ivoire

Du 4 au 7 avril 2019

Gestion Echec thérapeutique

Echec cas clinique - CC 2

Pr Constance Delaugerre

Pr Christine Katlama

- 43 ans
- Polygame ; 2 épouses
- 5 enfants Dépistée VIH en 2014 ; tuberculose pulmonaire
- Nadir CD4 : $10/\text{mm}^3$

Traitement ARV

- **2014 : TDF/FTC/EFV**
Épisodes d'inobservance notées
- **2015 : AZT/3TC/EFV (rupture Teno/3TC)**
CV : 62000cp
CD4 : 32/mm³
- **2017 : TDF/FTC/EFV/**
CD4 : +2/mm³

Consultation en 2018

- Poids : 62kg ; taille : 1,80
- Fatigué; Pas de fièvre
- Examen clinique : RAS

Question 1

Q1 : Quels examens demandez-vous ?

Aucune restriction d'accès à des éléments diagnostiques

Question 1 *Quels examens demandez-vous ?*

Q1 Réponse

- Charge virale VIH
- CD4
- Génotype de résistance si CV>
- Concentration plasmatique des ARV

- CV ARN VIH : 31.300 cp/ml
- CD4 : 58/mm³
- Le patient dit prendre son traitement par TDF/FTC/LPV/r

Q2 Comment interpréter la situation virologique ?

- 1 Échec lié à la résistance aux NRTI
- 2 Échec lié à la résistance aux IP
- 3 Échec lié à l'observance au TAR
- 4 Situation virologique en cours de contrôle

Q2 Comment interpréter la situation virologique ?

- 1 **Échec lié à la résistance aux NRTI**
- 2 Échec lié à la résistance aux IP
- 3 **Échec lié à l'observance au TAR**
- 4 Situation virologique en cours de contrôle

- **Question 3**

Que manque-t-il à votre évaluation ?

- **Question 3** *Que manque-t-il à votre évaluation ?*

Réponse

- Évaluation psychologique/environnement familial
- Évaluation tolérance du traitement ARV
- Évaluation de la compréhension du TAR

- La CV est de 31 000 cp/mL
- **Évolution psychologique / environnement :**
Patient a du mal à prendre son traitement
Il n'a pas réussi à dire/faire dépister ses épouses ; la dernière est enceinte et refuse le test VIH
- **Évaluation tolérance du traitement ARV :**
Le patient se plaint de quelques troubles digestifs et diarrhées.
- **Évaluation compréhension VIH :**
A peur de mourir ; n'ayant pas compris l'importance de ;
de la charge virale par rapport à ses 2 épouses (U = U)

- La CV est de 31 000 cp
- **Génotype de résistance :**

VIH-1 Sous type : CRF02

- RT : 184V

41 210 215 Résistance AZT D4t ABC

TDF : Intermédiaire

- NNRTI : pas de mutation

- IP : pas de mutation de résistance ; qq mutations de polymorphisme

- Intégrase : pas de mutation

- **Question 4**

Quelle est votre proposition thérapeutique ?

1 TDF/FTC /EFV

2 ABC/3TC/ EFV

TDF/FTC/NVP

3 TDF/FTC/DRV/r

4 TDF/FTC /LPV/r

5 autre proposition

- **Question 4**

Quelle est votre proposition thérapeutique ?

1 TDF/FTC /EFV

la résistance n'est pas visible sur le géno car plus de pression NNRTI ; résistance probable vu l histoire

2 ABC/3TC/ EFV

ABC resistance ; NNRT vraisemblable

3 TDF/FTC/NVP *idem*

4 TDF/FTC/DRV/r

Robustesse et superiorité du DRV parmi les IP

5 TDF/FTC /LPV/r *possible*

6 autre proposition

TDF/FTC/ DTG

Souleymane



- L'éducation thérapeutique est reprise
- U=U est reexpliqué
- Souleymane a réussi à parler et amener ses épouses à faire le test VIH
- L'une est positive ... et accepte de démarrer un traitement
- L'équipe a choisi le TDF/FTC/DRV pour Souleymane
- Le contrôle de la CV est < 50 copies/ml à 6 mois

On retient

- Le TAR est un long chemin
- Toujours comprendre pourquoi qqn est non observant et Prise en charge +++
- Raisonner sur l'histoire thérapeutique .
- échec sous NNRTI implique à priori résistance
- Robustesse IP et INI



Grand-Bassam
Côte d'Ivoire



COURS RECHERCHE et CLINIQUE

Grand-Bassam / Côte d'Ivoire

Du 4 au 7 avril 2019

Gestion Echec thérapeutique

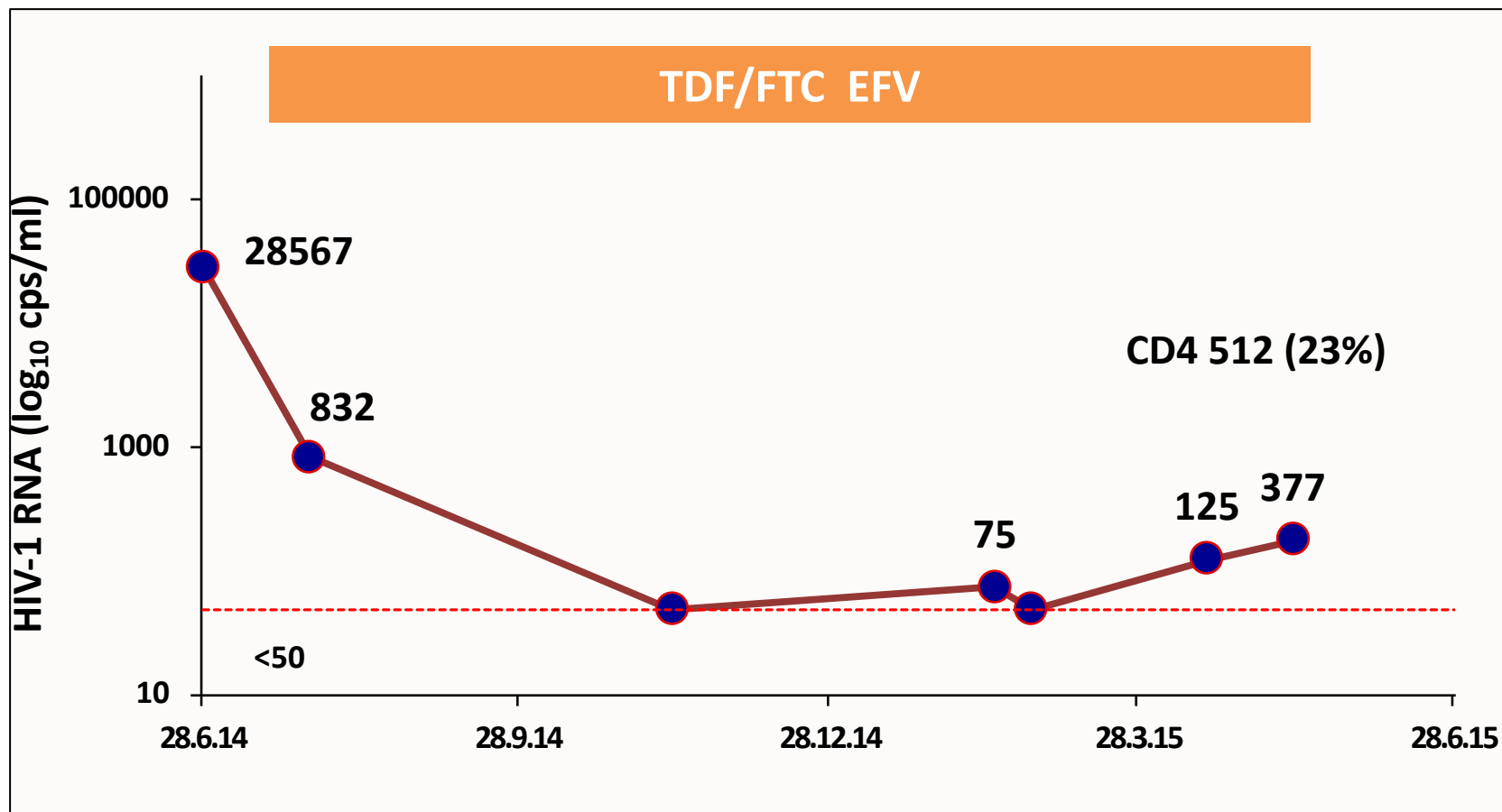
Echec cas clinique – CC 3

Pr Constance Delaugerre

Pr Christine Katlama

- Homme HSH 28 ans
- Dépisté HIV-1 positif ; dépistage volontaire
- Lymphocytes CD4 : 395 cellules (19%)
- Charge virale : 28,567 cps
- VIH : pas de résistance ; sous type B
- HBV & HCV négatif

HSH = homme ayant des relations sexuelles avec des hommes



Question 1 Que pensez vous de ce résultat ?

1. **Pb d adherence au TAR** ; le patient ne doit pas prend bien son TAR ; ETP; continuer les contrôles de CV

2. **Possible résistance**

Comment investiguer ?

3 **Manque de puissance**

Ajouter une autre molécule– Laquelle?

4 **Changer de TAR** – Lequel?

Question 1 Que pensez vous de ce résultat ?

1. **Pb d adherence au TAR** ; le patient ne doit pas
prend bien son TAR ; ETP; continuer les contrôles
de CV *verifier adherence mais ne pas attendre*

2. **Possible résistance**

OUI

3 **Manque de puissance**

Peu probable car virus sensible et CV faible

- **Question 2**

Peut on faire des tests de résistance pour des charges virales faibles?

1. Oui
2. Non
3. Ne sait pas
4. On ne les fait pas

- Détection de la résistance selon le niveau de charge virale

HIV RNA cps	n	% RAMs	RR (95% CI)
<300	449	60	0.94 (0.87-1.01)
300-1000	552	72	0.99 (0.94-1.04)
1000-3000	1120	76	1
3000-10000	1312	77	1.01 (0.97-1.05)
10000-30000	1326	67	0.91 (0.87-0.95)
30000-100000	1438	60	0.84 (0.80-0.88)
≥100000	1682	49	0.70 (0.66-0.74)

RAMs = Resistance-associated mutations
RR = Relative risk of RAM detection

Mackie et al. J Infect Dis 2010

• Individual RAM detection by viral load

RAM*	HIV-1 RNA cps	
	<1000	>1000
M41L	20.7	27.0
D67N	21.5	23.3
K70R	17.1	16.1
L210W	12.2	16.0
T215Y/F	25.3	33.2
K219Q/E	13.2	13.4
K65R	5.34	4.18
L74V	3.27	6.50
M184V	38.8	39.3
K103N	38.0	35.6
Y181C	15.7	19.7
G190A	12.2	15.2
D30N	5.4	6.1
M46I	12.3	10.5
V82A	10.7	11.7
I84V	5.4	11.2
L90M	14.0	21.2

NRTIs

NNRTIs

PIs


***>5% in either
or both groups**

COURS
Recherche / Clinique

Q2

Quelles sont les conséquences d'une répllication virale de faible niveau ?

Q2 Conséquences d'une réplication virale de faible niveau ?

- Peut annoncer un rebond virologique
- Peut précéder une évolution virale vers la sélection de souches portant des mutations de résistance
- Persistance activation immunitaire/inflammation
- Impact possible sur transmission $U=U$ 
- Défaut de contrôle possible dans certains compartiments (SNC , secretions sexuelles)

Q3 A quelle résistance s'attendre ?

NRTIs		RAMs		ZDV	d4T	ABC	ddI	TDF	3TC	FTC
ZDV 3TC d4T 3TC	M184V			Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red
		TAMs		Orange	Orange	Orange	Orange	Orange	Red	Red
			+ TAMs	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
d4T 3TC TDF 3TC TDF FTC	M184V			Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red
		K65R		Green	Orange	Red	Red	Red	Red	Red
				Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
ABC 3TC	M184V			Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red
		L74V		Green	Green	Red	Red	Green	Red	Red
			K65R Y115F	Green	Orange	Red	Red	Red	Red	Red

TAMs = Thymidine analogue mutations: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, L219Q/E

Q3 A quelle résistance s'attendre ?

Nonnucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)^{a,m}

Efavirenz				L	K	K	V	V			Y	Y	G		P	M
				100	101	103	106	108			181	188	190		225	230
				I	P	N	M	I			C	L	S		H	L
						S					I	A				
Etravirine ⁿ	V	A	L	K		V			E	V	Y		G			M
	90	98	100	101		106			138	179	181		190			230
	I	G	I	E		I			A	D	C		S			L
				H					G	F	I		A			
				P					K	T	V					
									Q							
Nevirapine				L	K	K	V	V			Y	Y	G			M
				100	101	103	106	108			181	188	190			230
				I	P	N	A	I			C	C	A			L
						S	M				I	L				
												H				
Rilpivirine ^o		L	K						E	V	Y	Y		H	F	M
		100	101						138	179	181	188		221	227	230
		I	E						A	L	C	L		Y	C	L
			P						G		I					
									K		V					
									Q							
									R							

- *Que faites vous ?*

1. *Changer de TAR en faisant l'hypothèse de la résistance*
2. *Continuer le même traitement*

- *Que faites vous ?*

1. Changer de TAR en faisant l'hypothèse de la résistance

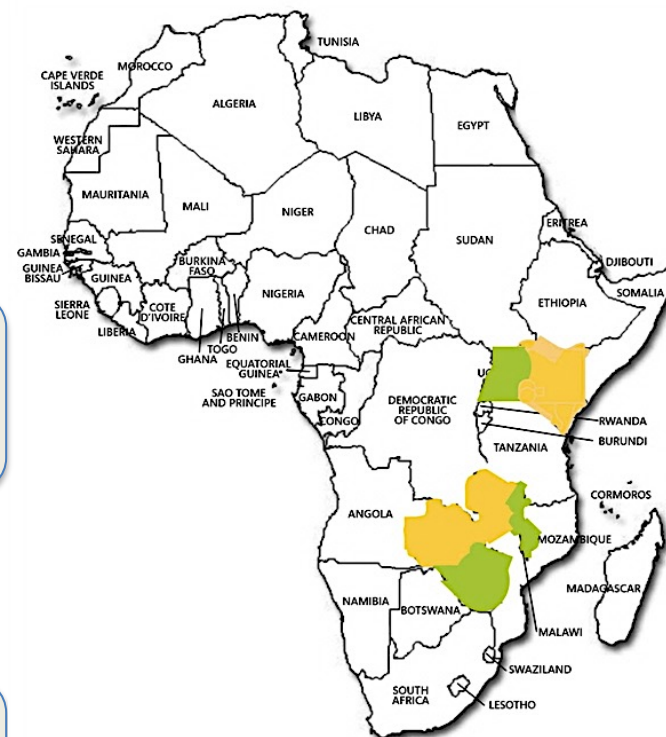
Il faut changer de traitement

1. *Continuer le même traitement*

EARNEST

- Open-label trial (n=1200)
- Failure of 1st-line 2NRTIs + NNRTI
- Randomised 1:1:1 to:
 - Arm A: PI/r* + 2 NRTIs**
 - Arm B: PI/r + RAL
 - Arm C: PI/r + RAL for 12 wks then PI/r alone
- Follow-up to wk 144
- Primary outcome: Good HIV disease control at wk 96 - composite endpoint consisting of all of:
 - No new WHO Stage 4 events AND
 - CD4 >250 cells AND
 - VL <10,000 cps or >10,000 cps with no PI RAMs

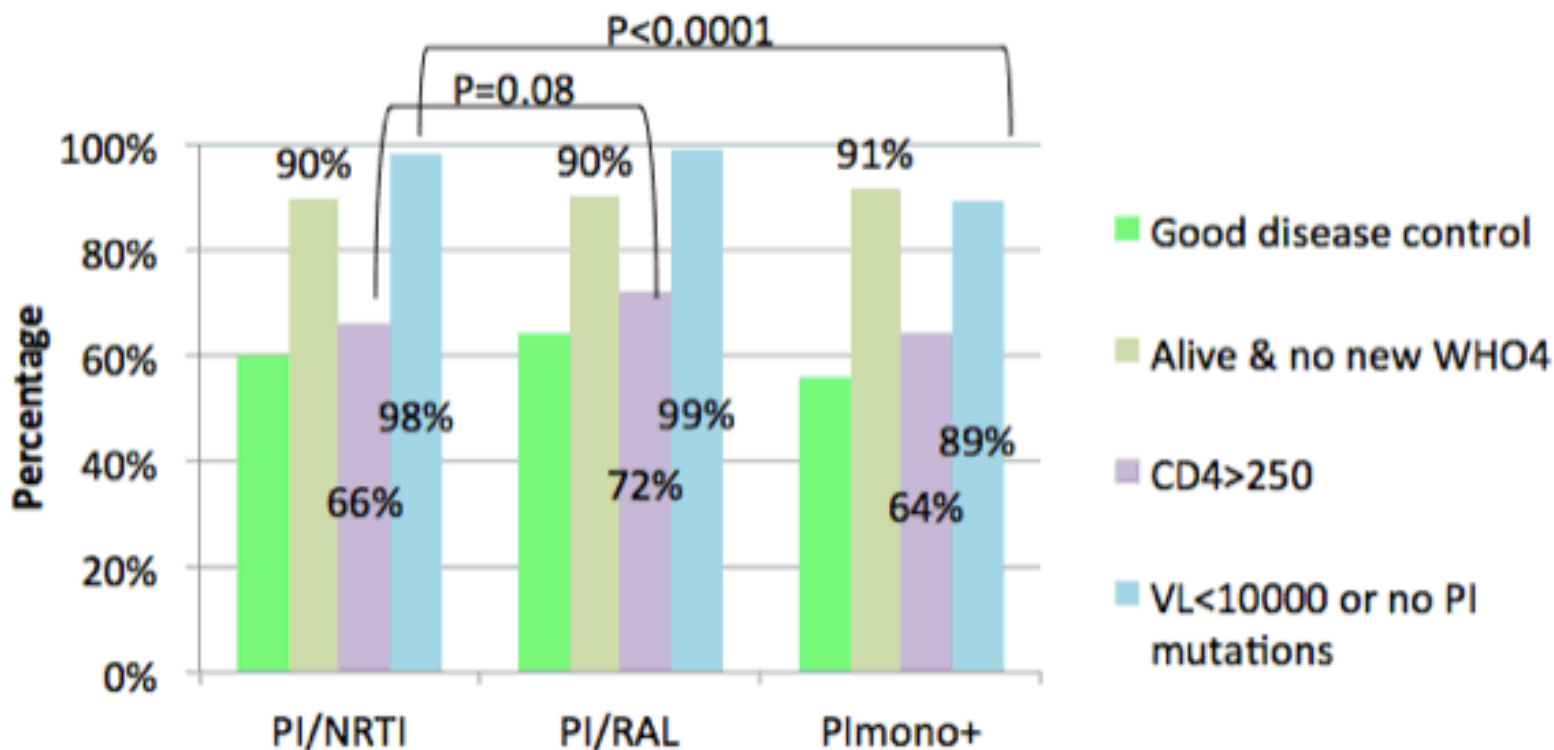
*PI/r was LPV/r in >99%; **chosen by clinician according to local standard of care and availability: 70% TDF + 3TC or FTC



**14 sites in Uganda,
Zimbabwe, Malawi,
Kenya, Zambia**

EARNEST: 96-wk results

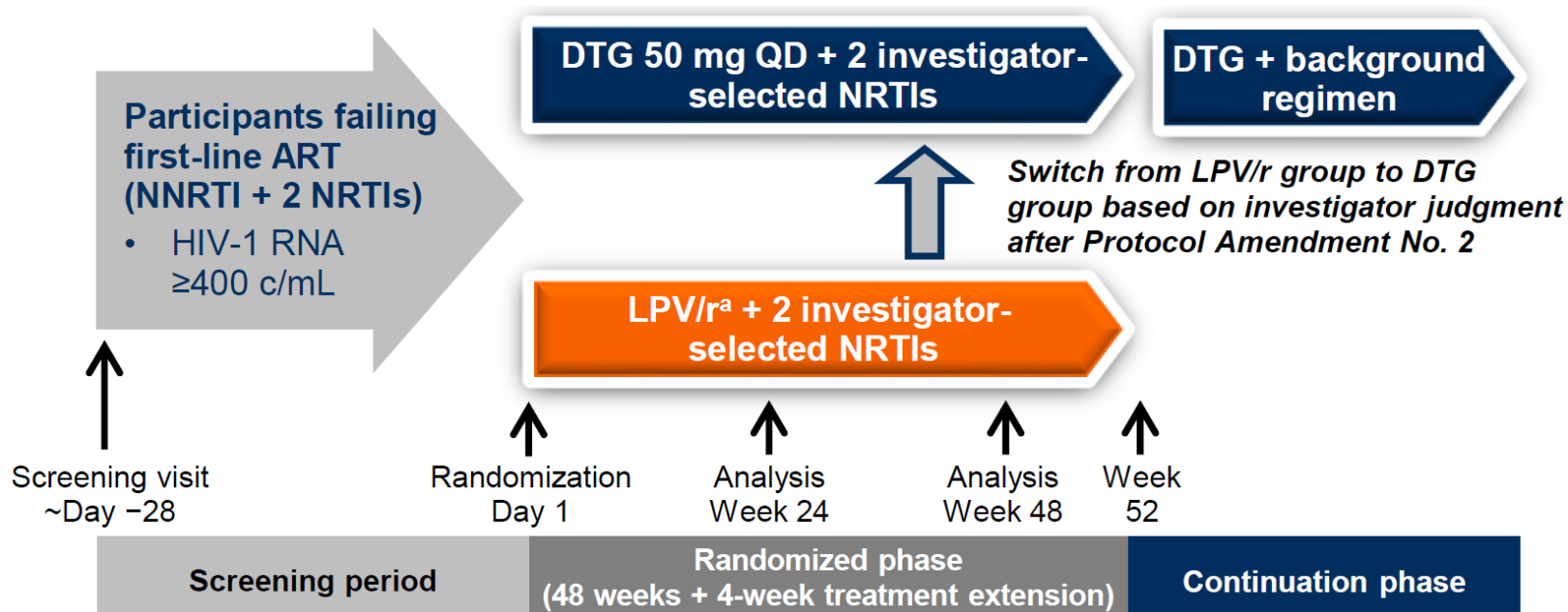
- **Good disease control: PI/NRTI: 60% PI/RAL: 64% PI mono+: 56%**



Note: using multiple imputation for missing CD4 (10%), VL (10%) and resistance (11% with VL > 1000 c/ml) at week 96

DAWNING: Study Design

- Phase IIIb, randomized, multinational, open-label, parallel-group, active-controlled, noninferiority study



ART, antiretroviral therapy; DTG, dolutegravir; LPV/r, lopinavir/ritonavir; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; QD, once daily. ^aAdministered as four 200/50-mg tablets QD or two 200/50-mg tablets twice daily.

Qu'auriez-vous recommandé si Mehdi était sous un traitement comportant un IP?

Follow-up

- Traitement modifié pour TDF/FTC/DRV
- ARN HIV-1 RNA <50 cps
- Persistance troubles digestifs
- Arrêt du DRV 6 mois plus tard ;
remplacement DTG
- Maintien de la CV indétectable

A retenir

- Definition de l'échec virologique peut varier mais ce qui est important c'est la prise en compte et l'analyse de chaque cas individuel
- Un Test de Résistance peut être pratiqué et être informatif même pour des CV modestes
- Attention avec les molécules à faible barrière génétique à la résistance quand on switch ; approche graduelle peut être utile