

19^e ÉDITION
ACCP
VIH

ACTUALITÉS et leurs CONSÉQUENCES PRATIQUES dans le **VIH**



Laho Business Center
Paris

29 NOVEMBRE
2022

Avec le soutien institutionnel de



Sous la caution scientifique de





Pour participer au quizz
scannez le QR code
avec votre téléphone

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

session interactive autour de cas cliniques

Clotilde Allavena (Nantes)

Laurence Bocket (Lille)

François, 67 ans

- Découverte VIH en 1988
- Stade A3
- Sous type B
- Nadir CD4 105/mm³

- ATCD:
 - Hématome sous dural suite à chute (2021)
 - Lipodystrophie mixte
 - 183 cm/96 kg (BMI 28,7)
 - CKD-EPI 57 ml/mn
 - DT2 depuis 2009
- cardiopathie ischémique (stent en 2010)
- HTA depuis 2015

François, 67 ans

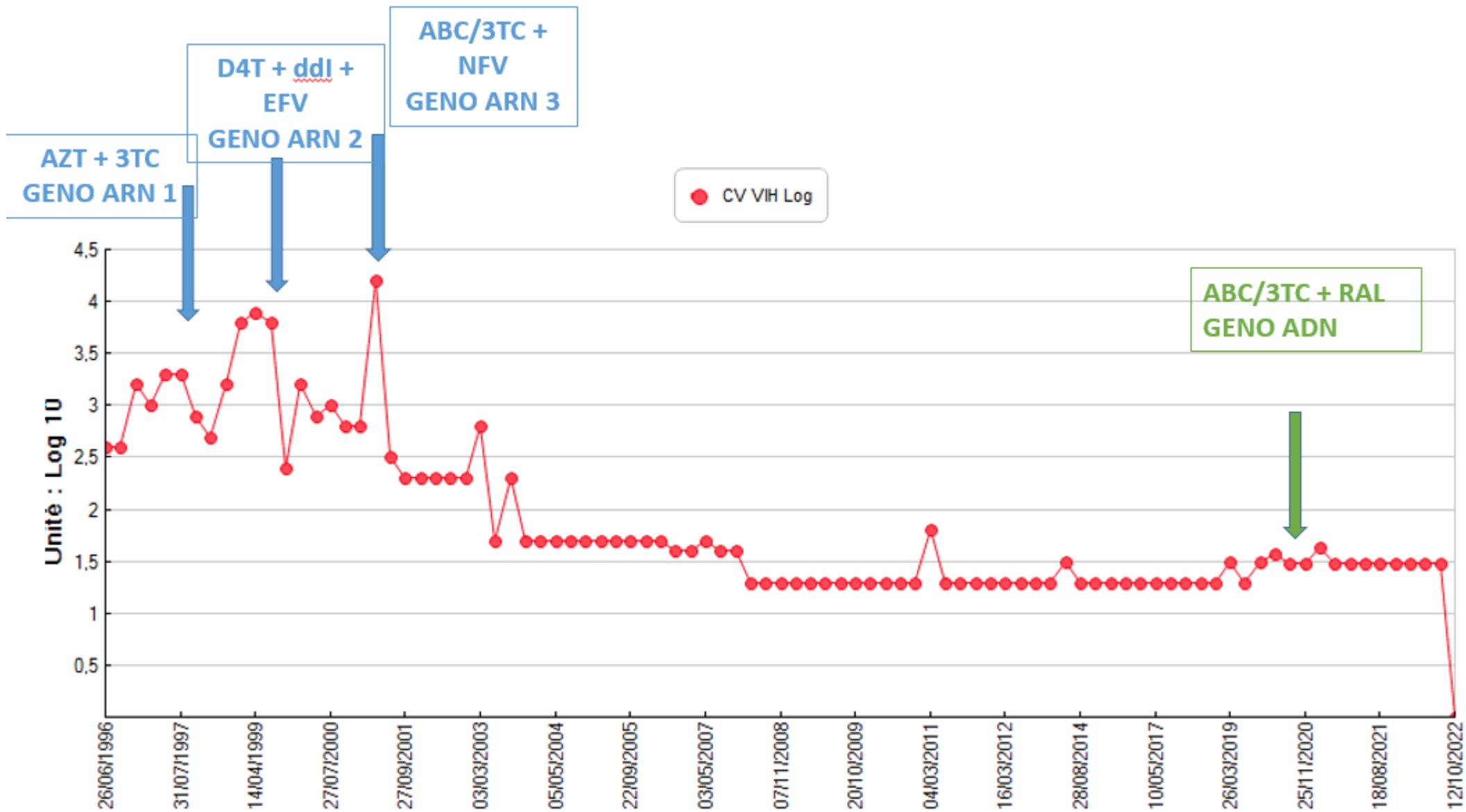
Historique ARV

Retrovir	02/07/1993
Retrovir + Videx	01/12/1994
Lamivudine (Epivir) + Retrovir	30/01/1997
Lamivudine (Epivir)	03/06/1997
Lamivudine (Epivir) + Zerit	19/08/1997
Efavirenz (Sustiva) + Videx + Zerit	17/06/1999
Zerit	18/01/2001
Abacavir / Lamivudine (Kivexa) + Viracept	08/03/2001
Abacavir / Lamivudine (Kivexa) + Norvir	01/04/2004
Abacavir / Lamivudine (Kivexa) + Norvir + Reyataz	11/05/2004
Abacavir / Lamivudine (Kivexa) + Norvir + Reyataz	29/09/2005
Abacavir / Lamivudine (Kivexa) + Isentress	14/11/2008

Aujourd'hui

ABC/3TC + RAL

- CD4 562/mm³ (29,5 %)
- CD4/CD8 0,63
- CV < 50 c/ml depuis 2003



génotypes

ARN cumulés (1997/1999/2001)

IP	NRTI	NNRTI
L63P	M41L	K103H/N/S/T
A71V/T	D67N	
V77I	K70R	
V82I	M184V/I	
	S215Y	
	K219Q/E	

Géno ADN (2019/2020)

ATV => Pas d'évidence de résistance	A71T	BIC => Pas d'évidence de résistance
DRV BID => Pas d'évidence de résistance		CAB => Pas d'évidence de résistance
DRV QD => Pas d'évidence de résistance		DTG BID => Pas d'évidence de résistance
LPV => Pas d'évidence de résistance	L63P, A71T	DTG QD => Pas d'évidence de résistance
TPV => Pas d'évidence de résistance		EVG => Pas d'évidence de résistance
		RAL => Pas d'évidence de résistance

3TC => Résistance	M184M/V
ABC => Résistance	M41L/M, M184M/V, T215S/F/T/I
FTC => Résistance	M184M/V
TDF => Pas d'évidence de résistance	M41L/M, T215S/F/T/I
ZDV => Résistance	M41L/M, T215S/F/T/I
DOR => Pas d'évidence de résistance	
EFV => Pas d'évidence de résistance	
ETR => Pas d'évidence de résistance	
NVP => Pas d'évidence de résistance	
RPV => Pas d'évidence de résistance	

ordonnance

ABACAVIR/LAMIVUDINE BGR 600 mg/300 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30

1 comprimé, par jour(s) pendant 30 jour(s)
à avaler avec un verre d'eau
A renouveler 6 fois

ISENTRESS 600 mg Comprimé pelliculé Flacon de 60

2 comprimés, 1 fois par jour(s) pendant 30 jour(s)
A renouveler 6 fois

Irbésartan + Hydrochlorothiazide 150 mg/12.5 mg Comprimé pelliculé (COAPROVEL)

1 comprimé, par jour(s) pendant 30 jour(s)
à avaler avec un verre d'eau
A renouveler 6 fois

ROSUVASTATINE CRISTERS 5 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30

1 comprimé, 1 fois par jour(s) pendant 30 jour(s)
à avaler entier avec de l'eau
A renouveler 6 fois

METFORMINE BGR 500 mg Comprimé pelliculé Boîte de 1 Flacon de 30

1 comprimé, 1 fois par jour(s) pendant 30 jour(s)
au cours ou à la fin des repas avec un verre d'eau, le matin
A renouveler 6 fois

Metformine chlorhydrate 850 mg Comprimé pelliculé (GLUCOPHAGE)

1 comprimé, 1 fois par jour(s) pendant 30 jour(s)
au cours ou à la fin des repas avec un verre d'eau, le soir
A renouveler 6 fois

Acide acétylsalicylique 75 mg Poudre pour solution buvable (KARDEGIC)

1 sachet, par jour(s) pendant 30 jour(s)
à dissoudre dans un grand verre d'eau
A renouveler 6 fois

Sitagliptine 100 mg Comprimé pelliculé (XELEVIA)

1 comprimé, 1 fois par jour(s) pendant 30 jour(s)
A renouveler 6 fois

GLICLAZIDE ARROW 30 mg Comprimé à libération modifiée Boîte de 180

1 comprimé, 1 fois par jour(s) pendant 30 jour(s)
au moment du petit-déjeuner ; à avaler avec un verre d'eau
A renouveler 5 fois

ordonnance

ABACAVIR/LAMIVUDINE BGR 600 mg/300 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30

1 comprimé, par jour(s) pendant 30 jour(s)
à avaler avec un verre d'eau
A renouveler 6 fois

ISENTRESS 600 mg Comprimé pelliculé Flaçon de 60

2 comprimés, 1 fois par jour(s) pendant 30 jour(s)
A renouveler 6 fois

Irbésartan + Hydrochlorothiazide 150 mg/12.5 mg Comprimé pelliculé (COAPROVEL)

1 comprimé, par jour(s) pendant 30 jour(s)
à avaler avec un verre d'eau
A renouveler 6 fois

François se plaint du nombre de comprimés.
Peut-on le diminuer ?

1 comprimé, 1 fois par jour(s) pendant 30 jour(s)
au cours ou à la fin des repas avec un verre d'eau, le soir
A renouveler 6 fois

Acide acétylsalicylique 75 mg Poudre pour solution buvable (KARDEGIC)

1 sachet, par jour(s) pendant 30 jour(s)
à dissoudre dans un grand verre d'eau
A renouveler 6 fois

Sitagliptine 100 mg Comprimé pelliculé (XELEVIA)

1 comprimé, 1 fois par jour(s) pendant 30 jour(s)
A renouveler 6 fois

GLICLAZIDE ARROW 30 mg Comprimé à libération modifiée Boîte de 180

1 comprimé, 1 fois par jour(s) pendant 30 jour(s)
au moment du petit-déjeuner ; à avaler avec un verre d'eau
A renouveler 5 fois

Question : François se plaint du nombre de cps et demande s'il peut avoir moins de cps ARV, que fait-on ?

(1 seul choix possible)

1. on ne change rien, il n'y a que 3 cps ARV sur les 10 cps quotidiens
2. on lui propose de prendre son traitement ARV 4 j/7
3. on lui propose un traitement injectable LA
4. on modifie son traitement ARV pour un STR (1 cp/j)

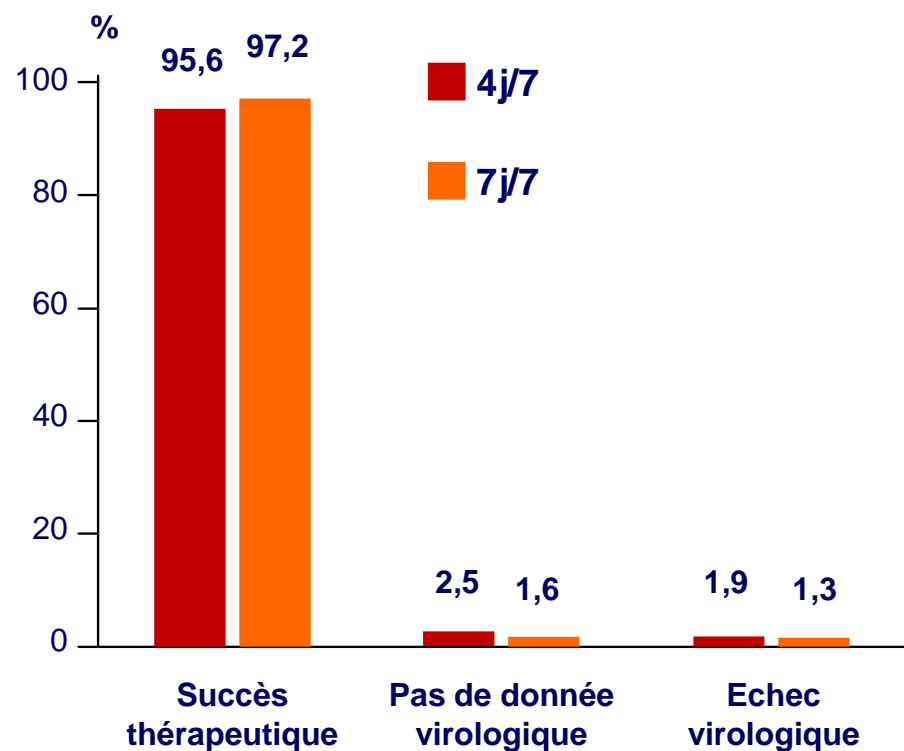


ANRS-170 QUATUOR résultats S96

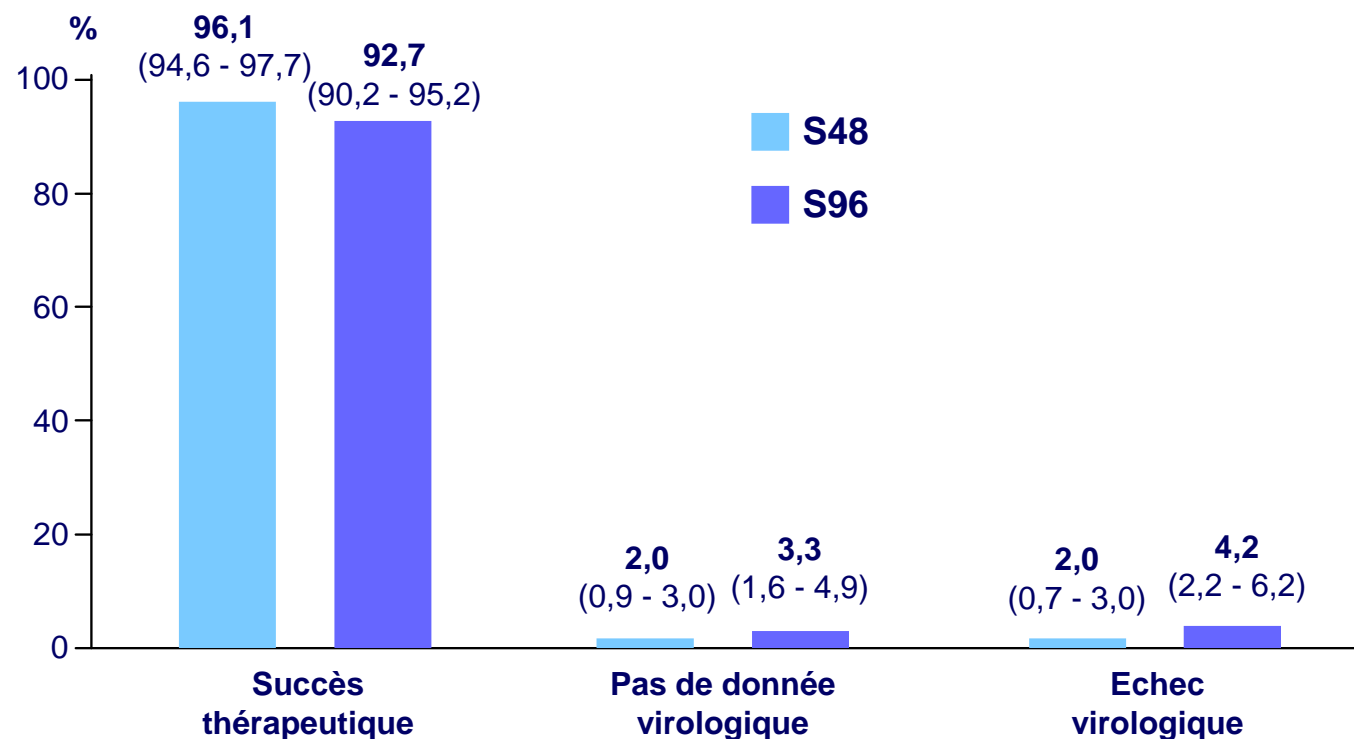
Landman R, CROI 2021, Abs. 419

Efficacité virologique (CV < 50 c/ml)

Période randomisée - S48



Suivi prolongé S96 (n = 621) sous 4j/7



- Echec virologique : 5,3 % (1,9 - 8,6) avec INNTI, et 2,4 % (0,6 - 4,1) avec INI à S96

Description des échecs virologiques

Période de suivi	Echec virologique	Patients avec nouvelles mutations	Traitement à l'échec
J0-S48	6/318	3/6 : <ul style="list-style-type: none">• M184I, E138K, Y188L• M184V, E138K, V1791, H221Y• M184I, N155H	<ul style="list-style-type: none">• TDF + FTC + RPV• TDF + FTC + RPV• ABC + 3TC + RAL
S48-S96	13/621	4/13 : <ul style="list-style-type: none">• M184I• E138K, M184V• M184I/M• K65K/R, E138K/E, V179I, K219E, F227F/C	<ul style="list-style-type: none">• TDF + FTC + EFV• TDF + FTC + RPV• TAF + FTC + EVG/c• TAF + FTC + RPV

• Conclusions

- Maintien du succès virologique avec un traitement ARV administré 4 j/7 jusqu'à S96, avec un faible taux d'échec virologique, en particulier pour les traitements ARV à base d'INI
- L'économie substantielle en termes de coût du traitement ARV, grâce à l'administration 4 j/7 peut faire considérer cette stratégie comme alternative au traitement ARV classique

Proposition CAB/RPV inj LA

- Le traitement par AAP ne contre-indique pas l'injection IM
- Mais ATCD d'échec sous EFV (K103N sur géno ARN cumulés)



...traitement de l'infection par le VIH-1, en association avec la rilpivirine, uniquement chez les adultes virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm³, **sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI)...**

- Essai WISARD (*Moyle G, AIDS 2022, Abs. EPLBB04*): pas d'impact sur l'obtention de l'indéteçtabilité au seuil de 50 cop/ml d'un historique K103N lors des switchs vers DTG/RPV, quid de CAB/RPV?

Question 3 On décide de modifier le traitement pour un **STR**, lequel choisissez vous ?
(1 seul choix possible)

1. TDF/FTC/DOR
2. TAF/FTC/RPV
3. ABC/3TC/DTG
4. TAF/FTC/BIC
5. DTG/RPV
6. DTG/3TC



François 67 ans

1. TDF/FTC/DOR →
2. TAF/FTC/RPV
3. ABC/3TC/DTG
4. TAF/FTC/BIC
5. DTG/RPV
6. DTG/3TC

- Fonction rénale limite + autres facteurs de risque d'insuffisance rénale: diabète HTA
- Génotypes historiques avec M184V et K103N

« DELSTRIGO est indiqué pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 **sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des INNTI, à la lamivudine ou au ténofovir** »

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 avril 2019

Date d'examen par la Commission : 20 mars 2019

doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil

François 67 ans

1. TDF/FTC/DOR
2. TAF/FTC/RPV
3. ABC/3TC/DTG
4. TAF/FTC/BIC
5. DTG/RPV
6. DTG/3TC

→

- ATCD d'échec sous NNRTI et M184V / géno ADN
- Patient à risque de RGO/épigastralgies (surpoids, âge, acide acétylsalicylique): possible automédication IPP
→ Contre-indication RPV/IPP

François 67 ans

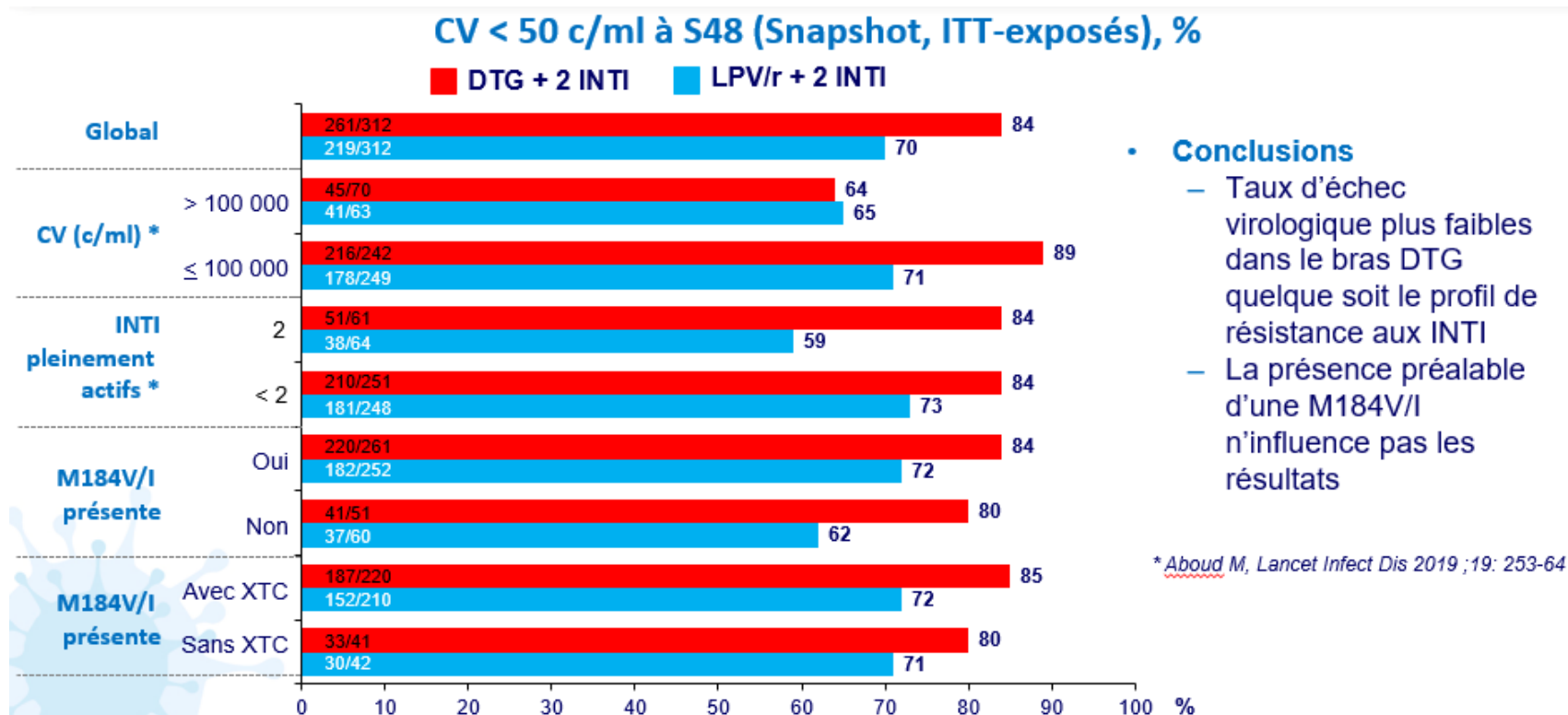
1. TDF/FTC/DOR
2. TAF/FTC/RPV
3. ABC/3TC/DTG →
4. TAF/FTC/BIC
5. DTG/RPV
6. DTG/3TC

- Historique génotypique:
 - M184V + TAMs sur génos ARN cumulés
 - ABC et 3TC R sur géno ADN
- ABC et risque cardio-vasculaire
- Interaction metformine / DTG avec risque d'entraîner des effets indésirables digestifs: précaution d'emploi

Efficacité trithérapie DTG + 2INTI selon résistance aux INTI

Brown D, CROI 2019

- Essai Dawning (DTG vs LPVr) + 2 INTI en 2nd ligne, 624 patients, 20% ont 2 INTI actifs et 90% ont des mutations de R aux INTI (M184 V/I # 85%)



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

ABC et risque CV : une nouvelle étude

Jaschinski NJ, EACS 2021, Abs. BPD1/3

- Cohorte RESPOND
- 29 340 PVVIH inclus après le 1^{er} janvier 2012
- Utilisation récente ABC (en cours ou au cours des 6 derniers mois): 34 % (dont 32 % sous IP/b)
- Suivi médian: 6,16 ans
- 748 événements cardiovasculaires
 - 229 Infarctus du myocarde
 - 228 Accidents vasculaires cérébraux
 - 221 Procédures cardiovasculaires invasives
- Régression logistique, ajustée sur :
 - Age, sexe, ethnicité, région, IMC, groupe de transmission VIH, CD4, SIDA, HTA, diabète, maladie cardiovasculaire, insuffisance rénale chronique, dyslipidémie, à l'inclusion
 - Année calendaire, tabagisme, exposition aux INI, exposition cumulée à LPV/r, DRV/r, IDV, ddl et d4T, comme variables temps-dépendantes

Ratio du taux d'incidence (IC 95 %) d'événements CV selon utilisation récente ou non ABC

Utilisation récente ABC

Modèle non ajusté

Modèle ajusté

Exclusion des AVC et procédures invasives

Exclusion des antécédents CV

Ajustement seulement sur le score de risque CV D:A:D à 5 ans

Ajustement seulement sur le score de risque IRC D:A:D à 5 ans

RTI (IC 95 %)

1,60 [1,37 – 1,86]

1,40 [1,20 – 1,64]

1,64 [1,29 – 2,07]

1,50 [1,27 – 1,76]

1,48 [1,27 – 1,72]

1,49 [1,28 – 1,74]



• Limites

- Biais d'indication: ABC significativement plus prescrit en cas d'insuffisance rénale (mais persistance de l'association entre événements CV et ABC après ajustement sur la fonction rénale)
- Autres biais de prescription ? Autres facteurs de confusion ?

François 67 ans

1. TDF/FTC/DOR
2. TAF/FTC/RPV
3. ABC/3TC/DTG
4. TAF/FTC/BIC →
5. DTG/RPV
6. DTG/3TC

- génotype OK
- pas d'impact de la M184V sur les trithérapies INI
- TAF meilleure tolérance rénale que TDF

Efficacité à long terme chez les patients “switchés” vers B/F/TAF avec antécédents de résistance et blips (1)

IAS 2021 Andreatta K et al., abstr. PEB172, EACS 2021 Andreatta K et al abstr. PE1/19

Etude 1844: switch de DTG/ABC/3TC

Etude 1878: switch de trithérapie Ips

Étude 1844: données de résistance disponibles à l'inclusion

	B/F/TAF (n = 281)	DTG/ABC/3TC (n = 281)
Données PR/RT disponibles, n	267	260
Résistance aux INTI, n cumulé (%) (n historique, n proviral)	20 (10 %) [2 ; 25]	22 (8 %) [4 ; 22]
K65R	3 (1 %) [0 ; 3]	0
M184V/I	10 (4 %) [0 ; 10]	7 (3 %) [0 ; 7]
TAM (toutes)	18 (7 %) [2 ; 17]	18 (7 %) [4 ; 18]
1-2 TAM	15 (6 %) [2 ; 14]	13 (5 %) [4 ; 13]
≥ 3 TAM	3 (1 %) [0 ; 3]	5 (2 %) [0 ; 5]
Autres (K70E, L74I/V, Y115F, Q151M)	3 (1 %) [0 ; 3]	2 (1 %) [0 ; 2]
Résistance aux INNTI, n cumulé (%) (n historique, n proviral)	45 (17 %) [13 ; 44]	44 (17 %) [13 ; 40]
K103N/S	21 (8 %) [10 ; 20]	18 (7 %) [5 ; 18]
RPV-R	18 (7 %) [6 ; 18]	18 (7 %) [8 ; 18]
Résistance aux IP, n cumulé (%) (n historique, n proviral)	26 (10 %) [6 ; 26]	28 (11 %) [5 ; 26]
Associées à l'ATV ou DRV	6 (2 %) [1 ; 6]	6 (2 %) [0 ; 6]

Efficacité à long terme chez les patients “switchés” de vers B/F/TAF avec antécédents de résistance et blips (1)

IAS 2021 Andreatta K et al., abstr. PEB172, EACS
2021 Andreatta K et al abstr. PE1/19

Etude 1844: switch de DTG/ABC/3TC

Etude 1878: switch d'IPs

Étude 1878: données de résistance disponibles à l'inclusion

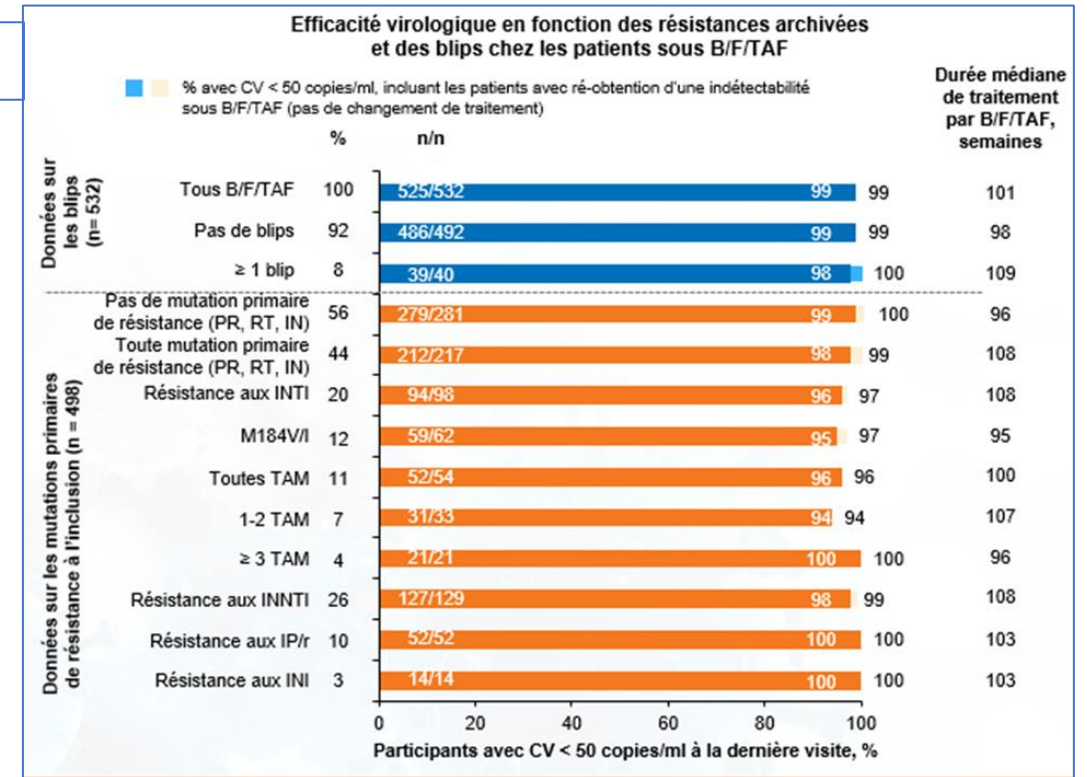
	B/F/TAF (n = 289)	SBR (n = 285)	Tous (n = 574)
Données disponibles à l'inclusion	96 % (276/289)	87 % (247/285)	91 % (523/574)
Pas de mutation primaire de résistance (PR, RT, IN)	51 % (142/276)	62 % (153/247)	56 % (295/523)
Toute mutation primaire de résistance (PR, RT, IN)	49 % (134/276)	38 % (94/247)	44 % (228/523)
Résistance aux INTI	23 % (63/276)	17 % (41/247)	20 % (104/523)
M184V/I	16 % (44/276)	8 % (20/247)	12 % (64/523)
≥ 1 TAM	11 % (30/276)	11 % (28/247)	11 % (58/523)
Résistance aux INNTI	29 % (79/276)	24 % (59/247)	26 % (138/523)
Résistance aux IP	11 % (29/276)	10 % (25/247)	10 % (54/523)
Résistance aux INI	2 % (6/276)	3 % (8/247)	6 % (14/523)
T97A	1 % (4/276)	1 % (3/247)	3 % (7/523)

Efficacité à long terme chez les patients “switchés” vers B/F/TAF avec antécédents de résistance et blips (1)

étude 1844

- 98 % des participants CV < 50 cp/mL lors de leur dernière visite d'étude (durée du B/F/TAF : médiane = 96 semaines, maximale = 168 semaines)
- **31 % des participants traités par B/F/TAF avaient ≥ 1 mutation primaire de résistance (3 % M184V/1 et 7 % ≥ 1 TAM)**
- Blips peu fréquents parmi les participants traités par B/F/TAF

étude 1878



99 % avaient une CV < 50 copies/mL lors de leur dernière visite, dont 98 % avec une résistance préexistante et 98 % avec des blips.

IAS 2021 Andreatta K et al., abstr. PEB172, EACS
2021 Andreatta K et al abstr. PE1/19

François 67 ans

1. TDF/FTC/DOR
2. TAF/FTC/RPV
3. ABC/3TC/DTG
4. TAF/FTC/BIC
5. DTG/RPV
6. DTG/3TC



- Association DTG /metformine : précaution d'emploi
- **HAS DTG/RPV:** .. «traitement de l'infection par le VIH-1, chez l'adulte virologiquement contrôlé (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, **sans antécédent d'échec virologique et sans résistance connue ou suspectée aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse ou aux inhibiteurs d'intégrase.**»
- ATCD d'échec viro sous EFV: essai WISARD (*Moyle G, AIDS 2022, Abs. EPLBB04*): pas impact sur l'obtention de l'indélectabilité au seuil de 50 cop/ml d'un historique K103N lors des switchs vers DTG/RPV
- Patient à risque de RGO/épigastralgies (surpoids, âge, acide acétylsalicylique): possible automédication IPP → Contre-indication RPV/IPP

François 67 ans

1. TDF/FTC/DOR
2. TAF/FTC/RPV
3. ABC/3TC/DTG
4. TAF/FTC/BIC
5. DTG/RPV
6. DTG/3TC →

- Interaction DTG / metformine : précaution d'emploi
- Génotype ADN avec M184V

Impact de la M184V/I pour le switch vers DTG/3TC

- Nombreuses études montrant l'absence d'impact d'une M184V/I historique sur le maintien de l'indétectabilité sous DTG-3TC (essai SOLAR 3D, cohorte DAT'AIDS, étude LAMRES, essais SALSA, TANGO, DOLULAM, ART-PRO...)
- Méta-analyse

Effectiveness of Dolutegravir + Lamivudine in Real-world Studies in People With HIV-1 With M184V/I Mutations: A Systematic Review and Meta-analysis

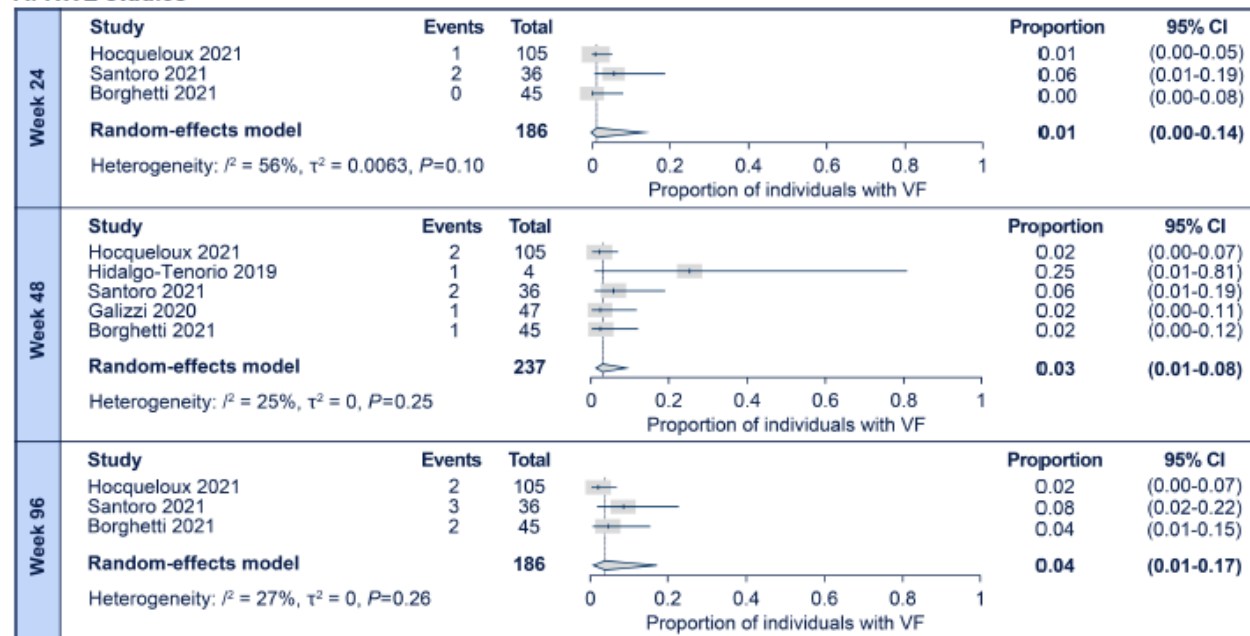
Madhusudan Kabra,¹ Tristan J. Barber,^{2,3} Clotilde Allavena,⁴ Anne-Geneviève Marcelin,⁵ Simona Di Giambenedetto,⁶ Juan Pasquau,⁷ Nicola Gianotti,⁸ Matthew Turner,⁹ Cale Harrison,⁹ Tammy Wynne,⁹ Gustavo Verdier,¹⁰ Chris Parry,¹ Bryn Jones,¹ Chinyere Okoli,¹ Julie Priest,¹¹ Emilio Letang¹²

¹ViiV Healthcare, Brentford, UK; ²Ian Charleson Day Centre, Royal Free London NHS Foundation Trust, London, UK; ³Institute for Global Health, University College London, London, UK; ⁴CHU Hôtel-Dieu, Nantes, France; ⁵Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ⁶Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS and Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy; ⁷Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain; ⁸IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy; ⁹HEOR Ltd, Cardiff, UK; ¹⁰ViiV Healthcare, Montréal, QC, Canada; ¹¹ViiV Healthcare, Durham, NC, USA; ¹²ViiV Healthcare, Madrid, Spain

HIV Drug Therapy Glasgow; October 23-26, 2022;



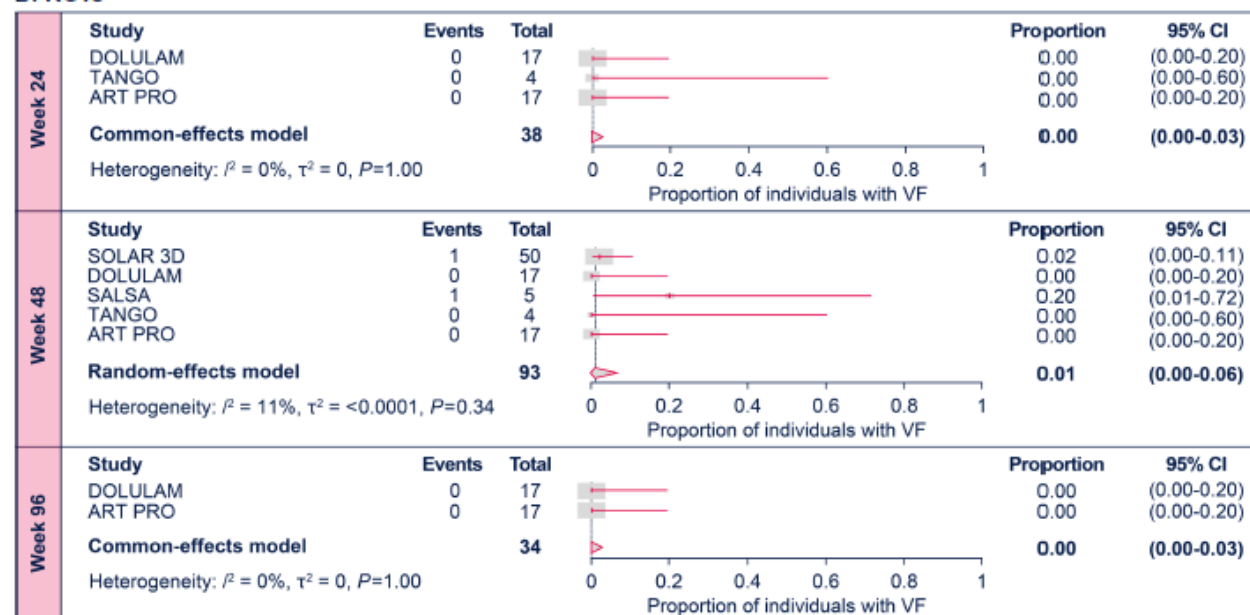
A. RWE studies



Dans les cohortes de « vraie vie »

- Proportion M184V/I avant switch entre 2,25 et 27%
- Proportion d'échec virologique:
 - à S24: 3/186 soit 1,61%
 - à S48: 7/237 soit 2,95%
 - à S96: 7/186 soit 3,76%

B. RCTs

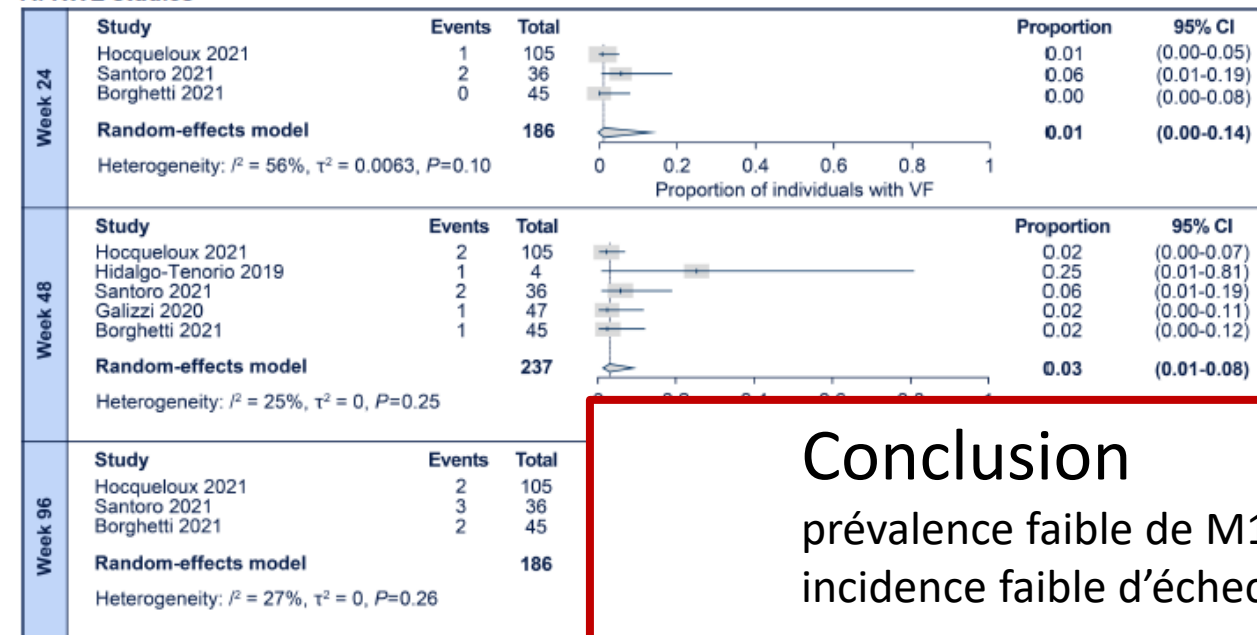


Dans les essais cliniques randomisés

- Proportion M184V/I avant switch entre 1,2 et 50%
- Proportion d'échec virologique:
 - à S24: 0/38 soit 0%
 - à S48: 2/93 soit 2,15%
 - à S96: 0/34 soit 0%



A. RWE studies



Dans les cohortes de « vraie vie »

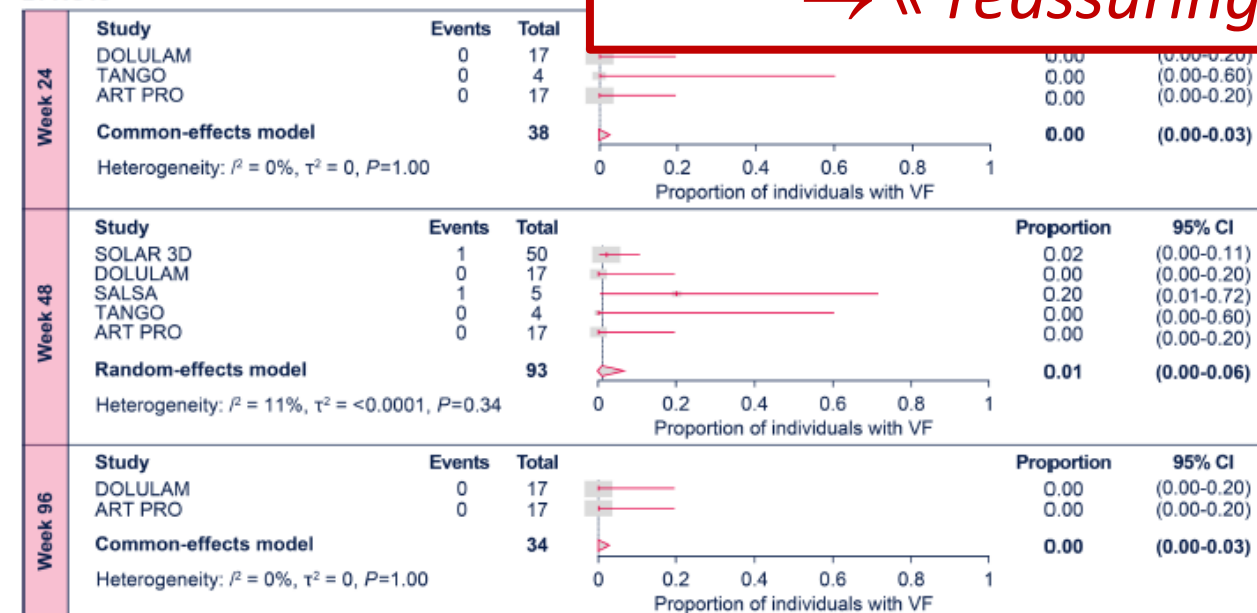
- Proportion M184V/I avant switch entre 2,25 et 27%
- Proportion d'échec virologique:
 - à S24: 3/186 soit 1,61%
 - à S48: 7/237 soit 2,95%
 - à S96: 7/186 soit 3,76%

Conclusion

prévalence faible de M184V/I
incidence faible d'échec virologique

→ « *reassuring data* »

B. RCTs



Dans les essais cliniques randomisés

- Proportion M184V/I avant switch entre 1,2 et 50%
- Proportion d'échec virologique:
 - à S24: 0/38 soit 0%
 - à S48: 2/93 soit 2,15%
 - à S96: 0/34 soit 0%

Antoinette, 33 ans

- Arrive du Cameroun, en France depuis 3 mois, hébergée par des compatriotes
- 3 enfants restés au pays, tous en bonne santé
- ATCD : paludisme, lombalgies chroniques
- 1m 60, 75 kg, IMC 29, a pris 3 kg depuis son arrivée en France

- Il y a 2 semaines : syndrome grippal → consultation à la PASS
 - PCR SARS-CoV2 +, COVID paucisymptomatique
 - Bilan de dépistage
 - **Sérologie VHB +** Ag HBs+, Ac HBs -, Ac HBc +
 - sérologies VHA +, VHC -
 - **Sérologie VIH +** → adressée dans le service

Antoinette, 33 ans

- Dit ne pas avoir eu de dépistage VIH au pays mais prend 1 cp par jour depuis «longtemps», ne sait pas pourquoi et parfois l'oublie...
- Très anxieuse, a peur de perdre son hébergement si on apprenait sa séropositivité

- Western Blot VIH-1 complet, VIH-2 négatif
- VIH
 - CD4 550/mm³
 - CV VIH à 55 copies/ml
- VHB: ADN 180 copies/ml

Question 1 Quels examens demandez vous ?

1. Une analyse pharmacologique avec recherche d'ARV
2. Un génotype VIH ARN
3. Un génotype VIH ADN
4. Un contrôle de charge virale VIH en changeant de technique



- Le pharmacologue vous appelle et vous dit qu'il y a du dolutegravir au niveau sanguin, à 200 ng/mL (concentration thérapeutique efficace 599-1621 ng/mL)

- Le génotype ARN n'est pas amplifiable

- Le génotype ADN retrouve

- Protéase : vierge
- Intégrase : vierge
- RT : M184V
- CRF02_AG

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)	184V	3	Red	R - Resistance
Ziagen® Abacavir (ABC)	184V	2	Yellow	I - Possible resistance
Islatravir (ISL)	184V	3	Red	R - Resistance
Viread® Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF)		1	Green	S - Susceptible
Retrovir® Zidovudine (ZDV)		1	Green	S - Susceptible

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Doravirine (DOR)		1	Green	S - Susceptible
Sustiva®, Stocrin® Efavirenz (EFV)		1	Green	S - Susceptible
Intelence® Etravirine TMC125 (ETR)		1	Green	S - Susceptible
Viramune® Nevirapine (NVP) *		1	Green	S - Susceptible
Rilpivirine (RPV)		1	Green	S - Susceptible

Protease Inhibitors (PI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)		1	Green	S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID)		1	Green	S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD)		1	Green	S - Susceptible
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	63P	1	Green	S - Susceptible

Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Bictegravir (BIC)		1	Green	S - Susceptible
Cabotegravir (CAB)		1	Green	S - Susceptible
Dolutegravir BID (DTG_BID)		1	Green	S - Susceptible
Dolutegravir QD (DTG_QD)		1	Green	S - Susceptible
Elvitegravir (EVG)		1	Green	S - Susceptible
Isentress® Raltegravir (RAL)		1	Green	S - Susceptible

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

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

ASI Drug Resistance Algorithm ANRS 2021.32/sg/b

Antoinette

- Après avoir revu la patiente, elle nous apprend qu'elle connaît sa séropositivité VIH depuis 15 ans, a reçu plusieurs traitements différents avec une observance fluctuante
- Prend son traitement actuel (1 cp/j) depuis 2 ans
 - a probablement été en échec virologique sous une première ligne avec EFV
 - est actuellement sous TLD (TDF/3TC/DTG)

Question 2 vous décidez de poursuivre le traitement mais TLD n'est pas disponible en France. Quel traitement choisissez vous? (1 seule réponse)

1. BIC/F/TAF
2. ABC/3TC/DTG
3. DTG/3TC
4. TDF/3TC/DOR
5. CABO + RPV injectable LA



Consultation S4

- Antoinette a débuté BIC/F/TAF il y a un mois
- CV VIH et VHB indétectables
- Bonne tolérance et bonne observance

... mais Antoinette annonce qu'elle est enceinte (8 SA)

Q3 Que faire (*plusieurs réponses possibles*)

1. Continuer BIC/F/TAF
2. Eviter le DTG car CI pendant la grossesse
3. Changer pour TDF/FTC + DRVr
4. Proposer TDF/FTC + DTG
5. Proposer TDF/FTC + RAL
6. Proposer TDF/FTC/RPV



ART in pregnant women or women considering pregnancy - EACS Guidelines V 11.1 - Oct 2022

<p>1. Women planning to be pregnant or becoming pregnant while already on ART</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Maintain ART: The main goal of ART during pregnancy is maintaining treatment efficacy, both for the women's benefit and HIV transmission risk. - ART may be switched temporarily for the duration of pregnancy to the preferred combinations recommended for ART naïve pregnant women, see table 1 - The decision on switching ART should be individualized taking into account the person's history of treatment, adherence and tolerability, and weighed against potential risk coming from ART exposure or suboptimal pharmacokinetics in pregnancy - If the purpose for switching is insufficient data about safety and efficacy in pregnancy, it should be explained to the pregnant woman and her decision/ willingness to switch current regimen taken into account: <ul style="list-style-type: none"> • Lower serum concentration was observed in persons on therapies boosted with COBI, DRV/r qd and RPV • There is insufficient data in pregnancy for BIC, EVG, DOR, RAL qd, and dual regimens - Pregnant women should be monitored monthly or bimonthly (depending on adherence and length of virological suppression) and as close as possible to the predicted delivery date. HIV-VL should be tested every two months of pregnancy and including 36 weeks of gestation
<p>2. Women becoming pregnant while treatment-naïve</p>	<p>Starting ART as soon as possible is highly recommended, see table 1</p>
<p>3. Women whose follow-up starts late in the second or in the third trimester</p>	<p>Start ART immediately (see table 1) and consider RAL or DTG as the preferred choice to obtain rapid HIV-VL decline and to ensure the HIV-VL is undetectable by the time of delivery</p>

Birth Outcomes with INSTI use during pregnancy

1. http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf. 2. Vannappagari. EACS 2019. PS1/2.

- Antiretroviral pregnancy registry data reported through July 2020¹
- No increased risk of birth defects with first-line INSTIs above the expected rate of defects in the general population (2.72-4.17/100 live births from MACDP and TBDR, respectively)^{1,2}

INSTI	Total Outcomes	Live Births	Cases with Birth defects	CNS Defects	NTDs	Encephalocoele Defects
Any BIC exposure	91	85	2	1	0	0
▪ Periconception	56	51	2 (3.92 %)	1	0	0
Any DTG exposure	915	842	33	4	1	0
▪ Periconception	479	420	13 (3.095 %)	2	1	0
Any RAL exposure	953	891	30	1	0	0
▪ Periconception	392	350	11 (3.14 %)	0	0	0

AFTN et exposition à DTG: bases de données américaines 2008-2019

Kourtis A, CROI 2022

Rapports de risque (IC 95 %) d'AFTN et d'issues défavorables des grossesses avec exposition péri conceptionnelle et au 1^{er} trimestre à DTG ou à d'autres ARV, comparés aux femmes VIH-, dans les bases de données MarketScan et Medicaid , 2008-2019

	Femmes VIH-	Femmes VIH+, DTG précocement pendant la grossesse		Femmes VIH+, autres ARV précocement pendant la grossesse	
	n (taux, pour 1 000)	n (taux, pour 1 000)	Rapport de risque (IC 95 %)	n (taux, pour 1 000)	Rapport de risque (IC 95 %)
MarketScan (pondérés)					
Grossesses (n)	17 522 140	509		6 892	
Naissances vivantes	12 998 678 (741,3)	316 (620,3)	0,84 (0,78-0,90)*	4 427 (642,3)	0,87 (0,85-0,88) *
AFTN	9 901 (0,8)	0 (0,0)	N/A	4 (0,9)	1,12 (0,41-3,07)
Morts-nés	108 164 (6,2)	8 (15,9)	2,58 (1,30-5,11)*	83 (12,1)	1,96 (1,58-2,42) *
Fausses-couches	4 304 479 (245,7)	185 (363,8)	1,48 (1,32-1,66)*	2 304 (334,2)	1,36 (1,32-1,41) *
Medicaid					
Grossesses (n)	18 904 008	2 331		18 437	
Naissances vivantes	15 515 806 (820,8)	1 515 (649,9)	0,79 (0,77-0,82)*	13 182 (715,0)	0,87 (0,86-0,88) *
AFTN	12 910 (0,8)	1 (0,7)	0,79 (0,11-5,63)	9 (0,7)	0,82 (0,43-1,58)
Mort-nés	104 465 (5,5)	12 (5,1)	0,93 (0,53-1,64)	130 (7,1)	1,28 (1,07-1,51) *
Fausses-couches	3 205 797 (169,6)	795 (341,1)	2,01 (1,90-2,13)*	4 976 (269,9)	1,59 (1,55-1,63) *

- Pas de sur-risque d'AFTN après exposition péri conceptionnelle à DTG
- Taux plus élevé de mort-nés et de fausses-couches chez les femmes VIH+ par rapport aux femmes VIH-

Tsepamo: anomalies de fermeture du tube neural et exposition aux ARV, actualisation 2022

Zash R, AIDS 2022

- Etude démarrée en 2014 au Botswana chez les femmes enceintes VIH+ et VIH-, avec 2 objectifs principaux:
 - Décrire les anomalies à la naissance chez les nnés en fonction du statut sérologique de la maman et des traitements ARV reçus si mère VIH+
 - Rechercher un éventuel sur-risque d'AFTN chez les nnés de mère VIH+ selon exposition à EFV ou DTG au moment de la conception
- Actualisation 2022: pas de différence de prévalence, globalement à 0,11%

Différence de prévalence d'AFTN selon l'exposition aux ARV et au VIH, 2014-2022

Groupe "Exposé" vs groupe "comparateur"	Différence de prévalence, % (IC 95 %)
DTG à la conception vs traitement ARV sans DTG à la conception	0,00 (-0,07 ; 0,10)
DTG à la conception vs EFV à la conception	0,03 (-0,05 ; 0,12)
DTG à la conception vs DTG instauré au cours de la grossesse	0,04 (-0,06 ; 0,14)
DTG à la conception vs femmes VIH-	0,04 (-0,01 ; 0,13)

Reco EACS 2022 V11.1

Regimen	Main requirements	Additional guidance (see footnotes)
Recommended regimens		
2 NRTIs + INSTI (PREFERRED)		
ABC/3TC + DTG or ABC/3TC/DTG	DTG to be discussed with women considering to become pregnant or if to be used in first 6 weeks of pregnancy HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, may delay starting ART) II (DTG in pregnancy: see footnote)
TDF/XTC or TAF/FTC + DTG	DTG to be discussed with women considering to become pregnant or if to be used in first 6 weeks of pregnancy. TAF/FTC not recommended in first 14 weeks of pregnancy	II (DTG in pregnancy: see footnote) III (Tenofovir salts) IV (TAF & pregnancy)
TDF/XTC or TAF/FTC + RAL 400 mg bid	TAF/FTC not recommended in first 14 weeks of pregnancy	III (Tenofovir salts) IV (TAF & pregnancy) V (RAL in pregnancy, bid dosing)
2 NRTIs + PI/r		
TDF/XTC or TAF/FTC + DRV/r 600 mg/100 mg bid	With food TAF/FTC not recommended in first 14 weeks of pregnancy	III (Tenofovir salts) IV (TAF & pregnancy) VI (DRV dosing) VII (COBI boosting)
Alternative regimens		
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + RAL 400 mg bid	HBsAg negative HLA-B*57:01 negative	I (ABC: HLA-B*57:01, may delay starting ART) V (RAL in pregnancy, bid dosing)
2 NRTIs + NNRTI		
ABC/3TC + EFV	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative HIV-VL < 100,000 copies/mL At bedtime or 2 hours before dinner	I (ABC: HLA-B*57:01, may delay starting ART) VIII (EFV HIV-2 & group O)
TDF/XTC or TAF/FTC + EFV or TDF/FTC/EFV	At bedtime or 2 hours before dinner TAF/FTC not recommended in first 14 weeks of pregnancy	III (Tenofovir salts) IV (TAF & pregnancy) VIII (EFV HIV-2 & group O)
TDF/XTC or TAF/FTC + RPV or TDF/FTC/RPV or TAF/FTC/RPV	CD4 count > 200 cells/ μ L HIV-VL < 100,000 copies/mL Not on gastric pH increasing agents With food TAF/FTC not recommended in first 14 weeks of pregnancy	II (Tenofovir salts) IV (TAF & pregnancy) IX (RPV exposure during 2 nd and 3 rd trimester, HIV-2) X (Interactions)
2 NRTIs + PI/r		
ABC/3TC + DRV/r 600 mg/100 mg bid	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative With food	I (ABC: HLA-B*57:01, may delay starting ART) VI (DRV dosing) VII (COBI boosting)