

CAS CLINIQUE

Dr Wissem HACHFI

Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses

-
- Leila née le 17.11.96, infectée par le VIH suite à une transmission materno-foetale

 - **ATCDS Fx:**
 - Père était infecté par le VIH sous tt ARV non précisé, dcd en 1997 suite un pb cardiaque?
 - La mère est actuellement sous AZT, 3TC, Efavirenz (bonne réponse immuno-viro)
 - . Nadir : CD4 :159 ; CV : 88400
 - . 2003: D4T, 3TC, Indinavir
 - . 2006 : D4T, 3TC, Lopinavir/r
 - . 2008 : AZT, 3TC, Efavirenz

ATCDS PIs:

- Le diagnostic de l'infection à VIH a été fait en 1997 (à l'âge de 1 an)
- Pas de Nadir CD4 disponible.
- Pas de coinfection VHB ou VHC
- Les IO:
 - . Candidose buccale en 1997
 - . Zona intercostal en 2003
 - . Infections ORL et respiratoires récidivantes

Historique du tt ARV

□ 1998: .Début du tt ARV (CD4? CV?)

.Nelfinavir, ddi et AZT

□ 2003: .Nelfinavir, ddi et AZT

CD4: 602/mm³ (18%), CV: 40000 copies/ml

Quelle est votre diagnostic et quelle serait votre conduite?

Analyse de l'échec virologique

- Observance?
- Tolérance?
- Interaction médicamenteuse?
- Dose insuffisante?
vérification de la dose + dosage des ARV!!
- Test génotypique de résistance + + +

Codon Sauvage	41	44	62	65	67	69	70	74	75	77	89	98	100	101	103	106	108	115	116	118	151	157	181	184	188	190	210	215	219	225	236		
	M	E	A	K	D	T	K	L	V	F	E	A	L	K	K	V	V	Y	F	V	Q	P	Y	M	Y	G	L	T	K	P	P		
	L	ED			N															VI							W	Y					
AZT	■				■																						■	■					
ddl	■				■																						■	■					
d4C *																																	
3TC																																	
d4T	■				■																						■	■					
Abaca																																	
Efavir																																	
Nevir																																	
Delavir																																	
TDF	■				■																						■	■					

Résistant ■ Résistance possible

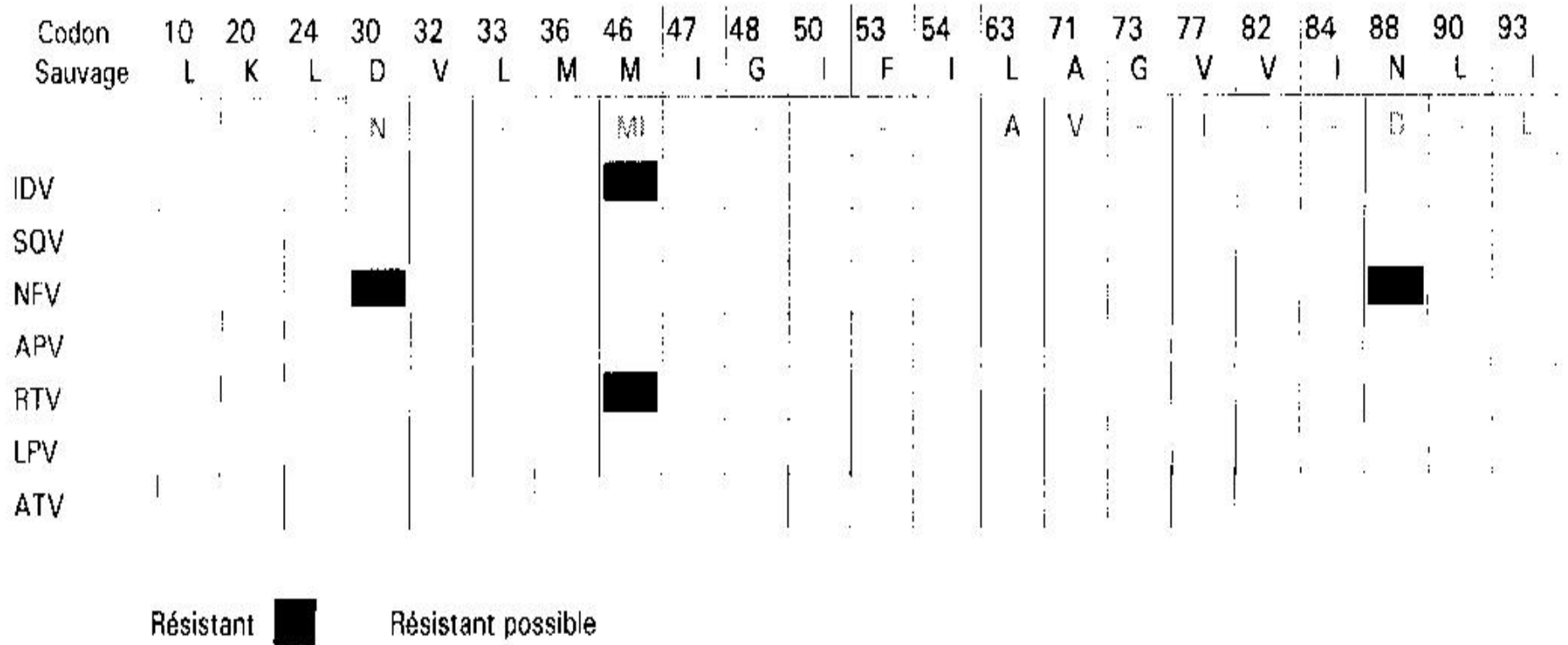
* Données insuffisantes pour établir des recommandations

Mutations en faveur d'une résistance à :

AZT ddl d4T TDF

Résistance possible à :

ABC



Mutations en faveur d'une résistance à :

IDV NFV RTV

Résistance possible à :

Conduite?

- ❑ Patiente sous Nelfinavir, ddi et AZT
- ❑ Résistance à
 - . INTI: AZT, DDI, D4T, TDF, ABC+/-
 - . IP: Nelfinavir, Indinavir, RTV
- ❑ Molécules disponibles en 2003:
 - . INTI: AZT, DDI, D4T, 3TC
 - . INNTI: Efavirenz
 - . IP: Indinavir

Conduite

- Relais par:
3TC + D4T + Efavirenz (2ARV efficace)
- Observance: éducation, information..
+++
- Suivi clinico-biologique:
 - . Observance: J15
 - . Tolérance: J15
 - . Dosage ARV!!
 - . Réponse immuno-viro: M1, M3


-
- M3 après le switch ARV:
CD4: 905 (18%), CV < 400 copies/ml

Bonne réponse immuno-virologique

- Renforcer l'observance
- Suivi clinico-biologique
- Adaptation de la dose/poids

Suite de l'histoire

- Novembre 2003- septembre 2006:
 - . Même tt ARV: 3TC, D4T, EFZ
 - . Le taux CD4 était entre 500 et 600/mm³
 - . CV était tjrs détectable avec des taux toujours < à 10000 copies/ml
 - . Patiente asymptomatique

Échec  Conduite ?

Analyse une situation d'échec thérapeutique

Situation très hétérogène

- Antériorité des traitements reçus
- Intensité de la réplication virale
- Statut immunitaire
- Profil de résistance virale
- Adhérence du patient au traitement et profil de tolérance
- Accès aux nouvelles molécules

Traitement difficile

Analyse de l'échec virologique

- Observance?
- Tolérance?
- Interaction médicamenteuse?
- Dose insuffisante?
 - vérification de la dose + dosage des ARV!!
- Test génotypique de résistance + + +
- Changement de tt?

-
- Observance: ok
 - Tolérance: ok
 - Interaction médicamenteuse: RAS
 - Dose insuffisante
 - Pas de dosage des ARV
 - Test génotypique de résistance: -
 - Changement de tt: pas d'alternative
-

Suite de l'histoire

- ❑ Septembre 2006: D4T a été changé par ABC
- ❑ 2006-2008: même tt ARV
3TC+ABC+EFZ (dose adéquate, observance++)
- ❑ Infection ORL et respiratoires récidivantes
- ❑ Février 2008:
CD4: 822/mm³ (24%), CV 18000 copies/ml
- ❑ Novembre 2008:
CD4: 726/mm³ (18%), CV 3900 copies/ml

• GENOTYPE DE RESISTANCE DU VIH1 AUX ANTI-RETROVIRAUX (PCR et séquençage)

• (TRUGENE BAYER)

INHIBITEUR DE LA PROTEASE

Présence des mutations

D30N, A71V, V77I, N88D.

Indinavir	Absence de détection de résistance
Sequinavir/ritonavir	Absence de détection de résistance
Nelfinavir	Résistance
Fosamprenavir/ritonavir	Absence de détection de résistance
Lopinavir/ritonavir	Absence de détection de résistance
Atazanavir/ritonavir	Absence de détection de résistance
Tipranavir/ritonavir	Absence de détection de résistance
Darunavir/ritonavir	Absence de détection de résistance

INHIBITEUR DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

Présence des mutations

M41L, E44D, D67N, K103N, M184V, L210W, T215Y, K219E.

Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques

Zidovudine	Résistance
Lamivudine	Résistance
Emtricitabine	Résistance
Didanosine	Résistance
Stavudine	Résistance
Abacavir	Résistance
→ Tenofovir	Résistance <u>possible</u> ←

inhibiteurs non nucléosidiques

Nevirapine	Résistance
Efavirenz	Résistance
Etravirine	Absence de détection de résistance

Analyse

□ Résistance:

.INTI: AZT, 3TC, D4T, DDI, ABC, TDF +/-

.INNTI: EFZ, NVP

.IP: NFV

□ Molécules disponibles en 2008:

. INTI: AZT, DDI, D4T, 3TC, ABC

. INNTI: Efavirenz

. IP: Indinavir, **Lopinavir/r**

Échec avec multi-résistance

Conduite?

- Faut-il associer ou changer par Lopinavir/r ?

En présence de mutation(s) de résistance sur le génotype actuel

Le choix du nouveau traitement:

- ensemble des tests génotypiques de résistance disponibles (actuel et antérieurs)
 - historique du traitement antirétroviral
 - tolérance et toxicité des différents ARV reçus
 - charge virale plasmatique
 - pas d'arrêt si multi-Rce
 - Jamais de changement par un seul ARV et nombre de lymphocytes CD4.
-

Stratégies tt en échec virologique

Échec virologique et/ou résistance à	Traitements habituellement recommandés
INTI et INNTI	2 INTI (choisis sur génotype) + IP/r (absence d'essais cliniques)
INTI et IP/r	<i>Choix préférentiels</i> 2 INTI (choisis sur génotype) + [ATV/r ou FPV/r ou LPV/r], selon génotype [111, 112] 2 INTI (choisis sur génotype) + INNTI (à condition que les 2 INTI choisis soient « pleinement actifs ») <i>Alternative (surtout au-delà du 2^e échec)</i> 2 INTI (choisis sur génotype) + [LPV/r ou FPV/r] + INNTI (nécessité de dosage pharmacologique)
INTI et INNTI et IP/r	Enfuvirtide + IP/r ± INTI (selon génotypes actuel et antérieurs et historique) <i>Choix IP/r</i> : IP/r actif selon le résultat du génotype de résistance ; surtout TPV/r ou DRV/r si résistance certaine ou possible aux autres IP/r

Échec avec multi-résistance

- Si mutation M184V: maintien de 3TC ou FTC (activité antivirale résiduelle)
- Si multirésistance aux INTI (M184V + ≥ 4 TAM):
maintien d'un ou de plusieurs INTI (3TC, ABC ou TDF et/ou AZT): bénéfique
- Si aucun ou au maximum un médicament est actif:
 - . éviter d'utiliser la seule molécule active restante
 - . Essai thérapeutique
 - . garder le même tt (si $CD4 > 200/mm^3$),
 - . recyclage (si $CD4 < 200/mm^3$)

Notre patiente

Garder le même tt en attendant

- Lopinavir/r + Etravirine
- Lopinavir/r + Etravirine +/-TDF
- Lopinavir/r + Raltegravir
- Lopinavir/r + Enfuvirtide