

**Indication de génotypage/
Quoi de neuf dans la résistance...**

EK. ALIDJINOU

Lille, 8 octobre 2024

Declaration of interests

Honoraria and grants to attend HIV conferences from:

- GILEAD
- ViiV Healthcare
- MSD

RECOMMANDATION

Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux



Mars 2024

5.2.1. Quelles sont les indications des tests de résistance génotypiques ?

38. Il est recommandé de réaliser un test de résistance génotypique sur ARN VIH plasmatique :

- Au diagnostic (ou à l'instauration du traitement en absence de données antérieures) [A];
- En cas d'échec virologique, à réaliser sous pression de sélection. Un génotype réalisé après l'arrêt du traitement, en absence de pression de sélection, et n'ayant pas objectivé de mutations de résistance ne sera pas informatif. [A]

5.2.2. Quelles sont les indications des tests de tropisme ?

39. Les tests de tropisme (détermination de l'utilisation des corécepteurs d'entrée CCR5 et CXCR4)

:

- Ne sont pas recommandés de façon systématique [A];
- Doivent être réalisés au plus près de l'initiation d'un traitement par MVC [A];
- Doivent être réalisés en cas d'échec d'un traitement comprenant du MVC. [A]

Test for Drug Resistance at the Time of ART Initiation

Universal Guideline Recommendations¹⁻³

- **Reverse transcriptase and protease genotyping to guide therapy selection of initial regimen**
 - ART initiation should not be delayed while awaiting genotyping results

Summary of Select Recommendations on Drug Resistance Testing

DHHS¹	<ul style="list-style-type: none"> • INSTI genotyping in cases of suspicion of transmitted INSTI resistance or in PWH who previously received Q2M IM CAB for PrEP • When initiating ART before genotyping results are available, use a regimen with high barrier to resistance <ul style="list-style-type: none"> – In people with no history of Q2M IM CAB for PrEP, use select INSTI + 2 NRTI – The regimen can be modified once genotyping results are reported 	<p>Click here to explore DHHS guidelines</p>
IAS-USA²	<ul style="list-style-type: none"> • INSTI genotyping in cases of suspicion of transmitted INSTI resistance or in PWH who previously received Q2M IM CAB for PrEP • When initiating ART before genotyping results are available in people who acquired HIV while taking PrEP: <ul style="list-style-type: none"> – TAF or TDF plus FTC for PrEP: use a 3-drug regimen, preferably DTG or BIC + TXF/XTC – Q2M IM CAB for PrEP: use a boosted PI regimen containing DRV and TXF/XTC 	<p>Click here to explore IAS-USA guidelines</p>
EACS³	<ul style="list-style-type: none"> • When initiating ART before genotyping results are available, use a regimen with high barrier to resistance <ul style="list-style-type: none"> – Use DTG or BIC (or a PI/b) + TXF/XTC 	<p>Click here to explore EACS guidelines</p>

Summary may not reflect the exact language used in the guidelines. Please refer to the full guideline recommendations via the links provided on the slide

TXF/XTC, TAF/FTC or TDF/(FTC or 3TC)

1. DHHS. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf> (accessed Jan. 10, 2024); 2. Gandhi RT, et al. JAMA 2023;329:63-84;

3. EACS. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> (accessed Jan. 10, 2024)

Type 1 Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Incidence, Adherence, and Drug Resistance in Individuals Taking Daily Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate for HIV-1 Pre-exposure Prophylaxis: Pooled Analysis From 72 Global Studies

Landovitz et al, CID 2024

... in the rare but most extreme case of TXF/XTC-induced resistance associated with K65R and M184V mutations, TXF/XTC plus dolutegravir or bictegravir would still be expected to be active... (IAS)

Table 2. Resistance Data in Individuals Who Were Diagnosed With HIV-1 Infection after Initiation of F/TDF for PrEP in 72 Post-Approval Studies in 28 Countries, 2011–2021

	n With Resistance Data	n (%) With K65R and/or M184IV	n (%) With Other Mutations ^a	n (%) With No Mutations
All	78	22 (28)	17 (22)	47 (60)
Days between PrEP initiation and HIV-1 diagnosis				
0 to 30 ^b	13	6 (46)	3 (23)	6 (36)
31 to 60	7	3 (43)	2 (29)	2 (29)
61 to 180	20	8 (40)	4 (20)	11 (55)
>180	38	5 (13)	8 (21)	28 (74)
Days between PrEP stop and HIV-1 diagnosis				
<14	71	21 (30)	16 (22)	41 (58)
≥14	7	1 (14)	1 (14)	6 (86)
TFV-DP concentration in DBS (fmol/punch)				
No DBS sample	33	13 (39)	7 (21)	15 (45)
<350 (<2 doses/wk)	38	5 (13)	8 (21)	29 (76)
350 to <700 (2–3 doses/wk)	2	0 (0)	0 (0)	2 (100)
700 to <1250 (4–6 doses/wk)	4	4 (100)	2 (50)	0 (0)
≥1250 (≥7 doses/wk)	1	0 (0)	0 (0)	1 ^c (100)

5.2.3. Quelles sont les indications des tests de résistance génotypiques dans l'ADN VIH-1 ?

40. Il est proposé de réaliser un test de résistance génotypique dans l'ADN VIH-1 cellulaire avant un changement de traitement ARV et/ou un allègement thérapeutique si les deux conditions suivantes sont réunies :

- Charge virale VIH-1 plasmatique indétectable ou faible avec impossibilité d'obtenir un génotype sur ARN [A];
- Absence de génotype sur l'ARN VIH dans l'histoire du patient ou génotypes incomplets (par exemple, absence de données sur le gène de l'intégrase, notion de réplication depuis le dernier génotype ARN) ou génotypes antérieurs non réinterprétables avec l'algorithme le plus récent. [A]

Take home messages Drug Resistance Testing

DHHS Guidelines on Resistance Testing (March 2023) and EACS guidelines (October 2023)

- Proviral DNA genotyping may be useful in persons with multiple virological failures, unavailable resistance history or low-level viremia at the time of switch. **Results should be taken cautiously as proviral DNA genotype may not detect previous resistance mutations and can also detect clinically irrelevant mutations. Therefore, routine proviral DNA genotyping is currently not recommended**

<https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>

5.2.4. Quelles sont les limites d'interprétation des tests de résistance génotypiques dans l'ADN VIH-1 ?

41. L'interprétation des tests de résistance génotypique dans l'ADN VIH-1 cellulaire doit prendre en compte :

- Leur faible sensibilité donc mauvaise valeur prédictive négative (biais d'échantillonnage, même en NGS si ADN VIH faible). [A]
- La présence fréquente d'hypermutations G vers A (liées à la protéine cellulaire APOBEC3G/3F) pouvant générer certaines mutations connues comme étant associées à la résistance. Les virus porteurs de ces hypermutations peuvent être défectifs et l'interprétation du génotypage doit avoir lieu en RCP. [AE]

5.3. Qu'est ce qu'un génotype cumulé et comment doit-il être effectué ?

42. Un génotype cumulé doit être réalisé en additionnant toutes les mutations présentes sur le dernier test avec celles antérieurement identifiées, avec des séquences réinterprétées selon l'algorithme le plus récent. [A]

5.8. Comment doivent être prises en compte les mutations de résistance retrouvées sur des génotypages antérieurs mais non retrouvées sur le génotypage ARN ou ADN VIH-1 actuel ?

49. En présence de mutations de résistance retrouvées sur des génotypages antérieurs, mais non retrouvées sur le génotypage actuel, il est recommandé de discuter systématiquement de ces situations en RCP. L'interprétation dépend des mutations (avec la nécessité d'être plus prudent en cas de barrière génétique faible), de la date du génotype antérieur, de l'histoire clinique et thérapeutique du patient. [AE]

50. Les génotypes antérieurs doivent être systématiquement réinterprétés avec l'algorithme le plus récent. [AE]

51. Les génotypes sur ARN VIH en cas d'échec doivent être réalisés sous pression de sélection. [A]

52. Le manque de sensibilité des génotypes sur ADN VIH doit être pris en compte. [AE]

5.6. En présence d'une mutation M184V/I, dans quel cas la lamivudine/emtricitabine peut-elle être envisagée dans une trithérapie ?

- 45.** Une trithérapie incluant 3TC/FTC peut être envisagée chez un patient dont les génotypes antérieurs montrent la présence de mutation M184V/I, sous réserve que le virus soit sensible aux deux autres molécules antirétrovirales de l'association. Cela ne s'applique qu'aux associations comportant un INI de 2^e génération ou un IP, quelle que soit l'ancienneté de la mutation. [C]
- 46.** L'intérêt virologique de maintenir 3TC/FTC malgré la présence de mutation M184V/I a été démontré dans des essais cliniques en association avec des IP. [A]

Switching to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) From Dolutegravir (DTG)+F/TAF or DTG+F/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in the Presence of Pre-existing NRTI Resistance

Rima K Acosta ¹, Madeleine Willkom, Kristen Andreatta, Hui Liu, Ross Martin, Aiyappa Parvangada, Hal Martin, Sean Collins, Kirsten L White

High efficacy of switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in people with suppressed HIV and preexisting M184V/I

Paul E Sax ¹, Kristen Andreatta ², Jean-Michel Molina ^{3 4 5}, Eric S Daar ⁶, Debbie Hagins ⁷, Rima Acosta ², Michelle L D'Antoni ², Silvia Chang ², Ross Martin ², Hui Liu ², Christiana Blair ², Ian McNicholl ², Joel Gallant ², Sean E Collins ², Hal Martin ², Kirsten L White ²

High efficacy of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in Black adults in the United States, including those with pre-existing HIV resistance and suboptimal adherence

Kristen Andreatta¹ | Michelle L. D'Antoni¹ | Silvia Chang¹ |
Aiyappa Parvangada¹ | Ross Martin¹ | Christiana Blair¹ | Debbie Hagins² |
Princy Kumar³ | Jason T. Hindman¹ | Hal Martin¹ | Christian Callebaut¹

2022 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1

Annemarie M. Wensing, MD, PhD; Vincent Calvez, MD, PhD; Francesca Ceccherini-Silberstein, PhD; Charlotte Charpentier, PharmD, PhD; Huldrych F. Günthard, MD; Roger Paredes, MD, PhD; Robert W. Shafer, MD; Douglas D. Richman, MD

When K65R occurs in combination with the lamivudine/emtricitabine resistance mutation M184V/I, the reduction in tenofovir susceptibility is less than 1.5 fold, a reduction in susceptibility that is less clinically significant.

The presence of M184V appears to delay or prevent emergence of TAMs

5.7. En présence d'une mutation M184V/I, dans quel cas la lamivudine/emtricitabine peut-elle être envisagée dans une bithérapie ?

47. L'utilisation de 3TC/FTC dans le cadre d'une bithérapie ne peut être recommandée en présence d'une mutation M184V/I sur un génotype historique, en l'absence à ce jour d'étude contrôlée ayant inclus un nombre suffisant de patients. [C]

48. L'utilisation de 3TC/FTC peut néanmoins être discutée au cas par cas chez un patient ayant un ARN VIH-1 plasmatique <50 copies/mL en fonction d'une analyse globale des critères suivants en RCP [AE] :

- Barrière génétique du VIH pour la combinaison ;
- Durée du contrôle virologique depuis la dernière détection de la M184V/I (seuil non établi à ce jour) ;
- Détection sur ARN ou ADN VIH ;
- Nature de la mutation : M184V ou M184I ;
- Présence concomitante de codons stop et/ou d'hypermutations ;
- Nadir de lymphocytes T CD4 <200/μL.

Virologic Response to Dolutegravir Plus Lamivudine in People With Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Historical M184V/I: A Systematic Literature Review and Meta-analysis

Madhusudan Kabra¹, Tristan J Barber^{2 3}, Clotilde Allavena⁴, Anne-Geneviève Marcelin⁵, Simona Di Giambenedetto⁶, Juan Pasquau⁷, Nicola Gianotti⁸, Josep M Llibre⁹, David Rial-Crestelo^{10 11}, Rosa De Miguel-Buckley^{11 12}, Gary Blick¹³, Matthew Turner¹⁴, Cale Harrison¹⁴, Tammy Wynne¹⁴, Gustavo Verdier¹⁵, Chris M Parry¹, Bryn Jones¹, Chinyere Okoli¹, Cynthia Donovan¹⁶, Julie Priest¹⁶, Emilio Letang¹⁷

Conclusions: Results suggest that prior M184V/I has minimal impact on virologic suppression after switching to DTG + 3TC and provide reassurance when considering switching regimens in virologically suppressed PWH with incomplete treatment history or limited treatment options.

5.9. Quel bilan virologique doit-il être effectué avant un allègement thérapeutique en trithérapie 4-5 jours/7 ou en bithérapie (per os ou injectable) ?

53. Avant d'envisager un allègement thérapeutique en trithérapie 4-5 jours/7 ou en bithérapie (per os ou injectable), il est recommandé de :

- Analyser l'histoire thérapeutique : antécédents d'échecs virologiques, notamment avec des antirétroviraux pour lesquels le VIH a une faible barrière génétique (INNTI ou INI de 1^{re} génération) [A];
- Réaliser un génotype cumulé avec réinterprétation [A];
- Réaliser un génotype sur ADN VIH en l'absence de génotype disponible sur ARN lors des échecs ou si données incomplètes [AE];
- Avoir une connaissance du sous-type viral [A] ;
- Rechercher une infection évolutive par le VHB (Ag HBs+ et/ou ADN VHB+) ou une trace d'infection par le VHB (Ac anti-HBc+) : sérologie VHB, à contrôler si elle date de plus de 6 mois, sauf si antécédents d'Ac anti-HBs >10 mUI/mL isolés témoignant d'une vaccination efficace. L'interruption d'un traitement actif contre le VHB chez les patients porteurs d'Ac anti-HBc peut conduire à des réactivations virales VHB sévères pouvant avoir des conséquences dramatiques. [A] (cf. 54.)

5.10. Quelles sont les situations virologiques pour lesquelles un allègement thérapeutique n'est pas recommandé, ou doit être discuté en RCP ?

54. Un allègement thérapeutique n'est pas recommandé dans les situations suivantes :

- Réplication (> 50cp contrôlé) (A)/ blips répétés (AE)
 - Antécédent d'encéphalite VIH (B)
 - Durée de suppression virologique (A)
-
- Pour les bithérapies avec INNTI (per os ou injectable), si preuve de résistance actuelle ou antérieure, et/ou si antécédent d'échec virologique, à la classe des INNTI. [AE]
 - Pour les bithérapies avec INI (per os ou injectable), si preuve de résistance actuelle ou antérieure, et/ou si antécédent d'échec virologique, à la classe des INI. [AE]

VHB

6.1. Quelles sont les indications de la détection et de la quantification de l'ADN VIH ?

ADN VIH-1 :

56. Une détection et/ou quantification de l'ADN VIH-1 est indiquée dans les situations suivantes :

- Diagnostic chez les nourrissons nés de mère infectée par le VIH-1 [A];
- Suspicion de primo-infection VIH-1 sous PrEP ou TPE avec ARN VIH-1 négatif [A];
- Sérologie ELISA positive confirmée par Western blot avec ARN VIH-1 négatif [A];
- Difficultés diagnostiques en cas de Western blot VIH-1 atypique [A];
- Non recommandé de façon systématique avant un allègement thérapeutique. [AE]

7.1.1. Quelles sont les indications de réalisation d'une analyse virologique dans le Liquide Cérébro Spinal ?

58. Devant un tableau clinique et/ou radiologique suspect d'encéphalite ou de myélite à VIH, il est recommandé de réaliser :

- Une quantification d'ARN VIH dans le LCS, et en parallèle dans le plasma, pour comparer les niveaux de réplication dans les deux compartiments. [A]
- En cas de charge virale positive dans le LCS, réaliser un génotype de résistance dans le LCS, et une détermination du tropisme si l'utilisation d'un antagoniste de CCR5 est envisagée. [A]



Merci pour votre attention
