

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

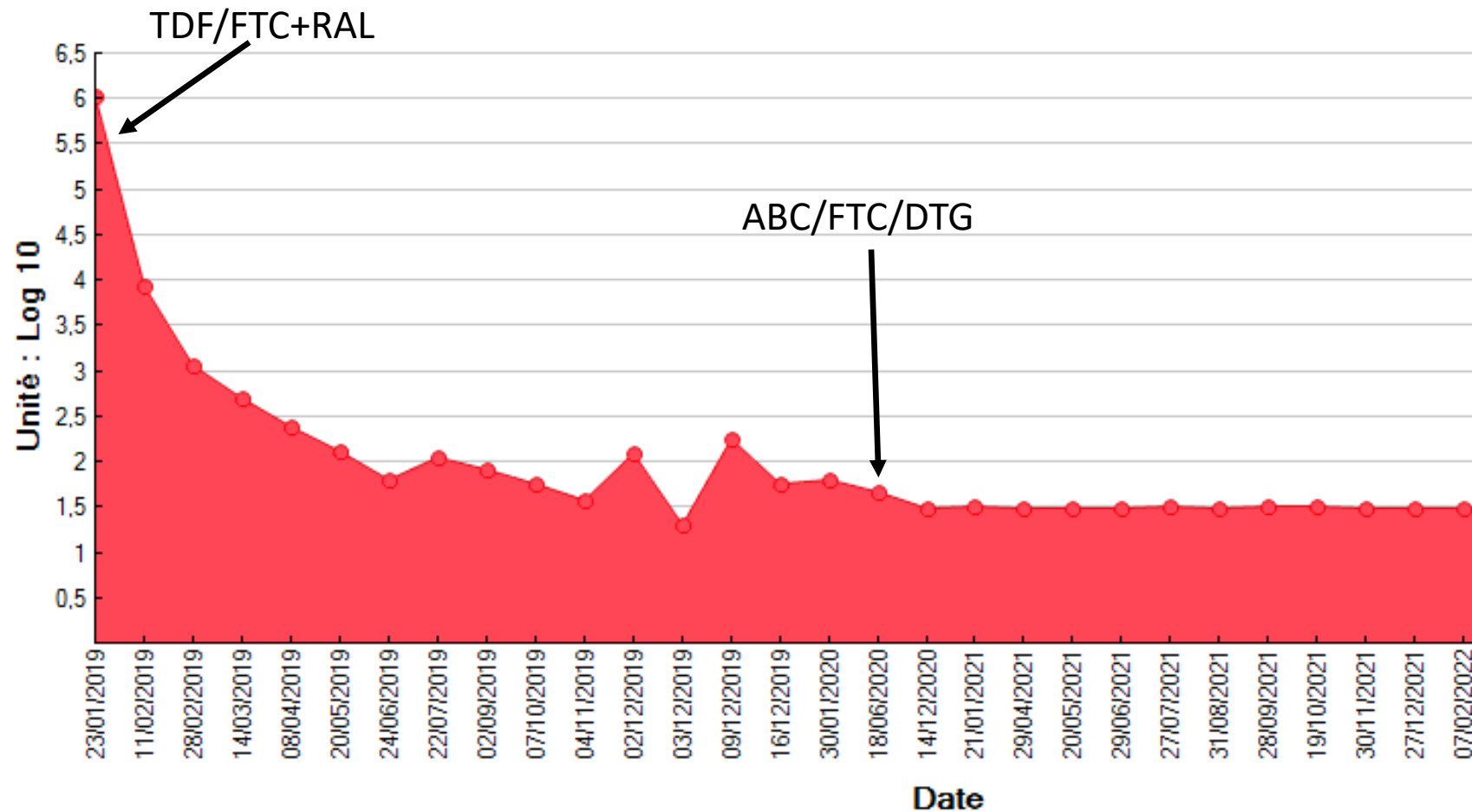
Session interactive « cas cliniques »

Mojgan HESSAMFAR (Bordeaux), Matthieu GREGOIRE (Nantes)

Madame C, 26 ans

- VIH 1 non B non typable (dépistage en janvier 2019)
- Zenith CV: 1050000 cps/mL
- NADIR CD4: 77/mm
- Février 2022 : Demande de TTT injectable
 - Poids 66 kg
 - CV indétectable depuis 2 ans
 - CD4: 617 mm³
 - Derniers génotypes vierges
 - Absence de co-médications
- Observance correcte mais difficilement évaluable
- Contexte de PTH (avec anticoagulation) à venir sans précision de date

Madame C, 26 ans



Quelle attitude adopter?

1. CAB-RPV avec phase de lead-in orale
2. CAB-RPV sans phase de lead-in
3. Temporiser en attendant la PTH



Madame C, 26 ans

- Choix d'initier CAB-RPV moyennant une phase de lead-in orale
- Début le 14 mars pour 28 jours

Quelle attitude en termes de Suivi Thérapeutique Pharmacologique?

1. Pas de facteur de risque donc pas de STP
2. STP systématique car nouveaux médicaments



Madame C, 26 ans

ANRS | Maladies infectieuses émergentes



Version du 11/05/2022

Recommandations pour le Suivi Thérapeutique Pharmacologique de CABOTEGRAVIR et RILPIVIRINE lors de l'administration injectable à longue durée d'action de l'association Vocabria®/Rekambys® tous les 2 mois chez les patients infectés par le VIH

Validé par le Groupe Pharmacologie et Résistance - AC43 de l'ANRS – MIE

2. Indications du STP et modalités

Le prélèvement est réalisé sur tube héparinate de lithium sans gel ou EDTA (compatible avec les échantillons prélevés pour la réalisation des charges virales VIH-1), comme recommandé pour le dosage des antirétroviraux :

- **A la fin de la phase orale de *lead-in* (S4-VO)**, en période résiduelle (T>20h) si schéma avec phase de *lead-in* orale.
- **A 1 mois**, soit 4 semaines **après la 1^{ère} injection IM (S4-IM)**, avant la nouvelle administration, quel que soit le schéma avec ou sans phase orale de *lead-in*.
- **A minima**, dans les indications suivantes :
 - en cas **d'oubli** ou **d'injection(s) manquée(s)**, et ce avant la reprise du traitement comme définie dans le résumé des caractéristiques produit (RCP)
 - en cas **de survenue d'effets indésirables**
 - en cas **d'échec virologique** (incluant les virémies résiduelles)
 - en cas de **découverte d'une grossesse sous traitement***
 - en cas **d'interaction médicamenteuse** pouvant altérer significativement l'exposition de cabotégravir et/ou de rilpivirine (**cf. liste ci-dessous)
 - lors du contrôle de la charge virale chez les patients présentant un **IMC \geq 30 kg/m² et/ou un sous-type viral A1/A6.**

Madame C, 26 ans

- Le 14 avril : première injection IM de CAB-RPV
- CV < 50 cps/mL
- Concentrations résiduelles « fin de phase de lead-in »
 - CAB: 2959 ng/mL
 - RPV: 40 ng/mL
- PTH programmée le 2 mai
 - Anticoagulation par Apixaban pour 30 jours à prévoir

Concentrations plasmatiques résiduelles de Cabotégravir et Rilpivirine après administration orale et injectable

Moyenne géométrique [5^{ème} ; 95^{ème} percentiles]†

	S4-VO*	S4-IM**		S48 A l'état d'équilibre	Seuil d'alerte‡
	Fin de période lead-in oral	Avec <i>lead-in</i> oral	Injection Directe	Tous schémas	Tous schémas
Cabotégravir, (ng/mL)	4600 [2800 ; 7500]	1500 [650 ; 2900]	1430 [400 ; 3900]	1600 [800 ; 3000]	< 1120
Rilpivirine (ng/mL)	79.4 [31.8 ; 177]	42.0 [21.8; 78.9]	48.9 [17.7 ; 138]	65.6 [36.9; 113]	< 32

*: fin de la période de « lead-in » soit après la dernière dose orale ; **: 4 semaines après l'injection d'initiation ; †estimations individuelles en post-hoc à partir du modèle pharmacocinétique de population des données poolées des essais de phase 3 Flair/Atlas/Atlas-2M (7,8,10); ‡Valeur correspondant au 1^{er} quartile des Cmin à S8 de l'analyse poolée des essais de phase 3 (3).

Quelle attitude avec les anticoagulants?

1. Programmer les injections IM malgré tout
2. Relayer sur 1 mois par voie orale
3. Changer de traitement anti-rétroviral



CAB-RPV et anticoagulants

→ L'injection IM étant considérée comme un geste à **faible risque hémorragique**, retrouvez des **recommandations** et **conseils** en cas de prescription d'injections IM de psychotropes chez un patient sous anticoagulant :

Quelle précaution est à prendre avant l'injection IM ?

Avant chaque injection, il est indispensable :

→ De (ré)évaluer le rapport bénéfice/risque (validation médicale)

A quel moment réaliser l'injection IM ?

Le pic plasmatique des anticoagulants est atteint en 4h ou moins (*pas de données pour la fluindioné*)
→ **Injection IM a minima 4h après la prise** de l'anticoagulant et idéalement juste avant la prise suivante (correspondant à la concentration plasmatique minimale)

Anticoagulants	Conditions « idéales » pour réaliser l'IM
Anti Vitamines K (AVK)	Mesure de l'INR 24 à 72h avant l'injection IM → INR < 4 : Injection IM dans les 12h avant prochaine prise d'AVK → INR > 4 : reporter IM et informer le prescripteur
Anticoagulants Oraux Directs (AOD)	Injection a minima 4h après la dernière prise et dans les 12h avant prochaine prise d'AOD
Héparines	→ Anticoagulation préventive : Injection a minima 4h après la dernière administration et dans les 12h avant prochaine administration d'héparine → Anticoagulation curative : Avis médical <ul style="list-style-type: none">- 1 injection/j : IM à faire dans les 12h avant prochaine administration d'héparine- 2 injections/j : sauter l'injection d'héparine du matin et injection IM à faire dans les 12h avant injection d'héparine du soir



Vigilance accrue pour certains patients à risque hémorragique élevé :
Antécédents d'évènements hémorragiques, personnes âgées, insuffisants rénaux, interactions médicamenteuses...

Limiter le risque autour de l'injection IM

- **Minimiser**, dans la mesure du possible, l'**agitation** du patient (réassurance, information loyale, climat de confiance, immobilisation ferme du site d'injection)
- Utiliser une **aiguille la plus fine possible** (23 Gauges idéalement), sauf si mention particulière pour chaque AAP et/ou fourniture de l'aiguille
- Réaliser une **compression du site d'injection pendant 2 à 5 min** sans masser ni frotter
- **Surveiller** (rechercher un saignement, gonflement ou hématome local) :
 - Immédiatement **pendant 15 min**
 - **A distance** (7 jours après injection)



Retrouvez les schémas posologiques au verso

Omedit-Pays de la Loire, 2021

Madame C, 26 ans

- Le 19 mai : deuxième injection IM de CAB-RPV
- Compte-tenu de l'anticoagulant: relai *per os* jusqu'à arrêt de l'apixaban
- Bilan immunovirologique
 - CV: 243 cps/mL
 - CD4: 283/mm³
 - Génotype toujours vierge
- Concentrations résiduelles à M1 de la première IM
 - CAB: 1918 ng/mL
 - RPV: 41 ng/mL

Concentrations plasmatiques résiduelles de Cabotégravir et Rilpivirine après administration orale et injectable

Moyenne géométrique [5^{ème} ; 95^{ème} percentiles]†

	S4-VO*	S4-IM**		S48 A l'état d'équilibre	Seuil d'alerte‡
	Fin de période lead-in oral	Avec <i>lead-in</i> oral	Injection Directe	Tous schémas	Tous schémas
Cabotégravir, (ng/mL)	4600 [2800 ; 7500]	1500 [650 ; 2900]	1430 [400 ; 3900]	1600 [800 ; 3000]	< 1120
Rilpivirine (ng/mL)	79.4 [31.8 ; 177]	42.0 [21.8; 78.9]	48.9 [17.7 ; 138]	65.6 [36.9; 113]	< 32

*: fin de la période de « lead-in » soit après la dernière dose orale ; **: 4 semaines après l'injection d'initiation ; †estimations individuelles en post-hoc à partir du modèle pharmacocinétique de population des données poolées des essais de phase 3 Flair/Atlas/Atlas-2M (7,8,10); ‡Valeur correspondant au 1^{er} quartile des Cmin à S8 de l'analyse poolée des essais de phase 3 (3).

Madame C, 26 ans

- 16 juin
 - Reprise de la voie IM envisagée (fin de l'anticoagulation)
 - Bilan virologique
 - CV: 2557 cps/mL
 - Concentrations résiduelles sous CAB-RPV *per os*
 - CAB: 1628 ng/mL
 - RPV: 61 ng/mL

Madame C, 26 ans

- Génotype du 16 juin

3TC => Pas d'évidence de résistance	
ABC => Pas d'évidence de résistance	
FTC => Pas d'évidence de résistance	
TDF => Pas d'évidence de résistance	
ZDV => Pas d'évidence de résistance	
DOR => Pas d'évidence de résistance	E138K
EFV => Résistance	E138K
ETR => Résistance	E138K, V179I
NVP => Résistance possible	E138K
RPV => Résistance	E138K

BIC => Résistance	E138K/E, Q148R
CAB => Résistance	E138K/E, Q148R
DTG BID => Résistance possible	E138K/E, Q148R
DTG QD => Résistance	E138K/E, Q148R
EVG => Résistance	E138K/E, Q148R
RAL => Résistance	Q148R

Débriefing du cas

- Inobservance probable au cours de la phase orale de lead-in
 - Peu de pardonance
- Anticoagulants: évaluer le bénéfice/risque
- Place du STP?

Madame O, 41 ans

- VIH 1 A1 (dépistage en juin 2007)
- Zenith CV: 8700 cps/mL
- NADIR CD4: 481/mm
- ATU de CAB-RPV en juillet 2020
 - Phase de lead-in oral de 1 mois
 - Puis passage à la forme IM

Madame O, 41 ans

- Fin Mai 2021:
 - « Va bien »
 - CV indétectable

- Départ en Russie pour 1 mois

Madame O, 41 ans

- Début août 2021:
 - Ne se présente pas pour son injection IM
 - Rappel: dernière IM le 26 mai

Madame O, 41 ans

- Fin septembre 2021:
 - Réapparaît (bloquée en Russie dans le contexte COVID)
 - Reprise d'un traitement *per os* en attendant la CV (à 4 mois de la dernière IM)

Madame O, 41 ans

- Fin septembre 2021:
 - Réapparaît (bloquée en Russie dans le contexte COVID)
 - Reprise d'un traitement *per os* en attendant la CV (à 4 mois de la dernière IM)

- CV indétectable
- Concentrations plasmatiques
 - CAB: 2877 ng/mL
 - RPV: 77 ng/mL

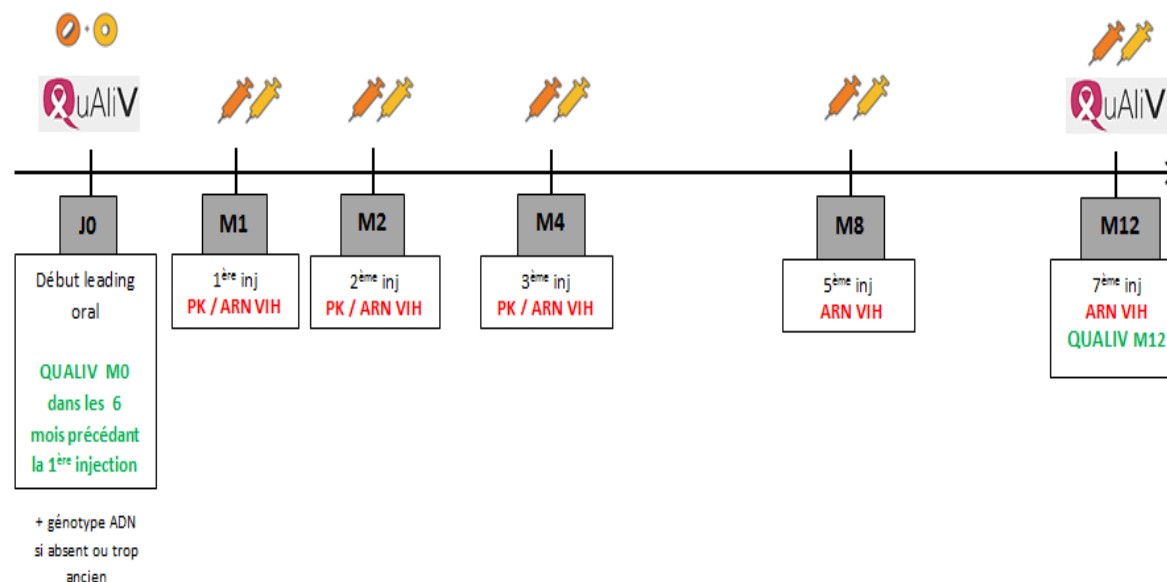
Débriefing du cas

- CV indétectable malgré l'interruption
- Rémanence possible chez certains patients à l'état d'équilibre?
- Poids faible pouvant expliquer la rémanence (autour de 50 kg)

CARLA

*Quelques données de
vraie vie*

Pour rappel



Rilpivirine

A titre indicatif, à l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques résiduelles de rilpivirine sont de l'ordre de 80 +/- 37 ng/ml.

Une concentration résiduelle > 50 ng/ml est recommandée.

Cabotégravir

30 mg de cabotégravir administré une fois par jour par voie orale, les concentrations plasmatiques résiduelles et maximales de cabotégravir sont de l'ordre de 4 900 +/- 1 470 ng/mL et 8 300 +/- 2 158 ng/mL,

600 mg de cabotégravir administré une fois tous les 2 mois par voie intramusculaire, les concentrations plasmatiques résiduelles et maximales de cabotégravir sont de l'ordre de 3 270 +/- 883 ng/mL et 4 400 +/- 1 364 ng/mL,

	Précédant ARVs	Sous-type géno	IMC	Données bio fin per os			Délai dernière prise	Date 1ère IM	Données bio après 1ère IM			Date 2ème IM	Données bio après 2ème IM			Date 3ème IM	CV à M8
Patient 1	FTC / RPV / TAF	B	25,4	CV : ind	RPV = 47ng/mL	CAB = 5277ng/mL	26h30	23/02/2022	CV : ind	RPV = 37ng/mL	CAB = 1939 ng/mL	23/03/2022	CV : non fait	RPV = non fait	CAB = non fait	en ville	ind
Patient 2	DTG / 3TC	B	26,6	CV : ind	RPV = 21,2ng/mL	CAB = 5879ng/mL	26H00	28/02/2022	CV : 34	RPV = 40ng/mL	CAB = 8732 ng/mL	28/03/2022	CV : ind	RPV = <35 ng/mL	CAB = 2976 ng/mL	23/05/2022	ind
Patient 3	DTG / ABC / 3TC	B	18,8	CV : ind	RPV = <35ng/mL	CAB = <10 ng/mL	ND	23/03/2022	CV : <20	RPV = 54 ng/mL	CAB = 9410 ng/ml	20/04/2022	Stop, le patient n'avait pas fait son IM 3 mois après la dernière				
Patient 4	FTC/TAF / EVG/c	CRF11_cpx	26,1	CV : <20	RPV = <35ng/mL	CAB = non fait	22h00	14/04/2022	CV : ind	RPV = <35ng/mL	CAB = 1848 ng/ml	12/05/2022	CV : ind	RPV = 25 ng/mL	CAB = 1154 ng/mL	07/07/2022	ind
Patient 5	BIC / FTC / TAF	B	19,3	CV : ind	RPV = 36 ng/mL	CAB = non fait	27h10	12/04/2022	CV : ind	RPV = 66 ng/mL	CAB = 4445 ng/ml	10/05/2022	CV : ind	RPV = 47 ng/mL	CAB = 786 ng/mL	05/07/2022	-
Patient 6	DTG / RPV	B	24	CV : ind	RPV = 21 ng/mL	CAB = 218 ng/ml	29h00	22/07/2022	CV : ind	RPV = 31 ng/mL	CAB = 641 ng/ml	19/08/2022	CV : ind	RPV = 62 ng/mL	CAB = 1660 ng/mL	14/10/2022	-
Patient 7	FTC / TDF / EVG/c	B	32,9	CV : <20	RPV = <35ng/mL	CAB = 1591 ng/mL	5h35	31/05/2022	CV : ind	RPV = 33 ng/mL	CAB = 1342 ng/mL	28/06/2022	CV : ind	RPV = non fait	CAB = non fait	23/08/2022	-
Patient 8	BIC / FTC / TAF	F2	19,4	CV : ind	RPV = 25 ng/mL	CAB = 2541 ng/mL	26h15	16/06/2022	CV : ind	RPV = 34 ng/ml	CAB = 1509 ng/ml	18/07/2022	CV : <20	RPV = 28 ng/mL	CAB = 495 ng/mL	14/09/2022	-
Patient 9	3TC / TDF / DOR	B	24,6	CV : ind	RPV = 40 ng/mL	CAB = 4788 ng/ml	22h30	13/07/2022	CV : ind	RPV = 47 ng/ml	CAB = 881 ng/mL	11/08/2022	CV : ind	RPV = 35 ng/mL	CAB = 1781 ng/mL	29/09/2022	-
Patient 10	FTC/TAF / EVG/c	CRF02_AG	27	CV : 25	RPV = <20 ng/mL	CAB = 2135 ng/mL	17h50	18/10/2022	CV : ind	RPV = En cours	CAB = En cours	17/11/2022	-	-	-	-	-
Patient 11	BIC / FTC / TAF	B	20,8	CV : ind	RPV = 67 ng/mL	CAB = 2686 ng/mL	26h30	18/10/2022	CV : 32	RPV = 29 ng/mL	CAB = En cours	16/11/2022	-	-	-	-	-

Seuil d'alerte dosages

Après le per os :

RPV : 50 ng/mL
CAB : 3430 ng/mL

Après l'IM :

RPV : 32 ng/mL
CAB : 1120 ng/mL

29 NOVEMBRE 2022

Léger nodule à la fesse CAB

Recontrôlé 1 mois + tard -> ind

	Précédant ARVs	Sous-type géno	IMC	Données bio fin per os			Délai dernière prise	Date 1ère IM	Données bio après 1ère IM			Date 2ème IM	Données bio après 2ème IM			Date 3ème IM	CV à M8
Patient 12	FTC/TAF / EVG/c	B	28,4	CV : 38	RPV = 72 ng/ml	CAB = 7989 ng/ml	22h45	10/05/2022	CV : <20	RPV = <35ng/mL	CAB = 2168 ng/mL	07/06/2022	CV : <20	RPV = 38 ng/ml	CAB = 5599 ng/mL	01/08/2022	52
Patient 13	3TC / TDF / DOR	CRF02_AG	31,6	CV : ind	RPV = non fait	CAB = non fait	-	27/04/2022	CV : ind	RPV = <35 ng/ml	CAB = 1602 ng/mL	25/05/2022	CV : ind	RPV = 40 ng/ml	CAB = 753 ng/mL	25/07/2022	ind
Patient 14	3TC / TDF / DOR	B	27,3	CV : ind	RPV = 54 ng/mL	CAB = 16141 ng/mL	22h50	29/04/2022	CV : ind	RPV = <35 ng/ml	CAB = 4915 ng/mL	25/05/2022	CV : ind	RPV = 29 ng/mL	CAB = 1065 ng/mL	22/07/2022	ind
Patient 15	BIC / FTC / TAF	D	28,9	CV : 36	RPV = 89 ng/ml	CAB = 11289 ng/mL	25h30	24/05/2022	CV : 24	RPV = 31 ng/mL	CAB = 761 ng/mL	21/06/2022	CV : 43	RPV = 37 ng/ml	CAB = 4860 ng/mL	16/08/2022	-
Patient 16	DTG / 3TC	CRF60_BC	24	CV : 29	RPV = 92 ng/ml	CAB = 13347 ng/mL	21h40	16/05/2022	CV : 30	RPV = 23 ng/mL	CAB = 3488 ng/mL	13/06/2022	CV : 44	RPV = 26 ng/mL	CAB = 407 ng/mL	08/08/2022	-
Patient 17	DTG / RPV	B	24,6	CV : ind	RPV = 81 ng/mL	CAB = 4233 ng/mL	26h55	24/06/2022	CV : ind	RPV = 20 ng/mL	CAB = 331 ng/mL	22/07/2022	CV : <20	RPV = 65 ng/mL	CAB = 1475 ng/mL	16/09/2022	-
Patient 18	DTG / 3TC	A (sans précision)	24,5	CV : ind	RPV = 104 ng/mL	CAB = 17981 ng/mL	34h30	31/05/2022	CV : ind	RPV = <20 ng/mL	CAB = 475 ng/mL	28/06/2022	CV : ind	RPV = 25 ng/mL	CAB = 3796 ng/mL	30/08/2022	-
Patient 19	DTG / 3TC	B	25,8	CV : ind	RPV = 211 ng/mL	CAB = 8909 ng/mL	12h30	28/06/2022	CV : ind	RPV = 156 ng/ml	CAB = 929 ng/ml	26/07/2022	CV : 25	RPV = 53 ng/mL	CAB = 2514 ng/mL	27/09/2022	-
Patient 20	DTG / RPV	B	27,2	CV : ind	RPV = 73 ng/ml	CAB = 3930 ng/mL	17h06	03/08/2022	CV : <20	RPV = <20 ng/mL	CAB = 4533 ng/mL	31/08/2022	CV : 82	RPV = 27 ng/mL	CAB = 2378 ng/mL	26/10/2022	-

Seuil d'alerte dosages

Après l'IM :

RPV : 32 ng/mL
CAB : 1120 ng/mL



	Précédant ARVs	Sous-type géno	IMC	Données bio fin per os			Délai dernière prise	Date 1ère IM	Données bio après 1ème IM			Date 2ème IM	Données bio après 2ème IM			Date 3ème IM	CV à M8
				CV :	RPV =	CAB =			CV :	RPV =	CAB =		CV :	RPV =	CAB =		
Patient 21	BIC / FTC / TAF	CRF02_AG	22	CV : ind	RPV = 91 ng/ml	CAB = 10606 ng/mL	13h30	28/07/2022	CV : ind	RPV = 28 ng/mL	CAB = 1561 ng/mL	29/08/2022	CV : ind	RPV = 56 ng/mL	CAB = En cours	27/10/2022	-
Patient 22	BIC / FTC / TAF	CRF02_AG	27,1	CV : ind	RPV = 105 ng/mL	CAB = 5432 ng/mL	11h45	20/09/2022	CV : ind	RPV = 27 ng/mL	CAB = 2862 ng/mL	18/10/2022	-	-	-	-	-
Patient 23	DTG / RPV	B	24,4	CV : ind	RPV = 157ng/mL	CAB = 13561ng/mL	17h15	07/02/2022	CV : ind	RPV = non fait	CAB = 1730 ng/mL	07/03/2022	CV : ind	RPV = <35 ng/mL	CAB = non fait	02/05/2022	-
Patient 24	FTC/TAF / EVG/c	?	22,3	CV : ind	RPV = non fait	CAB = non fait	-	28/04/2022	CV : ind	RPV = 50 ng/ml	CAB = 7932 ng/mL	25/05/2022	CV : ind	RPV = 46 ng/mL	CAB = 812 ng/mL	21/07/2022	-
Patient 25	BIC / FTC / TAF	B	22	CV : 105	RPV = 54 ng/mL	CAB = non fait	24h20	04/05/2022	CV : 50	RPV = 56 ng/mL	CAB = 4699 ng/mL	01/06/2022	CV : 52	RPV = 67 ng/ml	CAB = 1037 ng/mL	27/07/2022	141
Patient 26	DTG / RPV	B	21,5	CV : -	RPV = -	CAB = -	pas de per os	21/07/2022	CV : <20	RPV = 50 ng/mL	CAB = 1796 ng/ml	18/08/2022	CV : <20	RPV = 20 ng/mL	CAB = 980 ng/mL	19/10/2022	-

Seuil d'alerte dosages

Après l'IM :

RPV : 32 ng/mL

CAB : 1120 ng/mL

	Précédant ARVs	Sous-type géno	IMC	Données bio fin per os			Délai dernière prise	Date 1ère IM	Données bio après 1ère IM			Date 2ème IM	Données bio après 2ème IM			Date 3ème IM	CV à M8
				CV :	RPV =	CAB =			CV :	RPV =	CAB =		CV :	RPV =	CAB =		
Patient 27	BIC / FTC / TAF	CRF02_AG	32	CV : <50	RPV = non fait	CAB = non fait	-	23/11/2020	CV : <50	RPV = non fait	CAB = non fait	21/12/2020	Patient protocole CARISEL : présente un nodule FD (RPV) après la 1ère IM -> dosage RPV fait le 26/01 <35 CV = 35				
Patient 28	DTG / RPV	B	28,3	CV : ind	RPV = 137 ng/mL	CAB = 6862 ng/mL	2h50	30/06/2022	CV : ind	RPV = 32 ng/ml	CAB = 2316 ng/mL	29/07/2022	STOP résistance RPV (présente dès le début) CV au 30/09/2022 = ind Patient sous DTG / RPV depuis 2020 !				
Patient 29	FTC / TDF / RPV	CRF02_AG	30,8	CV : 25	RPV = 68 ng/mL	CAB = 3747 ng/mL	12h15	22/09/2022	CV : 122	RPV = 24 ng/mL	CAB = 1272 ng/mL	19/10/2022	Recontrôle le 16/11 -> CV = 39				
Patient 30	FTC/TAF / EVG/c	Recombinant form	26,8	CV : <20	RPV = non fait	CAB = non fait	-	05/04/2022	CV : ind	RPV = 62 ng/ml	CAB = non fait	03/05/2022	CV : <20	RPV = 57 ng/mL	CAB = 1258 ng/mL	28/06/2022	ind

Inj M6 le 24/08 de ce patient faites chez son MT -> 2 injections faites dans la FD avec la même seringue !
Bilan du 01/09 -> CV ind / RPV = 86 ng/mL CAB = 2475 ng/mL

Seuil d'alerte dosages

Après l'IM :

RPV : 32 ng/mL

CAB : 1120 ng/mL