

# Actualités pharmacologiques

Session interactive autour de cas cliniques

Dr Matthieu Grégoire, CHU de Nantes

# Déclaration publique d'intérêt

ADVANZ PHARMA, BASILEA, CORREVIO, GILEAD, JANSSEN,  
MEDIPHARM, MENARINI, MERCK, MSD, PFIZER, SHIONOGI et ViiV  
HEALTHCARE

# Cas clinique de pharmacologie

STP de CARLA



# Monsieur F, 52 ans

- Marié, 3 enfants
- Découverte VIH en 2014 sur adénopathies cervicales
  - AES probable
  - Zenith CV (10185 cps/mL)
  - NADIR CD4 (285/mm<sup>3</sup>)
  - Sous-type B
- Commercial, actif (footing le dimanche, 10 000 pas par jour)
- Demande dès 2014 d'un traitement injectable/*long-acting*

# Monsieur F, 52 ans

Type de prélèvement : Plasma

Type VIH : HIV - 1 , sous type : B

Selon la version N° 23 de l'algorithme ANRS-AC11 (20/09/2013)

## Transcriptase inverse

### Conclusion pour la Transcriptase

3TC => Pas d'évidence de résistance  
ABC => Pas d'évidence de résistance  
D4T => Pas d'évidence de résistance  
DDI => Pas d'évidence de résistance  
FTC => Pas d'évidence de résistance  
TDF => Pas d'évidence de résistance  
ZDV => 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

## Protéase

### Conclusion pour la Protéase

ATV => Pas d'évidence de résistance  
DRV => Pas d'évidence de résistance  
FPV => Pas d'évidence de résistance  
IDV => Pas d'évidence de résistance  
LPV => Pas d'évidence de résistance  
NFV => Pas d'évidence de résistance  
SQV => Pas d'évidence de résistance  
TPV => Pas d'évidence de résistance

## Intégrase

### Conclusion pour l'Intégrase

DTG => Pas d'évidence de résistance  
EVG => Pas d'évidence de résistance  
RAL => Pas d'évidence de résistance

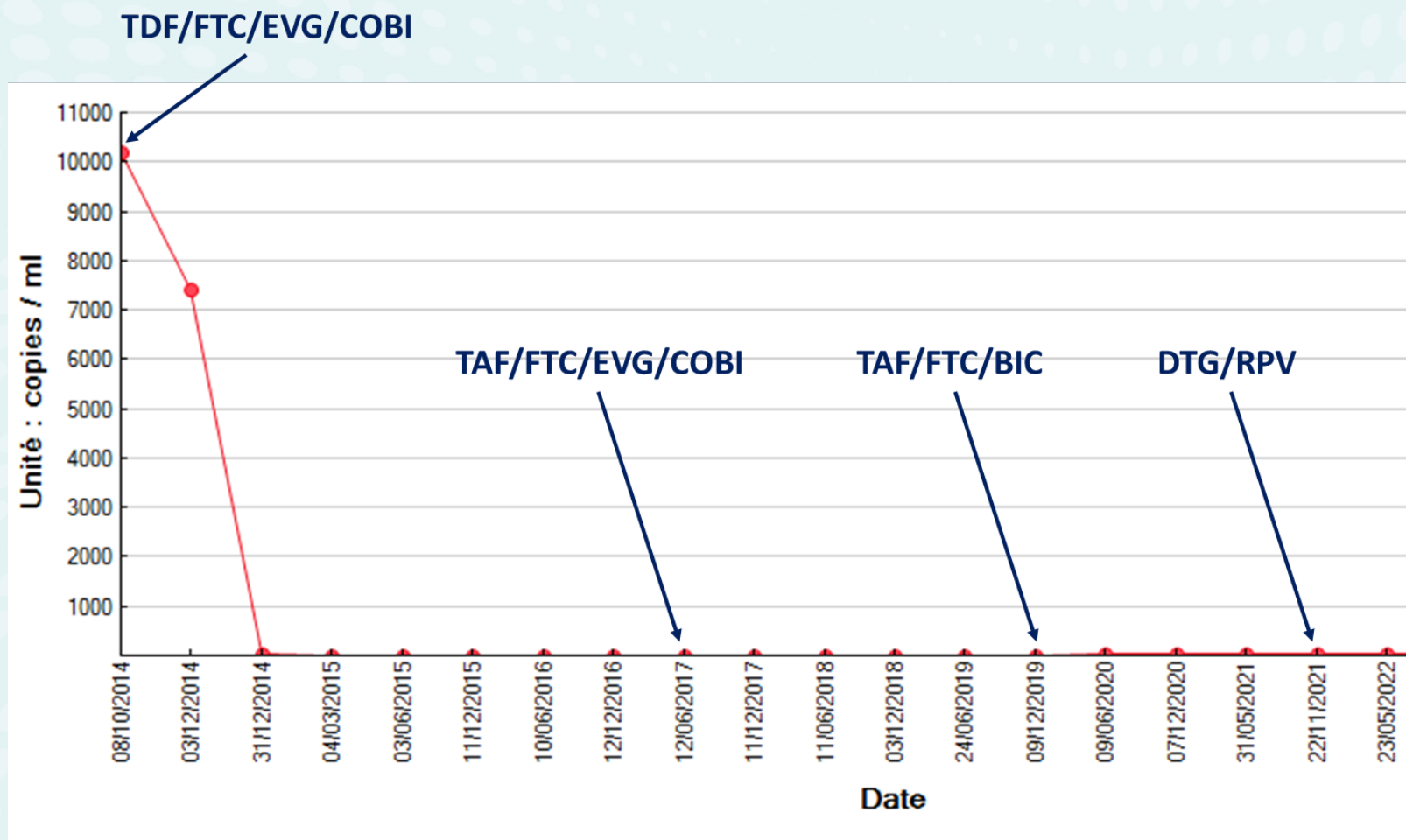
## GP 120

### Conclusion pour la GP 120

Tropisme : CXCR4



# Monsieur F, 52 ans

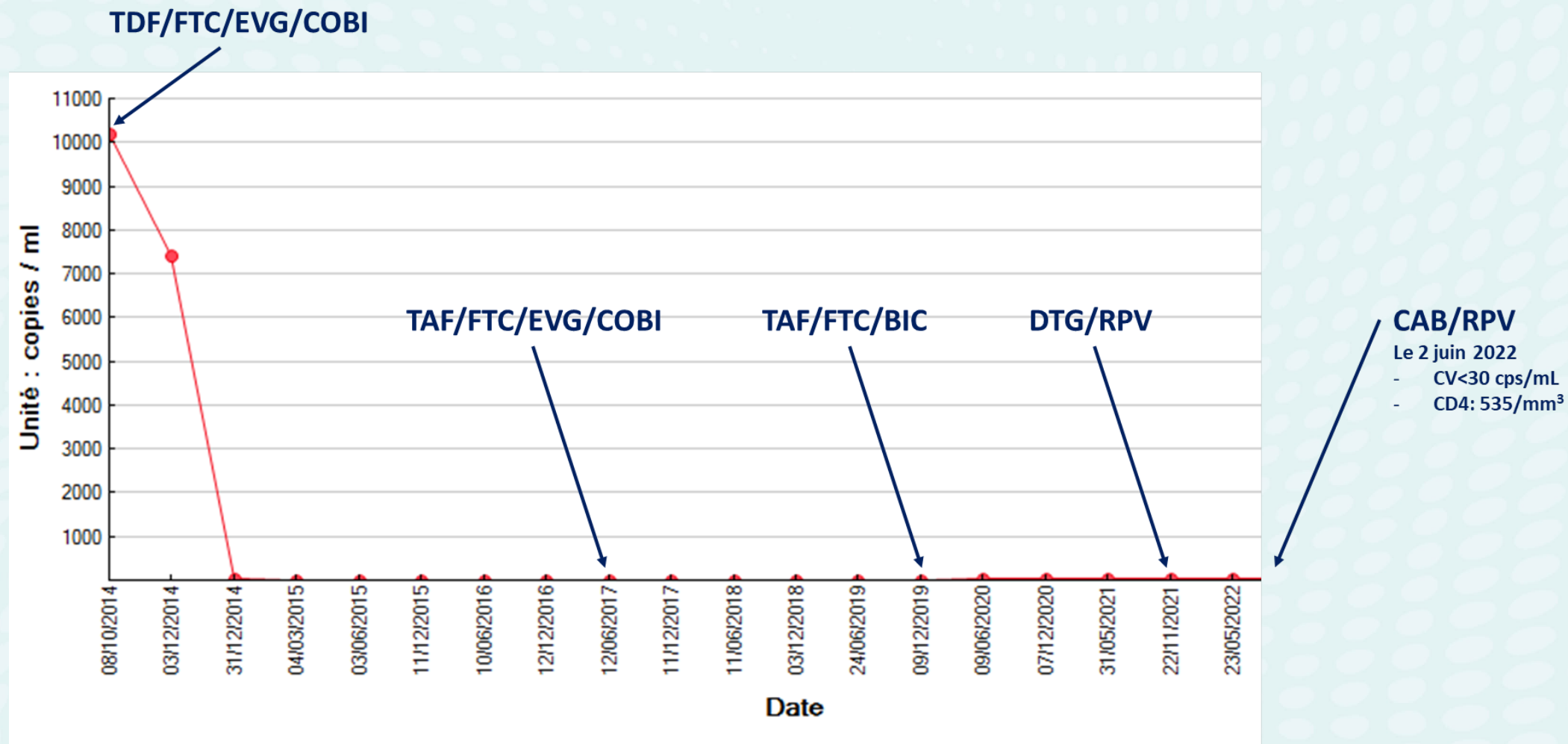


# Monsieur F, 52 ans

- Demande de traitement injectable +++
  - *Raisons professionnelles*
  - *Quelques oublis dans le mois (mais observance globalement bonne)*
  - *Mis sous DTG-RPV « par anticipation, évaluation des effets indésirables »*
- Facteurs de risque identifiés
  - *Sous-types A1/A6 → B*
  - *Mutation archivée sur la RPV → non*
  - *IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup> → 27 Kg/m<sup>2</sup>*
  - *Faible [RPV]<sub>plasma</sub> à M1 de la première injection*

Cutrell et al. AIDS 2021

# Monsieur F, 52 ans





# Monsieur F, 52 ans

- Suivi thérapeutique pharmacologique

- M1

- CAB: 1107 ng/mL
- RPV: 18 ng/mL
- CV < 30 cps/mL

CAB and RPV Cmin after oral administration and IM administration every two months

	W4-peros*	W4-IM**		W48	Alert threshold‡
		4 weeks after the 1st IM injection		At steady-state	
	End of oral lead-in period	With oral lead-in	Direct injection	All regimens	All regimens
Cabotegravir, (ng/mL);	4,600 [2,800 ; 7,500]	1,500 [650 ; 2,900]	1430 [400 ; 3900]	1,600 [800 ; 3,000]	< 1,120
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

\* End of oral lead-in period, i.e after the last oral dose; \*\*: 4 weeks after the 1st IM injection ; † individual post-hoc estimates from the population pharmacokinetic model of pooled data from the Flair/Atlas/Atlas-2M phase 3 trials; ‡ value corresponding to the 1st quartile of Cmin at M1 of the pooled data analysis of the phase 3 trials

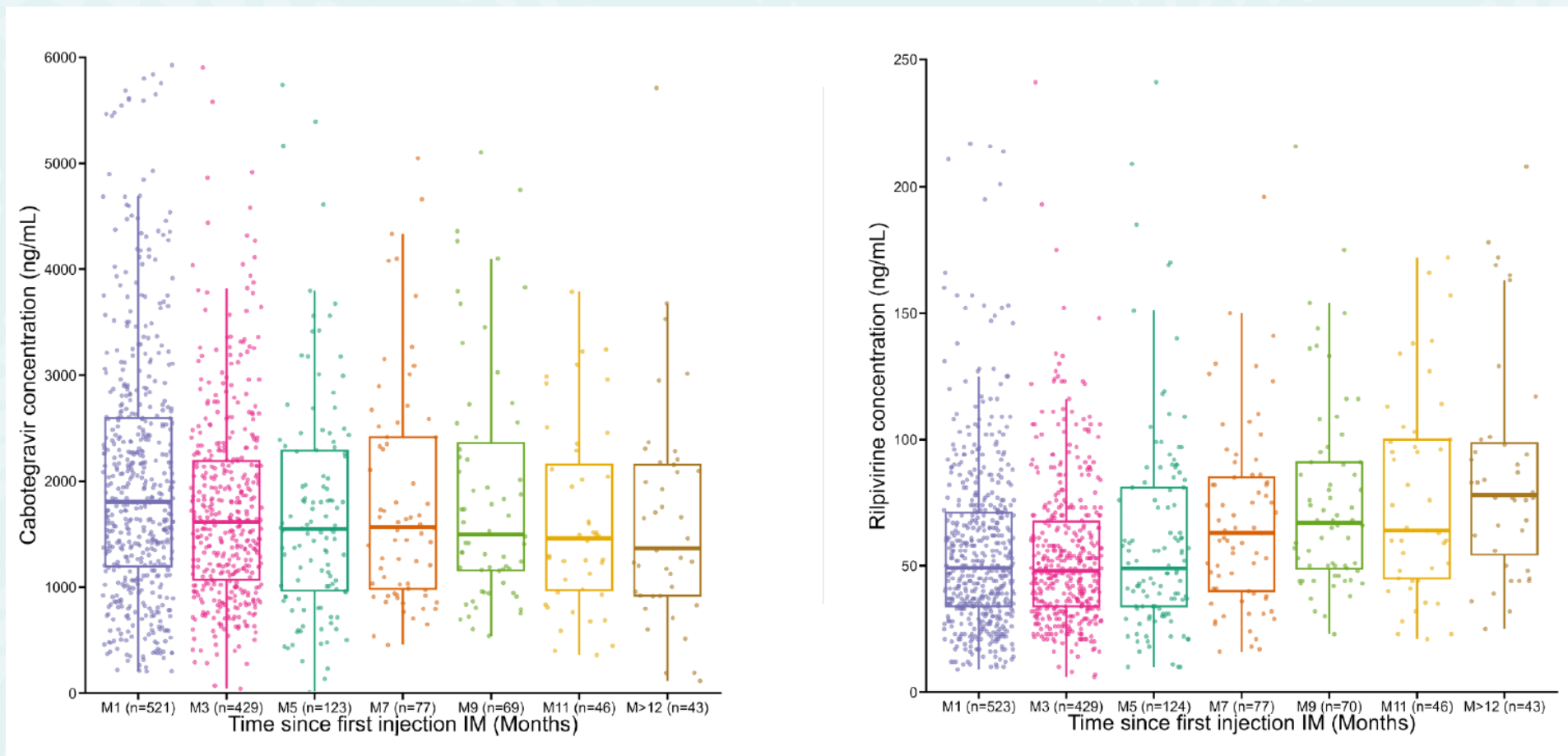
Cutrell et al. AIDS 2021, Recommandations groupe pharmaco ANRS

# Monsieur F, 52 ans

- Suivi thérapeutique pharmacologique



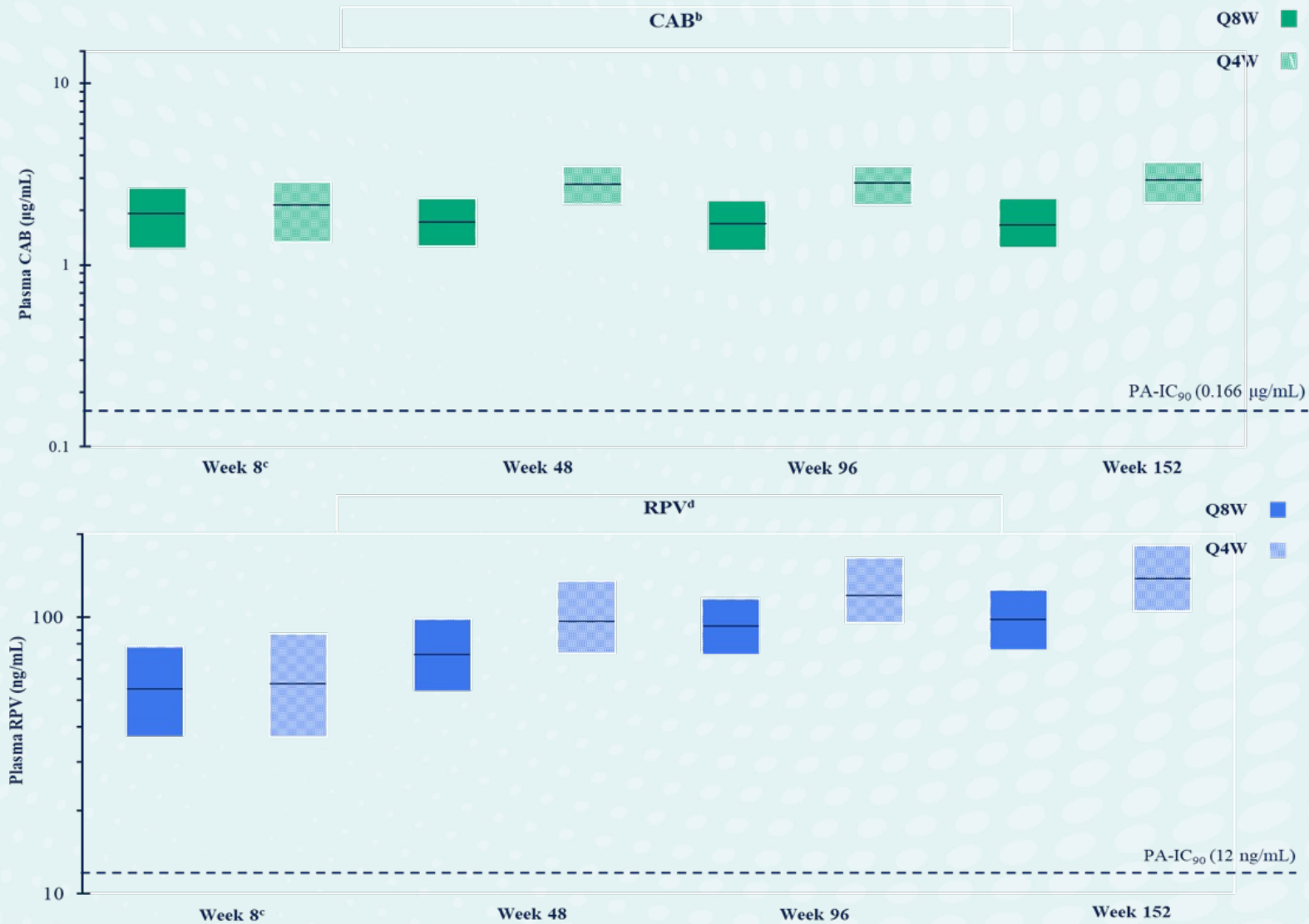
- Données de « vraie vie » sur 616 patients en France



Néant et al. IWCPH 2023



- Données des essais



Overton et al. CID 2023

# Monsieur F, 52 ans

- M13
  - *Pas de décalage d'injection (Mon SuiVIH)*
  - *Peu de douleurs*
  - *CV<30 cps/mL*
- RDV dans 6 mois...

# Actualités pharmacologiques

Session interactive autour de cas cliniques

Mojgan HESSAMFAR – CHU de Bordeaux



# Liens d'intérêts

- Prise en charge congrès : Gilead, MSD, ViiV Healthcare (Overcome)
- Coordinatrice médicale COREVIH Nouvelle Aquitaine
- Membre du groupe d'experts Recommandations VIH (Pr Delobel) :
  - Groupe de travail : Suivi et Comorbidités,
  - Groupe de travail : Epidémiologie, dépistage et prévention non biomédicale

# Cas clinique : Sauver le soldat Bébé!

# Mme NO 31 ans

- Découverte de la séropositivité en 2012 en Côte d'Ivoire (21 ans): dépistage systématique. Mise sous ARV en 2012 (Triomune? CBV-NVP?). Arrivée en France en 2013 mais pas de suivi VIH
- Hospitalisée en 2015 pour pneumopathie (à H. Influenzae): 9 CD4, 15000 CV. Géno : résistance intermédiaire annoncée au DTG (157Q)
- Mises sous TVD-DRV/r
- Parcours chaotique avec inobservance thérapeutique, malgré séances d'ETP et consultations de médecine transculturelle
- **Impossibilité psychologique d'ingérer les médicaments par voie orale**
  - Avis psychiatre :« phobie de la déglutition isolée sans facteur déclenchant retrouvé »
  - Proposition de séance de désensibilisation selon technique de l'EMDR



- VIH1. Recombinant form
- Zénith de CV: 890 000cp en 2018/ Nadir de CD4: 1/mm<sup>3</sup> (0,2%) en 2018

DATE	LIGNES THERAPEUTIQUES	CV MAJORITAIRES	COMMENTAIRES
2012-2015	AZT/3TC + NVP	non contrôlées (4 log)	Arrive en France en 2013 (étudiante d'origine ivoirienne) et à SA en 2015
2015-2017	FTC/TDF + DRV/r	non contrôlées (5 log)	Ne prend pas son traitement, malgré les séances d'ETP. CD4 < 20
2017-2018	FTC/TAF/EVG/c	non contrôlées (5 log)	5 CD4, refus du Bactrim, toujours pas d'IO
2018-2019	FTC/TDF + DRV 800/r	non contrôlées (5 log)	Hospitalisée pour fièvre spécifique et cachexie, hépatite à CMV
2019-2020	3TC/ABC/DTG + DTG	contrôlées (max 65cp)	CD4:131, Condylomatose génitale et anale invalidante
2020	FTC/TDF + DRV 800/r	non contrôlées (4 log)	1 <sup>ère</sup> grossesse, Zenith CD4 : 320 Mauvaise tolérance digestive
2020-2022 (3 <sup>e</sup> Tr de G)	FTC/TDF + DTG BID	non contrôlées (5 log)	Accouchement par césarienne en 2021, pas de TME

# Mme. NO\* 31 ans

	SQI 1338 3	SQI 1586 3	SQI 1630 7	20109188 3303	21103435 6903	21112559 4104
Sample Date	16.10.2015	15.06.2018	08.01.2019	27.10.2020	02.04.2021	14.12.2021
Specimen	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Clade	Recombin...	Recombin...	Recombin...	Recombin...	Recombin...	Recombin...
<b>NRTI</b>	Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)	S	S	S	S	S
	Abacavir (ABC)	S	S	S	S	S
	Islatravir (ISL)	S	S	S	S	S
	Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF)	S	S	S	S	S
	Zidovudine (ZDV)	R	S	S	S	S
<b>NNRTI</b>	Doravirine (DOR)	S	S	S	S	S
	Efavirenz (EFV)	S	S	S	S	S
	Etravirine (ETR)	S	S	S	S	S
	Nevirapine (NVP) *	S	S	S	S	S
	Rilpivirine (RPV)	S	S	S	S	S
<b>PI</b>	Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)	I	I	I	I	I
	Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID)	S	S	S	S	S
	Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD)	S	S	S	S	S
	A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	S	S	S	S	S
<b>INSTI</b>	Bictegravir (BIC)	S	S	S	S	S
	Cabotegravir (CAB)	S	S	S	S	S
	Dolutegravir BID (DTG_BID)	S	S	S	S	S
	Dolutegravir QD (DTG_QD)	S	S	S	S	S
	Elvitegravir (EVG)	R	R	R	R	R
	Raltegravir (RAL)	R	R	R	R	R

T215I/T

V106I

E157Q

DATE	LIGNES THERAPEUTIQUES	CV MAJORITAIRES	COMMENTAIRES
2012-2015	AZT/3TC + NVP	non contrôlées (4 log)	Arrive en Fr en 2013 (étudiante d'origine ivoirienne) et à SA en 2015
2015-2017	FTC/TDF + DRV/r	non contrôlées (5 log)	Ne vient pas aux consultations, mauvaise observance
2017-2018	FTC/TAF/EVG/c	non contrôlées (5 log)	
2018-2019	FTC/TDF + DRV 800/r	non contrôlées (5 log)	
2019-2020	3TC/ABC/DTG + DTG	contrôlées (max 65cp)	
2020	FTC/TDF + DRV 800/r	non contrôlées (4 log)	1 <sup>ère</sup> grossesse Mauvaise tolérance digestive entraînant une mauvaise observance
2020-2022 (3 <sup>e</sup> Tr de G)	FTC/TDF + DTG BID	non contrôlées (5 log)	Accouchement par césarienne en 2021, pas de TME

2022: décision de la mettre sous injectables CAB + RPV pour renforcer observance



DATE	LIGNES THERAPEUTIQUES	CV MAJORITAIRES	COMMENTAIRES
2012-2015	AZT/3TC + NVP	non contrôlées (4 log)	Arrive en Fr en 2013 (étudiante d'origine ivoirienne) et à SA en 2015
2015-2017	FTC/TDF + DRV/r	non contrôlées (5 log)	Ne vient pas aux consultations, mauvaise observance
2017-2018	FTC/TAF/EVG/c	non contrôlées (5 log)	
2018-2019	FTC/TDF + DRV 800/r	non contrôlées (5 log)	
2019-2020	3TC/ABC/DTG + DTG	contrôlées (max 65cp)	
2020	FTC/TDF + DRV 800/r	non contrôlées (4 log)	1 <sup>ère</sup> grossesse Mauvaise tolérance digestive entraînant une mauvaise observance
2020-2022 (3 <sup>e</sup> Tr de G)	FTC/TDF + DTG BID	non contrôlées (5 log)	Accouchement par césarienne en 2021, pas de TME
2022-	RPV + CAB	non contrôlées (4 log)	Lead in oral puis IM

	SQI 1338 3	SQI 1586 3	SQI 1630 7	20109188 3303	21103435 6903	21112559 4104	23102108 1402	Cumul. R
Sample Date	16.10.2015	15.06.2018	08.01.2019	27.10.2020	02.04.2021	14.12.2021	28.02.2023	
Specimen	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	
Clade	Recombin...	Recombin...	Recombin...	Recombin...	Recombin...	Recombin...	Recombin...	
NRTI	Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)	S	S	S	S	S	S	S
	Abacavir (ABC)	S	S	S	S	S	S	S
	Islatravir (ISL)	S	S	S	S	S	S	S
	Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF)	S	S	S	S	S	S	S
	Zidovudine (ZDV)	R	S	S	S	S	S	R
NNRTI	Doravirine (DOR)	S	S	S	S	S	I	I
	Efavirenz (EFV)	S	S	S	S	S	R	R
	Etravirine (ETR)	S	S	S	S	S	R	R
	Nevirapine (NVP) *	S	S	S	S	S	I	I
	Rilpivirine (RPV)	S	S	S	S	S	R	R
PI	Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)	I	I	I	I	I	I	I
	Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID)	S	S	S	S	S	S	S
	Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD)	S	S	S	S	S	S	S
	A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	S	S	S	S	S	S	S
INSTI	Bictegravir (BIC)	S	S	S	S	S	R	R
	Cabotegravir (CAB)	S	S	S	S	S	R	R
	Dolutegravir BID (DTG_BID)	S	S	S	S	S	I	I
	Dolutegravir QD (DTG_QD)	S	S	S	S	S	R	R
	Elvitegravir (EVG)	R	R	R	R	R	R	R
	Raltegravir (RAL)	R	R	R	R	R	R	R

T215I/T

V106I E138K H221Y/H

E157Q E138K Q148K

# Nouvelle grossesse

- Début de grossesse : 08/04/2023
- Terme (41 SA) : 06/01/2024
- Remise sous FTC/TDF + DRV 800/r
- Mauvaise observance : CV à 52 000 cp/mL
- ont été tentés:
  - passage IDE à domicile: n'ouvre pas
  - Appels réguliers des IDE du service: ne décroche pas
  - Consultations médecine transculturelle
  - Consultations psychologue HDJ et psychiatre maternité
- Césarienne programmée le 18/12/2023
  
- **Que fait-on ?**



# Décision RCP + accord CRAT\*

- Mettre sous Lénacapavir po 2cp à J0 (+ SC) et J1 et 1cp à J7+ T20 BID + IBA tous les 15 jours
- Début du LEN le 17/10 (CV à 49 600cp et CD4 à 56/mm<sup>3</sup>) : 29 SA
- 24/10 (T20 + IBA): 542 cp/mL
- **07/11 (J15 IBA): 45 cp/mL**, dosage LEN (S3) : **41,5 µg/L**  
(concentration résiduelle moyenne à l'état d'équilibre =36,2)
- Centre de Référence Agents Tératogènes : Hôpital Armand Trousseau, AP-HP
  - Fin de l'organogénèse (10 SA)
  - LEN : pas de donnée chez la femmes enceinte
  - T20 : 17 grossesses (2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> T) dont 4 dosages du sang du cordon : pas de passage placentaire : enfants normaux
  - IBA : pas de tératogénicité dans les études précliniques

# Et pour le bébé?

- Naissance par césarienne prévue le 18/12/2023 : 38 SA
- Dosage des ARV dans le sang du cordon pour vérifier le passage placentaire
- AZT+3TC+LPV/r
- si intolérance au LPV/r : NVP
- rappel géno maman: AZT R 2013 et NVP RI en 2023


## Patients avec IMC <30, qui après 1 an d'injectables sont sous-dosés :

		Traitements associés	M0 (J 1 <sup>ère</sup> IM)	M1 (J 2 <sup>ème</sup> IM)	M3 (J 3 <sup>ème</sup> IM)	M11 (J 7 <sup>ème</sup> IM)
NJ	IMC = <b>24,2</b> PO = oui Sous-type =	SYMBICORT VENTOLINE	CV = ind	CV = ind	CV = ind	CV = ind
			RPV = 47	RPV = 37	RPV = ND	RPV = 39
			CAB = 5277	CAB = 1939	CAB = ND	<b>CAB = 638</b>
MLA	IMC = <b>22,6</b> PO = oui Sous-type = B	-	CV = ind	CV = ind	CV = ind	CV = ind
			RPV = ND	RPV = 54	RPV = 49	<b>RPV = 24</b>
			CAB = 12395	CAB = 7582	CAB = 2075	<b>CAB = 872</b>
SS	IMC = <b>24,2</b> PO = oui Sous-type = B	-	CV = <20	CV = ind	CV = ind	CV = ind
			RPV = 144	RPV = 54	RPV = 75	RPV = 71
			CAB = 13827	CAB = 3666	CAB = 2185	<b>CAB = 1084</b>
LP	IMC = <b>23,7</b> PO = oui Sous-type = B	-	CV = <20	CV = ind	CV = ind	CV = ind
			RPV = 99	RPV = 54	RPV = 75	RPV = 51
			CAB = 13561	CAB = 3666	CAB = 2185	<b>CAB = 579</b>
PS	IMC = <b>22,8</b> PO = oui Sous-type = CRF60_BC	-	CV = 29	CV = 30	CV = 44	CV = ind
			RPV = 92	<b>RPV = 23</b>	<b>RPV = 26</b>	RPV = 44
			CAB = 13347	CAB = 3488	<b>CAB = 407</b>	<b>CAB = 877</b>




		Traitements associés	M0 (J 1 <sup>ère</sup> IM)	M1 (J 2 <sup>ème</sup> IM)	M3 (J 3 <sup>ème</sup> IM)	M11 (J 7 <sup>ème</sup> IM)
BA	IMC = <b>24,2</b> PO = non Sous-type = B	SOLIAN ABILIFY LYSANXIA	CV = 99000	CV = 32	CV = <50	CV = ind
			RPV = -	RPV = 73	RPV = ND	RPV = 46
			CAB = -	CAB = 5093	CAB = ND	<b>CAB = 465</b>
MB	IMC = <b>25,3</b> PO = oui Sous-type = CRF02_AG	-	CV = 26	CV = ind	CV = ind	CV = ind
			RPV = 62	RPV = 45	RPV = 35	RPV = 53
			CAB = 2576	CAB = 3229	CAB = ND	<b>CAB = 959</b>
JM	IMC = <b>24,8</b> PO = oui Sous-type = B	-	CV = ind	CV = ind	CV = <20	CV = ind
			RPV = 216	RPV = 74	RPV = 52	RPV = 55
			CAB = 6218	CAB = 1373	CAB = 1618	<b>CAB = 867</b>
FD	IMC = <b>24,9</b> PO = oui Sous-type = B	-	CV = ind	CV = <20	CV = ind	CV = ind
			RPV = 194	<b>RPV = 66</b>	<b>RPV = 73</b>	RPV = 111
			CAB = 8395	CAB = 4721	<b>CAB = 1082</b>	<b>CAB = 884</b>
LA	IMC = <b>21,6</b> PO = oui Sous-type = B	SERESTA	CV = ind	CV = 22	CV = <20	CV = ind
			RPV = 58	RPV = 40	<b>RPV = 25</b>	RPV = 47
			CAB = ND	CAB = 2193	<b>CAB = 654</b>	<b>CAB = 363</b>

## Patients avec IMC <20, qui après 1 an d'injectables sont sous-dosés :

		Traitements associés	M0 (J 1 <sup>ère</sup> IM)	M1 (J 2 <sup>ème</sup> IM)	M3 (J 3 <sup>ème</sup> IM)	M11 (J 7 <sup>ème</sup> IM)
RF	IMC = 19,2 PO = oui Sous-type = B	-	CV = <20	CV = <10	CV = <20	CV = 22
			RPV = 95	RPV = ND	RPV = 52	RPV = 44
			CAB = 12769	CAB = 2316	<b>CAB = 302</b>	<b>CAB = 718</b>
HS	IMC = 18,7 PO = oui Sous-type = B	SUBUTEX	CV = 25	CV = ind	CV = 29	<b>CV = 161</b> (recontrôlée ind 7j après les IM)
			RPV = 78	<b>RPV = &lt;20</b>	RPV = 30	RPV = 39
			CAB = 9554	<b>CAB = 620</b>	<b>CAB = 292</b>	<b>CAB = 676</b>
 Décision de rapprocher les injections toutes les 6 semaines						
CM	IMC = 17,5 PO = oui Sous-type = B	-	CV = ind	CV = ind	CV = <20	CV = ind
			RPV = 58	RPV = 59	RPV = 41	RPV = 51
			CAB = 4072	<b>CAB = 996</b>	CAB = 1144	<b>CAB = 1087</b>

## Patients avec IMC >30, qui après 1 an d'injectables ont des dosages corrects

		Traitements associés	M0 (J 1 <sup>ère</sup> IM)	M1 (J 2 <sup>ème</sup> IM)	M3 (J 3 <sup>ème</sup> IM)	M11 (J 7 <sup>ème</sup> IM)
BM	IMC = <b>34</b> PO = oui Sous-type = B	ASPIRINE PROTECT PRASUGREL BISOCE RAMIPRIL ROSUVASTATINE	CV = <20	CV = ind	CV = ind	<b>CV = 177</b>
			RPV = <35	RPV = 33	RPV = NF	RPV = 50
			CAB = 1591	CAB = 1342	CAB = NF	CAB = 1923
 <p>Inj faites à l'hôpital / arrêt de la stratégie par précaution / géno fait, sans résistance / mis sous BIKTARVY</p>						
TS	IMC = <b>35,2</b> PO = oui Sous-type = CRF02_AG	-	CV = ind	CV = ind	CV = ind	<b>M18 CV = ind</b>
			RPV = ND	<b>RPV = &lt;35</b>	RPV = 40	<b>M18 RPV = 145</b>
			CAB = ND	CAB = 1602	<b>CAB = 753</b>	<b>M18 CAB = 1516</b>
MA	IMC = <b>31,6</b> PO = oui Sous-type = CRF02_AG	-	CV = ind	CV = ind	CV = ind	CV = ind
			RPV = 164	RPV = 96	RPV = 28	RPV = 71
			CAB = 8258	CAB = 5126	CAB = 2737	CAB = 2931



		Traitements associés	M0 (J 1 <sup>ère</sup> IM)	M1 (J 2 <sup>ème</sup> IM)	M3 (J 3 <sup>ème</sup> IM)	M11 (J 7 <sup>ème</sup> IM)
CD	IMC = <b>24,1</b> PO = oui Sous-type = CRF02_AG	-	CV = ind	CV = <20	CV = ind	CV = ind
			RPV = 145	RPV = 69	RPV = 88	RPV = 78
			CAB = 17812	CAB = 1165	CAB = 1207	CAB = 5671

- Injections M11 faites le **31/03/2023**
- Départ en voyage pour 6 mois – relai par BIKTARVY à partir du **31/05/2023**
- Retour le **26/09/2023** pour reprendre les injections

Dosages réalisés (6 mois après les dernières IM) :

CV : <20

RPV = 73 ng/mL

CAB = 475 ng/mL