

# Cas Clinique interactif n°1 :

## Un 2<sup>e</sup> exemple de switch : une longue histoire d'ARV

Dr Maxime Hentzien

Service de Médecine Interne, Maladies Infectieuses, Immunologie Clinique  
CHU Reims



# Liens d'intérêt

---

- I received lecture fees and/or travel fees from the following entities in the last three years:
  - ViiV Healthcare, Gilead Science, MSD, Menarini

# Mr PP

---

- Patient VIH+ diagnostiqué en 2005 par voie hétérosexuelle sur encéphalopathie VIH et paralysie spastique avec séquelles motrices (hémiparésie spastique)
- Autres antécédents:
  - Gono, palu
- CD4 883/mm<sup>3</sup> (nadir : 100/mm<sup>3</sup>)
- CV <40 copies/ml
- Mais on n'est pas arrivés là comme ça..!

Date	CD4	C.V.	Evénements thérapeutiques
14/08/2005			DEBUT Bactrim
14/08/2005			DEBUT Combivir + Kalétra
23/08/2005			ARRET Combivir + Kalétra pour Inconnu
23/08/2005			DEBUT Combivir + Crixivan + Norvir
30/09/2005			ARRET Combivir + Crixivan + Norvir pour Toxicité hématologique
30/09/2005			DEBUT Crixivan + Emtriva + Norvir + Videx
10/11/2005	12.1 % : 100.7 / mm3	551 Copies / ml	
15/11/2005			ARRET Crixivan + Emtriva + Norvir + Videx pour Echec clinique
15/11/2005			DEBUT Combivir + Crixivan + Norvir
12/01/2006	158 / mm3		
06/02/2006	41.7 % : 106 / mm3	124 Copies / ml	
25/02/2006			ARRET Bactrim pour Toxicité hématologique
08/03/2006			DEBUT Bactrim
23/03/2006	23 % : 156.4 / mm3	131 Copies / ml	
01/04/2006			ARRET Combivir + Crixivan + Norvir pour Toxicité hématologique
01/04/2006			DEBUT Crixivan + Epivir + Norvir + Viramune
25/04/2006	21 % : 169.8 / mm3	129 Copies / ml	
26/06/2006	15.6 % : 193.3 / mm3		
13/07/2006	16 % : 256.4 / mm3	490 Copies / ml	

18/07/2006			ARRET Crixivan + Epivir + Norvir + Viramune pour Autres motifs thérapeutiques
18/07/2006			DEBUT Crixivan + Epivir + Norvir + Viramune + Ziagen
15/06/2007			ARRET Crixivan + Epivir + Norvir + Viramune + Ziagen pour Inconnu
15/06/2007			DEBUT Crixivan + Kalétra + Ziagen
15/07/2007	225 / mm3	<40 Copies / ml	
13/12/2007	287 / mm3	<40 Copies / ml	
18/12/2007			ARRET Bactrim pour Fin de traitement
18/12/2007			ARRET Zelitrex pour Fin de traitement
18/12/2007			ARRET Crixivan + Kalétra + Ziagen pour Simplification thérapeutique
18/12/2007			DEBUT Kalétra + Kivexa
01/04/2008			ARRET Kalétra + Kivexa pour Autres effets secondaires cliniques
01/04/2008			DEBUT Kalétra + Videx
08/07/2008	475 / mm3	500 Copies / ml	
08/07/2008			ARRET Kalétra + Videx pour Effets secondaires digestifs
08/07/2008			DEBUT Crixivan + Kalétra + Truvada
15/07/2008			ARRET Crixivan + Kalétra + Truvada pour Décision du patient

---

15/07/2008			DEBUT Crixivan + Kalétra
15/08/2008	500 / mm3	81 Copies / ml	
04/09/2008			ARRET Crixivan + Kalétra pour Traitement provisoire
04/09/2008			DEBUT Crixivan + Kalétra + Ziagen
15/12/2008	598 / mm3	500 Copies / ml	
22/04/2009	24.3 % : 512.5 / mm3	120 Copies / ml	
06/05/2009			DEBUT Celsentri + Kivexa + Norvir + Prezista
16/06/2009			ARRET Crixivan + Kalétra + Ziagen pour Echec virologique
16/06/2009			DEBUT Celsentri + Crixivan + Kalétra + Kivexa

Date	CD4	C.V.	Evénements thérapeutiques
15/09/2009	600 / mm3	<40 Copies / ml	
15/01/2010	695 / mm3	168 Copies / ml	
04/02/2010			ARRET Celsentri + Crixivan + Kalétra + Kivexa pour Inconnu
04/02/2010			DEBUT Celsentri + Kivexa + Norvir + Prezista
15/05/2010	675 / mm3	127 Copies / ml	
15/10/2010	629 / mm3	47 Copies / ml	
01/03/2011	30 % : 730.6 / mm3	308 Copies / ml	
11/04/2011			ARRET Celsentri + Kivexa + Norvir + Prezista pour Echec clinique
11/04/2011			ARRET Celsentri + Kivexa + Norvir + Prezista pour Autres motifs thérapeutiques
11/04/2011			DEBUT Celsentri + Crixivan + Isentress + Kivexa + Norvir + Prezista
10/05/2011	25 % : 737.8 / mm3	33 Copies / ml	
21/06/2011		<20 Copies / ml	
14/07/2011			ARRET Celsentri + Crixivan + Isentress + Kivexa + Norvir + Prezista pour Décision du patient
14/07/2011			DEBUT Celsentri + Isentress + Kivexa + Norvir + Prezista
09/08/2011	32 % : 1010.8 / mm3	<20 Copies / ml	
08/11/2011	30 % : 726.3 / mm3	<20 Copies / ml	
01/12/2011			ARRET Celsentri + Isentress + Kivexa + Norvir + Prezista pour Décision du patient

01/12/2011			DEBUT Celsentri + Isentress + Norvir
08/02/2012	27 % : 729.7 / mm3	<20 Copies / ml	
05/06/2012	27 % : 625.5 / mm3	139 Copies / ml	
17/06/2012			ARRET Celsentri + Isentress + Norvir pour Décision du patient
17/06/2012			DEBUT Celsentri + Isentress + Kivexa + Norvir + Prezista
24/07/2012	29 % : 806.3 / mm3	<20 Copies / ml	
31/10/2012	27 % : 923.4 / mm3	<20 copies / ml	
20/02/2013	29 % : 613.9 / mm3	<20 copies / ml	
12/06/2013	28 % : 740.5 / mm3	<20 copies / ml	
15/10/2013	26 % : 768.9 / mm3	<20 copies / ml	
05/02/2014	30 % : 1085.7 / mm3	47 copies / ml	
28/05/2014	27 % : 920.8 / mm3	<20 copies / ml	
21/01/2015	29 % : 1092.5 / mm3	<20 copies / ml	
30/06/2015	26 % : 707.9 / mm3	<20 copies / ml	
18/11/2015	29 % : 924 / mm3	28 copies / ml	
18/11/2015			ARRET Celsentri + Isentress + Kivexa + Norvir + Prezista pour Autres motifs thérapeutiques
18/11/2015			DEBUT Kivexa + Norvir + Prezista + Tivicay
10/12/2015	30.6 % : 918.9 / mm3	<20 copies / ml	
20/01/2016	28.4 % : 937.2 / mm3	<40 copies / ml	
12/05/2016	33 % : 564.9 / mm3	<40 copies / ml	
09/09/2016	30.8 % : 923.2 / mm3	<40 copies / ml	



# Evolution récente

---

18/11/2015				DEBUT Kivexa + Norvir + Prezista + Tivicay
10/12/2015	30.6 %	: 918.9 / mm3	<20 copies / ml	
20/01/2016	28.4 %	: 937.2 / mm3	<40 copies / ml	
12/05/2016	33 %	: 564.9 / mm3	<40 copies / ml	
09/09/2016	30.8 %	: 923.2 / mm3	<40 copies / ml	
08/03/2017			<40 copies / ml	
06/09/2017			<40 copies / ml	
19/02/2018	29.5 %	: 710.3 / mm3	<40 copies / ml	
31/08/2018	29.3 %	: 644.6 / mm3	<40 copies / ml	
15/02/2019	30.6 %	: 883.7 / mm3	<40 copies / ml	

# Au final

---

- Il a reçu
  - **INTI** : AZT, 3TC, FTC, DDI, ABC, TDF
  - **INNTI**: NVP
  - **IP**: LPV, IDV, DRV
  - **INI**: RAL, DTG
  - **MVC**
- Multiples arrêts pour multiples motifs.
- **Echecs virologiques sous toutes les classes sauf INI** (un épisode à 139 copies/ml sous RAL mais après arrêt)
- TTT actuel: ABC/3TC + DRV/r 600/100 bid + DTG bid (+ lipanthyl + uvidose)
  - 7 comprimés, deux prises

Switcher en situation de succès, pourquoi ?

---

# Switcher, pourquoi ?

---

Une fois obtenu le succès virologique ( $CV < 50$  copies/ml), que ce soit après une première ligne de traitement ou un traitement de relais, une modification du traitement antirétroviral peut s'avérer utile ou nécessaire dans des circonstances et avec des objectifs variables.

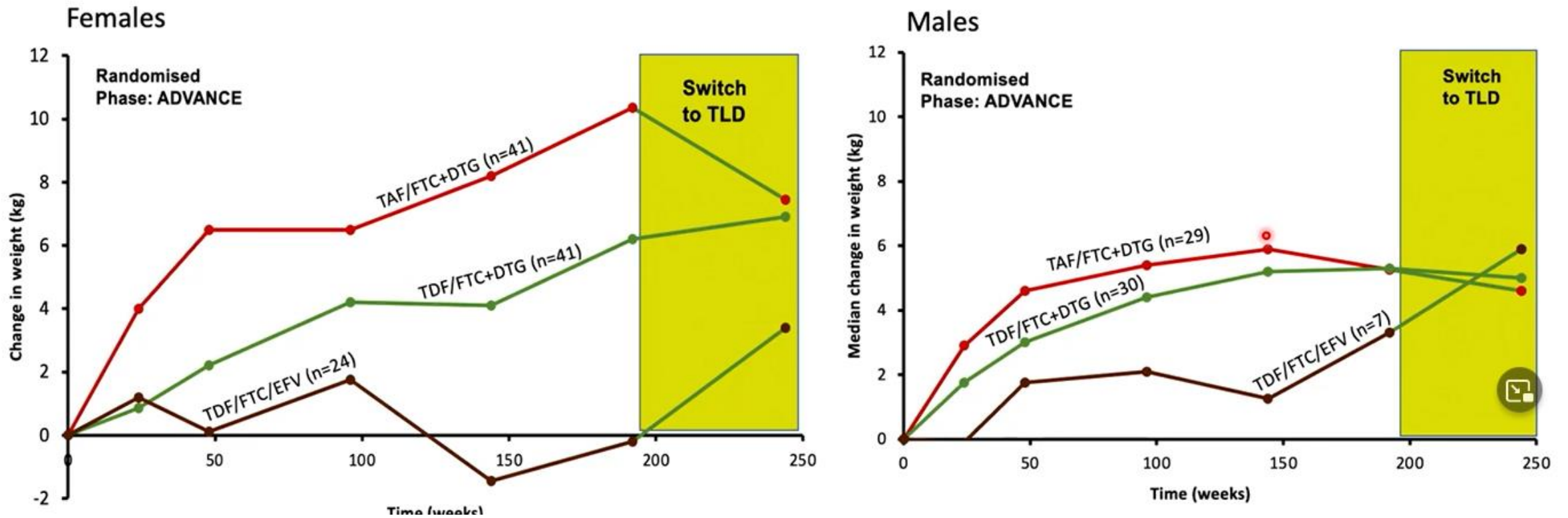
D'une manière générale, il s'agit d'individualiser le traitement pour gagner en tolérance et/ou simplicité d'administration tout en maintenant l'efficacité immunovirologique.

Plus particulièrement, il peut s'agir de :

- améliorer la qualité de vie du patient, par exemple en réduisant le nombre de prises et/ou d'unités de prises,
- corriger ou prévenir des effets indésirables, notamment sur le plan cardiovasculaire et métabolique, rénal, ou osseux,
- corriger ou prévenir des interactions médicamenteuses, notamment à l'occasion de l'introduction d'un nouveau médicament.

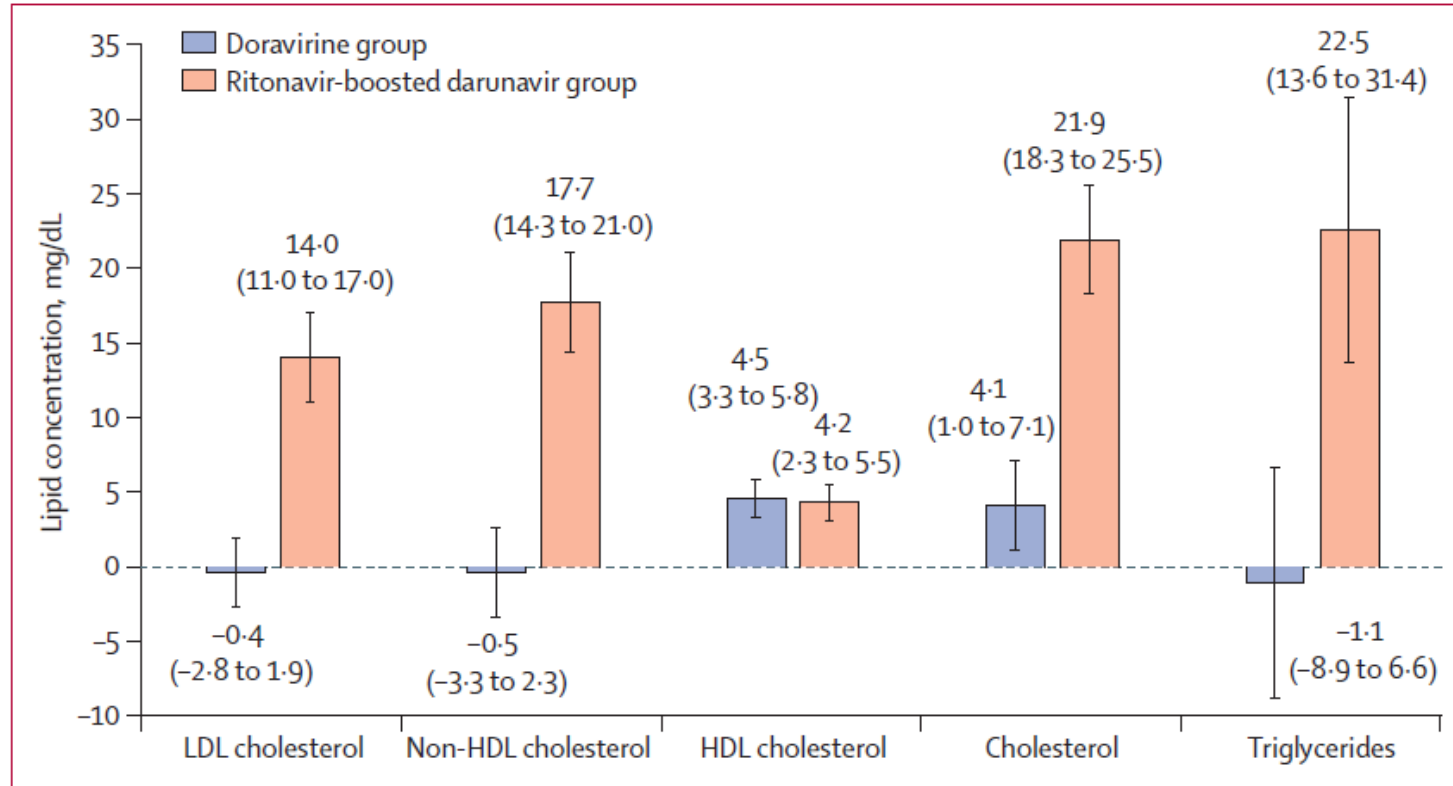
# Pour compenser la prise de poids ?

## Change in weight after switch to TDF/3TC/DTG – Females and Males



- Bosch BE et al. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, abstract 671, 2023.

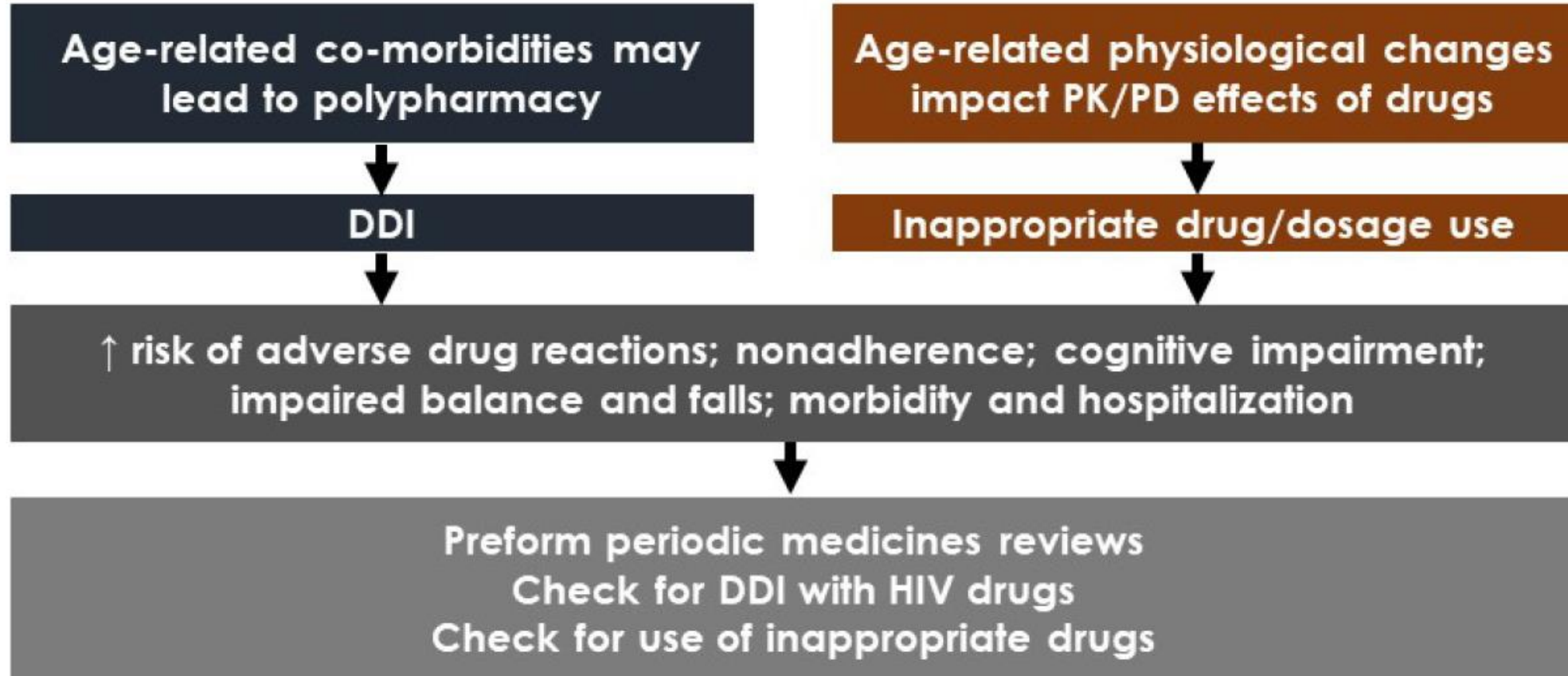
# Lipides



**Figure 4: Mean change from baseline in fasting lipid concentration at week 96**  
Data are mean change, with 95% CI indicated by error bars.

# Prévenir les interactions médicamenteuses

---



# Que feriez-vous avant de switcher ce patient ?

---

A – rien

B – nouveau génotypage sur ADN

C – je regarde son dernier génotype connu

D – dosages médicamenteux

E – évaluation de la durée d'indétectabilité



# Que feriez-vous avant de switcher ce patient ?

---

A – rien

B – nouveau génotypage sur ADN

C – je regarde son dernier génotype connu (tous → génotype cumulé)

D – dosages médicamenteux

E – évaluation de la durée d'indétectabilité

# Génotypes

- Geno sur ADN: pas de nouvelle mutation de R

Ajouter un bilan  Supprimer le bilan Recherche 16/08/2005 Modifier la date

Absence de mutations  
 C.V. trop basse pour une étude de résistance

Type du prélèvement  
Tropisme

Existence de mutations pour les classes :

NRTI	NNRTI	IP	IF	II	IE
		I13V R41K I62V H69K			

Commentaire, interprétation :  
Pas de résistance

---

Ajouter un bilan  Supprimer le bilan Recherche 23/11/2006 Modifier la date

Absence de mutations  
 C.V. trop basse pour une étude de résistance

Type du prélèvement  
Tropisme Non fait

Existence de mutations pour les classes :

NRTI	NNRTI	IP	IF	II	IE
M184V/I	Y181C	I13V K20I M36I I62V H69K			

Commentaire, interprétation :  
NON B  
Résistance = 3TC/FTC + EFV + NVP  
Résistance possible = ETV

---

Ajouter un bilan  Supprimer le bilan Recherche 09/03/2011 Modifier la date

Absence de mutations  
 C.V. trop basse pour une étude de résistance

Type du prélèvement  
Tropisme Non fait

Existence de mutations pour les classes :

NRTI	NNRTI	IP	IF	II	IE
M184V/I	V179I/L/M/T Y181C H221Y	K20I M36I I62V H69K L89I/M/R/T			

Commentaire, interprétation :  
NON B  
Géno dans le LCR :  
- Résistances = TPV+3TC/FTC+EFV  
+NVP+ETV

# Quel(s) switch(s) possible(s)?

---

A – je ne switche pas

B – TAF/FTC/BIC

C – ABC/3TC/DTG

D – 3TC/DTG

E – TDF/3TC/DOR

F – CAB/RPV

G – ABC/3TC + DRVr

# Quel(s) switch(s) possible(s)?

---

A – je ne switche pas

B – TAF/FTC/BIC

C – ABC/3TC/DTG

D – 3TC/DTG (quid de la M184V?)

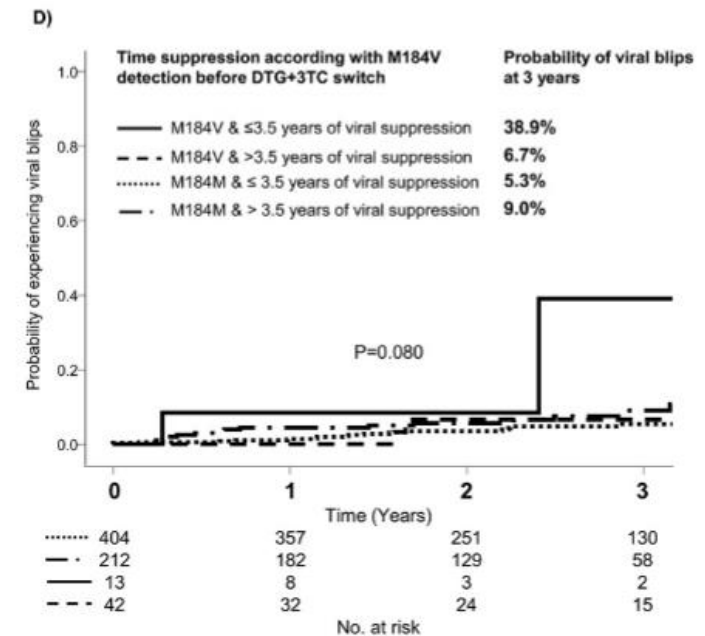
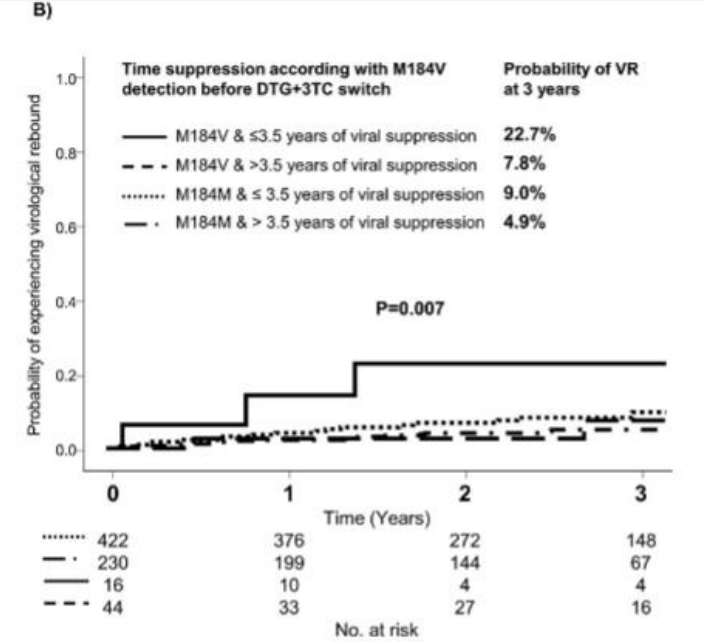
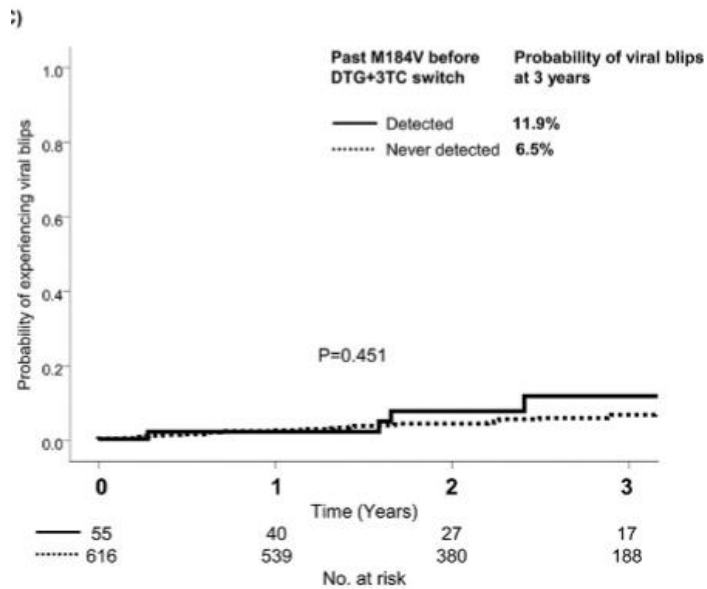
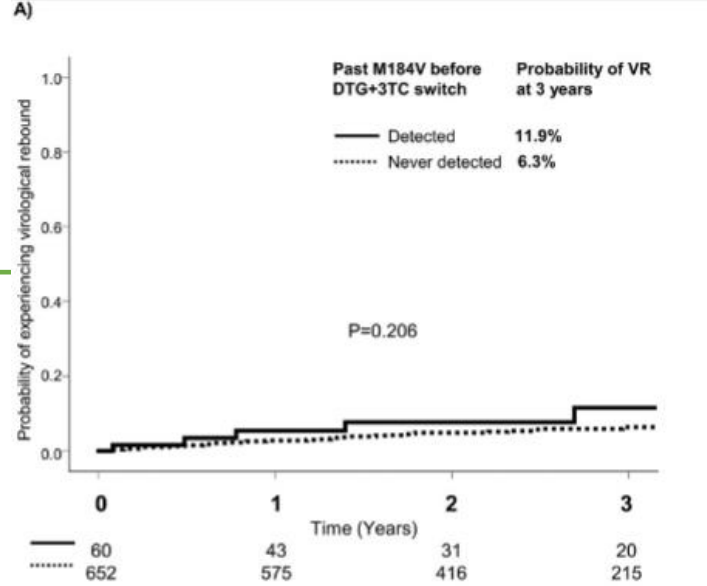
E – TDF/3TC/DOR

F – CAB/RPV

G – ABC/3TC + DRVr (on perd l'intérêt de la simplification, échecs sous DRVr)

# Impact de la M184V

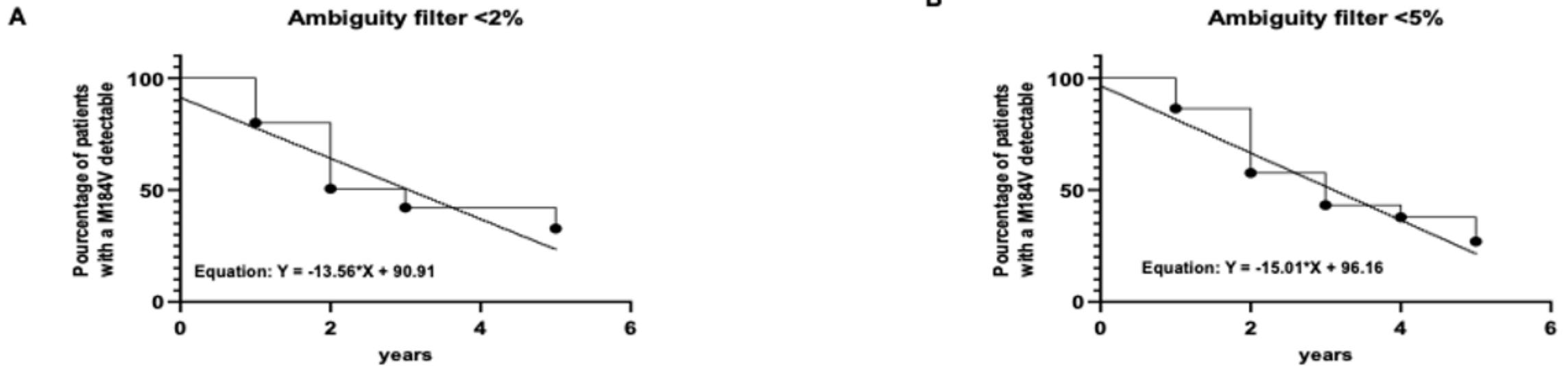
- Données relativement rassurantes même pour DTG/3TC, pourvu que la durée de suppression viro soit longue



- Shafran SD et al. HIV Med 2023
- Santoro MM et al. J Glob Antimicrob Resist 2022
- Micán R et al. AIDS 2022
- Armenia D et al. J Glob Antimicrob Resist 2022
- Sax PE et al. AIDS 2022

# Clairance de la M184V

- Ultra deep sequencing dans l'ADN proviral



**Figure 1. Clearance speed of the M184V mutation over time in HIV infected patients.** Survival curves for the percentage of patients with a M184V detectable over time with an ambiguity filter at < 2% (A) or at <5% (B).

# Evolution

---

20/03/2019			DEBUT Triumeq
15/04/2019	32.4 % : 730.3 / mm3	<40 copies / ml	

Date	CD4	C.V.	Evénements thérapeutiques
10/05/2019	31.2 % : 778.1 / mm3	<40 copies / ml	
03/06/2019	32.2 % : 743.7 / mm3	<40 copies / ml	
07/08/2019	30.5 % : 978.9 / mm3	<40 copies / ml	
14/02/2020	36.3 % : 930 / mm3	<40 copies / ml	
03/09/2020	29.2 % : 628.3 / mm3	<40 copies / ml	
01/02/2021	37.4 % : 917.4 / mm3	<40 copies / ml	
30/08/2021	36.4 % : 850.8 / mm3	32 copies / ml	
14/02/2022	37.1 % : 883.3 / mm3	<40 copies / ml	
09/09/2022	35.1 % : 817.1 / mm3	<40 copies / ml	
22/02/2023	34.7 % : 744.3 / mm3	<20 copies / ml	

Bonus: avant de switcher vers CAB+RPV, que vérifiez-vous ?

---

A- l'historique thérapeutique du patient

B- son poids

C- le tropisme viral

D- le sous-type viral

E- le génotypage cumulé



Bonus: avant de switcher vers CAB+RPV, que vérifiez-vous ?

---

A- l'historique thérapeutique du patient

B- son poids

C- le tropisme viral

D- le sous-type viral

E- le génotypage cumulé

# Facteurs associés à l'échec des long acting

Covariate	Expanded BFA adjusted IRR (95% CI) [p value] n=1363
RPV RAMs: Yes/No	21.7 (5.80, 80.8) [<0.0001]
HIV-1 subtype A6/A1: Yes/No	12.9 (4.42, 37.5) [<0.0001]
Baseline BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	1.09 (1.00, 1.19) [0.0447]
Regimen: Q8W/Q4W	Eliminated from model
Integrase L74I:† Yes/No	
Sex at birth: Female/Male	
Other NNRTI RAMs: Yes/No	
CAB RAMs: Yes/No	
Other INSTI RAMs: Yes/No	

Factor	CVF, n (%)	HIV-1 RNA <50 copies/mL, n (%)*
No baseline factors	4/970 (0.4) <sup>†</sup>	844/970 (87.0)
Any one baseline factor	8/404 (2.0) <sup>‡</sup>	343/404 (84.9)
<b>Two or more baseline factors</b>	<b>11/57 (19.3)</b>	<b>44/57 (77.2)</b>
<b>TOTAL</b> [95% CI]	23/1431 (1.6) [1.0%, 2.4%]	1231/1431 (86.0) [84.1%, 87.8%]

- Orkin C et al. HIV Glasgow 2022

Merci de votre attention

---