

# Cas Clinique interactif n° 2 : CAT devant une virémie non contrôlée à 6 mois

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 O, 48 ans

---

- Patient vu au stade de « primo-infection » en 06/2018
  - Sérologie négative 3 mois avant
- Antécédents
  - Multiples IST préalables (gono, Chlamydia, syphilis)
  - Syndrome dépressif
  - Polyaddictions (alcool (2l de vin + 50cl de vodka), tabac, cannabis)
- TTT
  - Valium, Deroxat, Imovane, Tercian, B1B6
- Cadre de santé, HSH, célibataire

→ Introduction le jour même de TDF/FTC + DTG

# Bilan initial

---

- CV 4 700 000 copies/ml
- CD4 760/mm<sup>3</sup>
- HLA B57\*01 négatif

Existence de mutations pour les classes :					
NRTI	NNRTI	IP	IF	II	IE
		L63P A71V/T V77I			

Commentaire, interprétation :

Sous type B

Pas de résistance

# Tout commence pas trop mal

---

Date	CD4	C.V.	Événements thérapeutiques
13/06/2018		10000000 copies / ml	
18/06/2018			DEBUT E mtricitabine / Ténofovir (Truvada) + Tivicay
19/06/2018	18 % : 804.4 / mm <sup>3</sup>	4730000 copies / ml	
02/07/2018		3970 copies / ml	
26/07/2018	42.5 % : 1398.5 / mm <sup>3</sup>	116 copies / ml	
17/09/2018	41 % : 1350.5 / mm <sup>3</sup>	58 copies / ml	

- PEC addictologique en parallèle mais avec un succès mitigé
  - Poursuite OH
- Multiples IST

# Mais

---

Date	CD4	C.V.	Événements thérapeutiques
13/06/2018		10000000 copies / ml	
18/06/2018			DEBUT E mtricitabine / Ténofovir (Truvada) + Tivicay
19/06/2018	18 % : 804.4 / mm <sup>3</sup>	4730000 copies / ml	
02/07/2018		3970 copies / ml	
26/07/2018	42.5 % : 1398.5 / mm <sup>3</sup>	116 copies / ml	
17/09/2018	41 % : 1350.5 / mm <sup>3</sup>	58 copies / ml	
03/12/2018	32 % : 1166.8 / mm <sup>3</sup>	38 copies / ml	
20/02/2019	39 % : 909.6 / mm <sup>3</sup>	128 copies / ml	

# De quoi s'agit-il?

---

A – d'un échec virologique précoce

B – d'une « low level viremia »

C – d'un rebond virologique

D – d'un blip

E – on ne sait pas

# Définitions

---

*La non-réponse au traitement* se définit comme une réduction de la CV de moins de 2 log copies/ml un mois après l'introduction du 1<sup>er</sup> traitement, ou de moins de 1 log un mois après l'introduction d'un traitement d'efficacité suboptimale prescrit en situation d'échec virologique avec multirésistance.

*L'échec initial* se définit comme la persistance d'une CV > 50 copies/ml au-delà de 6 mois après l'instauration du traitement. Néanmoins, le délai pour l'obtention d'une CV indétectable est d'autant plus long que la CV à l'instauration du traitement est élevée et dans certaines situations, le délai acceptable pour l'obtention d'une CV indétectable peut être porté à 12 mois, sous réserve d'une CV < 200 copies/ml à 6 mois et d'une cinétique de décroissance régulière.

*Le rebond virologique* se définit comme une CV > 50 copies/ml après une période de succès virologique, confirmé sur deux prélèvements consécutifs.

Le *blip* de la CV se définit comme une virémie transitoire de faible amplitude (< 1000 copies/ml) sur un prélèvement unique, non confirmée sur le prélèvement de contrôle au cours du mois suivant (sur lequel la CV doit être redevenue < 50 copies/ml). Ce blip correspond habituellement à un accident répliatif ponctuel, parfois associé à un épisode infectieux intercurrent. Les blips n'ont pas de conséquences en termes de risque d'échec virologique ultérieur ou d'évolution des lymphocytes CD4. Ils ne doivent pas conduire à une intervention thérapeutique en dehors d'un renforcement de l'observance si nécessaire, ou de la recherche d'un problème d'ordre pharmacologique (absorption, interaction médicamenteuse).

On peut distinguer les situations de *réplication virale faible* (CV détectable < 200 copies/ml) et les *échecs virologiques avérés* (CV > 200 copies/ml), confirmés sur deux prélèvements consécutifs, dont les conséquences et la prise en charge sont distinctes.



# De quoi s'agit-il?

---

A – d'un échec virologique précoce

B – d'une « low level viremia »

C – d'un rebond virologique

D – d'un blip

E – On ne sait pas

# Que faites-vous ?

---

A – je reconvoque le patient

B – je fais un bilan d'IST

C – je contrôle la charge virale dans un délai de moins d'un mois

D – je fais un génotypage du VIH-1

E – je fais un dosage médicamenteux

# Que faites-vous ?

---

A – je reconvoque le patient

B – je fais un bilan d'IST

C – je contrôle la charge virale dans un délai de moins d'un mois

D – je fais un génotypage du VIH-1

E – je fais un dosage médicamenteux

# Je reconvoque le patient

---

- Que lui demandez-vous?

# Vous

---

- Évaluez l'observance et la tolérance du traitement ARV

Évaluer l'observance et rechercher notamment des facteurs associés à une moins bonne observance : effets indésirables du traitement ; difficultés psychologiques ; troubles neurocognitifs ; addictions ; précarité sociale...

- Vérifiez la bonne compréhension de la prise des traitements
  - Horaire
  - Nombre de comprimés
  - Prise pendant / en dehors des repas (rilpivirine)
- Vérifiez l'absence d'interaction
  - Ex : Cations divalents pour les INI
  - Ex : Anti-acides pour la rilpivirine
  - Ex : Kaolin
  - ...
- Vérifiez l'absence de situation compromettant l'absorption digestive
  - N/V, diarrhées
- Recherchez des situations à risque de blip
  - Épisodes infectieux intercurrents, vaccinations, IST...



Interactions with Lenacapavir (Sunlenca®) now available - [click here](#) for more details

Looking for interactions with COVID-19 therapies, including Paxlovid? [Click here for covid19-druginteractions.org](#)

**If a drug is not listed below it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister**

HIV Drugs	Co-medications	Drug Interactions
<input type="text" value="dol"/>	<input type="text" value="magne"/>	<input type="checkbox"/> Check HIV/ HIV drug interactions
		<a href="#">Switch to table view</a>
<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	<a href="#">Reset Checker</a>
<input checked="" type="checkbox"/> Emtricitabine/Tenofovir-DF (FTC/TDF, PrEP) <span>i</span>	<input checked="" type="checkbox"/> Calcium supplements <span>i</span>	<b>Potential Interaction</b>
<input checked="" type="checkbox"/> Dolutegravir (DTG) <span>i</span>	<input checked="" type="checkbox"/> Magnesium supplements <span>i</span>	Dolutegravir (DTG)
<input type="checkbox"/> Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) <span>i</span>	<input checked="" type="checkbox"/> Magnesium supplements <span>i</span>	Calcium supplements
<input checked="" type="checkbox"/> Dolutegravir (DTG) <span>i</span>		<a href="#">More Info</a> <span>▼</span>
<input type="checkbox"/> Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) <span>i</span>		<b>Potential Interaction</b>
		Dolutegravir (DTG)

# Pas que les médicaments

HIV Drugs	Co-medications	Drug Interactions
<input type="text" value="prez"/> <input type="button" value="X"/>	<input type="text" value="john"/> <input type="button" value="X"/>	<input type="checkbox"/> Check HIV/ HIV drug interactions
<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	<input type="button" value="Switch to table view"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Darunavir + ritonavir (DRV/r) <input type="button" value="i"/>	<input checked="" type="checkbox"/> St John's Wort <input type="button" value="i"/>	<input type="button" value="Reset Checker"/>
<input type="checkbox"/> Darunavir/cobicistat (DRV/c) <input type="button" value="i"/>	<input checked="" type="checkbox"/> St John's Wort <input type="button" value="i"/>	<input type="button" value="Do Not Coadminister"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Darunavir + ritonavir (DRV/r) <input type="button" value="i"/>		Darunavir + ritonavir (DRV/r)
		St John's Wort
		<input type="button" value="More Info"/> <input type="button" value="v"/>

# Ce qui a été fait

---

- Facteurs identifiés
  - Syphilis
  - Rectite
- Observance semblant bonne
- Dosages non faits (discutable)
- Géno non fait car faible CV et attente du contrôle
- Surveillance rapprochée.



Date	CD4	C.V.	Événements thérapeutiques
13/06/2018		10000000 copies / ml	
18/06/2018			DEBUT E mtricitabine / Ténofovir (Truvada) + Tivicay
19/06/2018	18 % : 804.4 / mm3	4730000 copies / ml	
02/07/2018		3970 copies / ml	
26/07/2018	42.5 % : 1398.5 / mm3	116 copies / ml	
17/09/2018	41 % : 1350.5 / mm3	58 copies / ml	
03/12/2018	32 % : 1166.8 / mm3	38 copies / ml	
20/02/2019	39 % : 909.6 / mm3	128 copies / ml	
15/04/2019		70 copies / ml	
27/05/2019	38 % : 993.1 / mm3	54 copies / ml	
19/07/2019		26 copies / ml	
28/08/2019	42 % : 1251.9 / mm3	49 copies / ml	

# Ce qui a été fait

---

- Patient qui se certifie observant
- Pas d'interactions médicamenteuses retrouvées
- Dosage et géno non fait
- Charge virale rapprochée
- Modif ttt ARV
  - TAF/FTC/BIC pour STR et dans l'hypothèse de la prévention de toxicité du TDF
- Fréquentes explications pour des « blips » à répétition:
  - Vaccination, IST, viroses ...

Date	CD4	C.V.	E vénements thérapeutiques
13/06/2018		10000000 copies / ml	
18/06/2018			DEBUT E mtricitabine / T énofovir (Truvada) + Tivicay
19/06/2018	18 % : 804.4 / mm3	4730000 copies / ml	
02/07/2018		3970 copies / ml	
26/07/2018	42.5 % : 1398.5 / mm3	116 copies / ml	
17/09/2018	41 % : 1350.5 / mm3	58 copies / ml	
03/12/2018	32 % : 1166.8 / mm3	38 copies / ml	
20/02/2019	39 % : 909.6 / mm3	128 copies / ml	
15/04/2019		70 copies / ml	
27/05/2019	38 % : 993.1 / mm3	54 copies / ml	
19/07/2019		26 copies / ml	
28/08/2019	42 % : 1251.9 / mm3	49 copies / ml	
11/09/2019			ARRET E mtricitabine / T énofovir (Truvada) + Tivicay pour Prévention de toxicité
11/09/2019			DEBUT Biktarvy
13/11/2019	57 % : 719.1 / mm3	60 copies / ml	
02/03/2020	38 % : 1441.4 / mm3	21 copies / ml	
15/06/2020	46 % : 1374.2 / mm3	84 copies / ml	
06/08/2020	42 % : 1335.2 / mm3	132 copies / ml	

# Doit-on laisser une situation de low-level viremia?

---

- Oui
- Non

# Doit-on laisser une situation de low-level viremia?

---

- Oui
- Non

# Low-level viremia

	Next VL >50 copies per mL		Next VL ≥200 copies per mL		Next VL ≥1000 copies per mL	
	Adjusted OR (95% CI)	p value	Adjusted OR (95% CI)	p value	Adjusted OR (95% CI)	p value
<b>Sex</b>						
Male	1.19 (1.17–1.21)	<0.0001	1.11 (1.09–1.14)	<0.0001	1.09 (1.06–1.13)	<0.0001
Female	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Age at ART initiation, years*	0.99 (0.98–1.00)	0.22	0.95 (0.94–0.96)	<0.0001	0.91 (0.90–0.92)	<0.0001
Time on ART, years†	0.92 (0.91–0.93)	<0.0001	0.94 (0.93–0.95)	<0.0001	0.95 (0.94–0.97)	<0.0001
First VL ≥12 months after ART initiation	1.02 (1.00–1.04)	0.14	1.03 (1.00–1.05)	0.054	1.02 (0.98–1.05)	0.38
Documented dispense ratio since last VL ≥51%‡	0.92 (0.90–0.94)	<0.0001	0.89 (0.87–0.91)	<0.0001	0.85 (0.82–0.87)	<0.0001
<b>Patients on non-dolutegravir-based ART§</b>						
Most recent VL ≤50 copies per mL	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Most recent VL 51–199 copies per mL	2.63 (2.52–2.74)	<0.0001	1.75 (1.66–1.86)	<0.0001	1.72 (1.61–1.85)	<0.0001
Most recent VL 200–399 copies per mL	2.77 (2.58–2.98)	<0.0001	2.76 (2.54–3.01)	<0.0001	2.12 (1.89–2.37)	<0.0001
Most recent VL 400–999 copies per mL	3.24 (3.01–3.49)	<0.0001	3.47 (3.19–3.77)	<0.0001	3.21 (2.90–3.55)	<0.0001
Most recent VL ≥1000 copies per mL	4.27 (3.97–4.59)	<0.0001	4.64 (4.29–5.01)	<0.0001	4.51 (4.14–4.91)	<0.0001
<b>Patients on dolutegravir-based ART§</b>						
Most recent VL ≤50 copies per mL	0.99 (0.96–1.01)	0.26	0.93 (0.90–0.96)	<0.0001	0.93 (0.90–0.97)	0.0008
Most recent VL 51–199 copies per mL	2.07 (2.01–2.14)	<0.0001	1.45 (1.38–1.51)	<0.0001	1.40 (1.32–1.48)	<0.0001
Most recent VL 200–399 copies per mL	1.98 (1.87–2.09)	<0.0001	1.81 (1.70–1.94)	<0.0001	1.71 (1.57–1.87)	<0.0001
Most recent VL 400–999 copies per mL	2.00 (1.89–2.11)	<0.0001	1.98 (1.85–2.12)	<0.0001	1.96 (1.79–2.13)	<0.0001
Most recent VL ≥1000 copies per mL	2.60 (2.48–2.73)	<0.0001	2.51 (2.38–2.66)	<0.0001	2.43 (2.28–2.60)	<0.0001

Mixed-effects logistic regression analysis, adjusted ORs using each VL result with at least one available subsequent VL result. In each model, facility and patient identifications were treated as random effects (intercepts) to account for facility-level clustering and repeated measurements among patients. All other variables were set as fixed effects. OR=odds ratio. VL=viral load. ART=antiretroviral therapy. \*Reference is age 18 years. †Per year. ‡Documented dispense ratio since last VL was calculated as the number of documented doses received since the previous VL measurement divided by the number of days since that measurement. §The effect of low-level viraemia at the previous VL is reported separately for patients on dolutegravir-based and non-dolutegravir-based ART at time of outcome VL.

**Table 4: Adjusted ORs of VLs at specific thresholds by previous VL result**

- Chun HM et al. Lancet Global Health 2022 [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00413-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00413-2)

Date	CD4	C.V.	E vénements thérapeutiques
13/06/2018		10000000 copies / ml	
18/06/2018			DEBUT E mtricitabine / T énofovir (Truvada) + Tivicay
19/06/2018	18 % : 804.4 / mm3	4730000 copies / ml	
02/07/2018		3970 copies / ml	
26/07/2018	42.5 % : 1398.5 / mm3	116 copies / ml	
17/09/2018	41 % : 1350.5 / mm3	58 copies / ml	
03/12/2018	32 % : 1166.8 / mm3	38 copies / ml	
20/02/2019	39 % : 909.6 / mm3	128 copies / ml	
15/04/2019		70 copies / ml	
27/05/2019	38 % : 993.1 / mm3	54 copies / ml	
19/07/2019		26 copies / ml	
28/08/2019	42 % : 1251.9 / mm3	49 copies / ml	
11/09/2019			ARRET E mtricitabine / T énofovir (Truvada) + Tivicay pour Prévention de toxicité
11/09/2019			DEBUT Biktarvy
13/11/2019	57 % : 719.1 / mm3	60 copies / ml	
02/03/2020	38 % : 1441.4 / mm3	21 copies / ml	
15/06/2020	46 % : 1374.2 / mm3	84 copies / ml	
06/08/2020	42 % : 1335.2 / mm3	132 copies / ml	

- CAT? (parallèlement IST, arrê t alcool mais remplacé par GHB, cathinones)

# Dosages

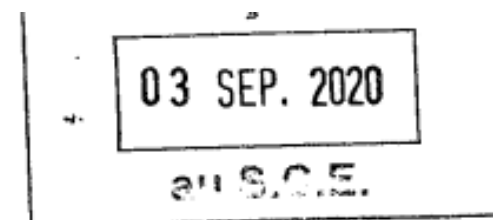
## Renseignements cliniques

Prélèvement : 19.08.20 8h45

Dernière prise : 18.08.20 07h30

Traitement : tenofovir alafénamide 25mg

	<b>Plasma</b>
Emtricitabine <small>LC-MSMS</small>	76 ng/mL



### Données pharmacocinétiques cliniques à l'état d'équilibre

200 mg d'emtricitabine contenu dans BIKTARVY®, une fois par jour, les concentrations plasmatiques résiduelles et maximales d'emtricitabine sont respectivement de l'ordre de 95 +/- 44 ng/mL et 2 056 +/- 415 ng/mL.

### Pharmacologie - Suivi Thérapeutique Pharmacologie (STP)

Prélèvement du 19/08/20 à 08:45

Traitement Antirétroviral :

IE/IF/I

Bicétegravir/Emtricitabine/Ténofovir alafénamide SOUS FORME BIKTARVY

TENOFOVIR (VALLEE)

0,01 mg/L

Méthode : HPLC-MS

Seuil de détection de la méthode : 0,01 mg/L

Prélèvement du :

19/08/2020 08H45

Prélèvement reçu le :

21/08/2020

Prélèvement Sanguin du 19/08/20 à 08:45

Bicétegravir concentration mesurée :

0.656 mg/L

Il n'existe pas actuellement de valeur cible pour le BIC.

Pour une posologie de BIC de 50 mg x1d, les données de la littérature donnent une concentration moyenne (± ET) de BIC à la vallée de 2,610 (1,634-3,556) mg

Prélèvement Commentaire du 19/08/20 à 08:45

Commentaires :

Résultat non interprétable par manque de renseignement sur le timing prise/prélèvement.

Délai entre dernière prise et prélèvement : 25h45 (délai souhaité : 24h).  
La concentration de ténofovir mesurée est légèrement plus faible que les valeurs attendues sous ténofovir alafénamide à ce niveau de fonction rénale.  
Concentrations attendues :

- 0.007-0.014 mg/L pour un DFG > 90 mL/min

- 0.015-0.025 mg/L pour un DFG entre 60 et 90 mL/min

- 0.025-0.040 mg/L pour un DFG < 60 mL/min.

(Annexe pharmacologique mars 2018, Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Recommandations du groupe d'experts)



# Que faites vous?

---

- A – Switch vers TAF/FTC/BIC + DTG
- B – switch vers ABC/3TC/DTG
- C – switch vers ABC/3TC + DRVr
- D – switch vers TDF/3TC/DOR
- E – maintien du traitement en l'état
- F – switch vers long-acting CAB+RPV
- G – intensification vers TAF/FTC/BIC + DOR
- H – passage en bithérapie 3TC/DTG

# Que faites vous?

---

A – Switch vers TAF/FTC/BIC + DTG (semble possible)

B – switch vers ABC/3TC/DTG

C – switch vers ABC/3TC + DRVr (problème des interactions médicamenteuses avec le chemsex)

D – switch vers TDF/3TC/DOR (barrière virologique)

E – maintien du traitement en l'état

F – switch vers long-acting CAB+RPV

G – intensification vers TAF/FTC/BIC + DOR (dosage suboptimal de BIC)

H – passage en bithérapie 3TC/DTG

# Après switch vers ABC/3TC/DTG

---

11/09/2019			ARRET E mtricitabine / Ténofovir (Truvada) + Tivicay pour Prévention de toxicité
11/09/2019			DEBUT Biktarvy
13/11/2019	57 % : 719.1 / mm3	60 copies / ml	
02/03/2020	38 % : 1441.4 / mm3	21 copies / ml	
15/06/2020	46 % : 1374.2 / mm3	84 copies / ml	
06/08/2020	42 % : 1335.2 / mm3	132 copies / ml	
19/08/2020		41 copies / ml	
14/09/2020			ARRET Biktarvy pour Adaptation pharmacologique
14/09/2020			DEBUT Trium eq
01/10/2020		<20 copies / ml	
15/10/2020	45 % : 1128.6 / mm3	71 copies / ml	
09/12/2020		121 copies / ml	

# Dosages médicamenteux

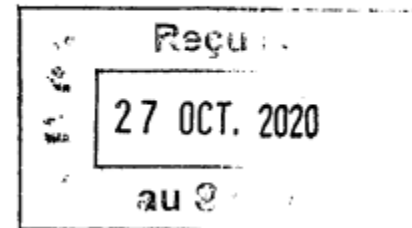
- Geno: échec d'amplification
- A nouveau pas d'interactions y compris en automédication

## Renseignements relatifs au traitement

	<i>Date début de traitement</i>	<i>Dose par prise</i>	<i>Fréquence d'admin.</i>	<i>Voie d'admin.</i>	<i>Date et heure de prise</i>	<i>Délai (Prise/Prvt)</i>
Abacavir	15/09/2020	600 mg	1/J	Voie orale (VO)	14/10/2020 à 07:00	1j1h30min
Lamivudine	15/09/2020	300 mg	1/J	Voie orale (VO)	14/10/2020 à 07:00	1j1h30min

## Résultats dosages

	<i>Plasma</i>
Abacavir <small>LC-MSMS</small>	10 ng/mL
Lamivudine <small>LC-MSMS</small>	71 ng/mL



## Données pharmacocinétiques cliniques à l'état d'équilibre

600 mg d'abacavir contenu dans TRIUMEQ®, une fois par jour, les concentrations plasmatiques résiduelles et maximales d'abacavir sont de l'ordre de 10 à 40 ng/mL et 3 850 ng/mL.

300 mg de lamivudine contenu dans TRIUMEQ®, une fois par jour, les concentrations plasmatiques résiduelles et maximales de lamivudine sont de l'ordre de 50 à 150 ng/mL et 2 607 à 4 315 ng/mL.

## Interprétation

Les concentrations plasmatiques résiduelles d'abacavir et lamivudine mesurées semblent cohérentes avec les doses respectives administrées.

# Dosages médicamenteux

---

- DTG: sous la cible à 0,257 mg/l
- A nouveau pas d'interactions y compris en automédication
- Geno: échec d'amplification
- Décision de double dose de DTG → ABC/3TC/DTG + DTG  
→ Obtention de concentrations satisfaisantes

Dernière prise le : 14/10/2020 07H00

Prélèvement du : 15/10/2020 08H30

Prélèvement reçu le : 19/10/2020

Prélèvement Sanguin du 15/10/20 à 08:30

DOLUTEGRAVIR (DTG) concentration mesurée : 0.257 mg/L

*Il n'existe pas actuellement de valeur cible pour le DTG.*

*Pour une posologie de DTG de 50 mg x1/j, les données de la littérature donnent une concentration moyenne (± ET) de DTG à la vallée de 0,830 (0,614-1,047) mg/L.*

*Chez le patient prétraité, naïf d'inhibiteur d'intégrase, le taux de réponse est optimal pour une concentration médiane [IQR] de DTG à la vallée de 1,347 [1,072 - 1,793] mg/L.*

*Pour une posologie de DTG de 50 mg x2/j, les données de la littérature donnent une concentration moyenne (± ET) de DTG à la vallée de 2,720 (0,816-4,624) mg/L.*

DOLUTEGRAVIR (DTG) concentration estimée à la 24<sup>ème</sup> heure 0.277 mg/L

*Il n'existe pas actuellement de valeur cible pour le DTG.*

*Pour une posologie de DTG de 50 mg x1/j, les données de la littérature donnent une concentration moyenne (± ET) de DTG à la vallée de 0,830 (0,614-1,047) mg/L.*

*Chez le patient prétraité, naïf d'inhibiteur d'intégrase, le taux de réponse est optimal pour une concentration médiane [IQR] de DTG à la vallée de 1,347 [1,072 - 1,793] mg/L.*

Prélèvement Commentaire du 15/10/20 à 08:30

Commentaires :

La concentration de DTG se situe nettement en dessous de l'intervalle optimal (IQR) des données de la littérature pour un schéma qd.

# CAT ?

---

14/09/2020			DEBUT Trium eq
01/10/2020		<20 copies / ml	
15/10/2020	45 % : 1128.6 / mm3	71 copies / ml	
09/12/2020		121 copies / ml	
09/12/2020			ARRET Trium eq pour Adaptation pharmacologique
09/12/2020			DEBUT Tivicay + Trumeq
12/01/2021		173 copies / ml	
12/02/2021		56 copies / ml	
01/03/2021	37 % : 1145.5 / mm3	221 copies / ml	
17/04/2021		182 copies / ml	
05/06/2021		89 copies / ml	
22/07/2021	43 % : 1492.1 / mm3	62 copies / ml	
17/08/2021	48 % : 1308.2 / mm3	138 copies / ml	
28/09/2021		76 copies / ml	

# Ce qui a été fait

---

- Geno sur ADN: Echec d'amplification
- Ponction lombaire
  - CV 28 copies/ml
  - Dosages ARV semblant suffisants dans le LCR (4h40 après la prise)
    - Dans le LCR : dolutégravir = 25 ng/ml, abacavir = 367 ng/ml, lamivudine = 63 ng/ml
- Switch vers ABC/3TC + DRVr

## *Conduite à tenir en cas d'une répllication virale faible (CV < 200 copies/ml)*

~~Les conséquences d'une répllication virale résiduelle confirmée entre 50 et 200 copies/ml ne sont pas aussi clairement établies qu'en cas de répllication > 200 copies/ml. Une surveillance particulière est requise et une intervention éventuelle adaptée à la nature du traitement ARV en cours. Si le sujet reçoit un traitement comportant des ARV pour lesquels le VIH a une faible barrière génétique (lamivudine/emtricitabine, névirapine, efavirenz, rilpivirine, étravirine, raltégravir, elvitégravir), le risque de sélection de mutations de résistance supplémentaires augmente avec le niveau de répllication virale et sa durée [3;4]. Le risque de sélection de mutation de résistance supplémentaire est plus faible si le sujet reçoit un traitement par IP/r. Ce risque peut néanmoins exister vis-à-vis des autres ARV associés à l'IP/r s'ils ne sont pas pleinement actifs [5].~~

## ***Conduite à tenir en cas d'une réplication virale faible (CV < 200 copies/ml)***

---

En priorité, les causes identifiées lors du bilan d'évaluation de l'échec virologique (*Cf. supra*) doivent être corrigées : notamment renforcement de l'observance ; adaptation de dose, guidée par les résultats des dosages pharmacologiques ; correction d'une interaction pharmacologique. En cas de difficultés d'observance non liées à des effets indésirables, un changement de traitement n'est généralement pas la réponse la plus appropriée. Si l'inobservance est liée à des effets indésirables ou une inadéquation du schéma posologique avec le rythme de vie du sujet, ce changement peut être considéré. La simplification du traitement (nombre de prises, nombre de comprimés) peut permettre d'améliorer l'observance. En dehors de ces situations d'inobservance, la persistance de la réplication virale, d'autant plus que celle-ci augmente et se rapproche du seuil de 200 copies/ml et que le sujet reçoit un traitement par INNTI ou INI, justifie une modification rapide de traitement pour prévenir la sélection de nouvelles mutations (**BII**). A ce niveau de réplication virale résiduelle, le génotypage de résistance se heurte plus fréquemment à des échecs d'amplification (55% d'échecs quand la CV est < 500 copies/ml) [6]. Le choix se portera de préférence vers un traitement comportant un IP/r. Après un changement de traitement ARV pour échec virologique, un contrôle précoce (au bout d'un mois) de la CV et de la tolérance du nouveau traitement est nécessaire.



# Pourquoi la PL ?

## *Réplication virale résiduelle localisée dans un compartiment anatomique :*

### **Réplication virale résiduelle dans le système nerveux central :**

Une réplication virale résiduelle localisée au système nerveux central peut survenir dans ce compartiment anatomique sanctuaire. En pratique, seul le LCR est analysable même s'il est probablement un reflet imparfait de la réplication virale et de la diffusion des antirétroviraux dans les tissus du système nerveux central.

Dans ces situations, le profil de mutations de résistance et le tropisme du VIH dans le compartiment neurologique peuvent être dissociés de celui observé dans le compartiment sanguin [18;19].

Les molécules suivantes peuvent avoir un intérêt particulier dans les situations de réplication virale résiduelle dans le LCR:

- INTI : abacavir, zidovudine (en l'absence d'alternatives)
- INNTI : névirapine
- IP/r : darunavir
- INI : raltégravir, dolutégravir
- Antagonistes de CCR5 : maraviroc (si tropisme R5 dans le LCR)

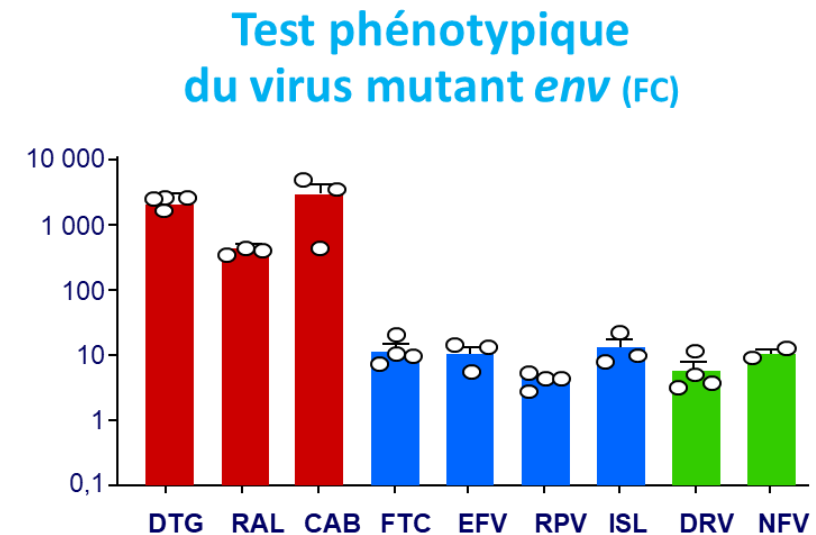
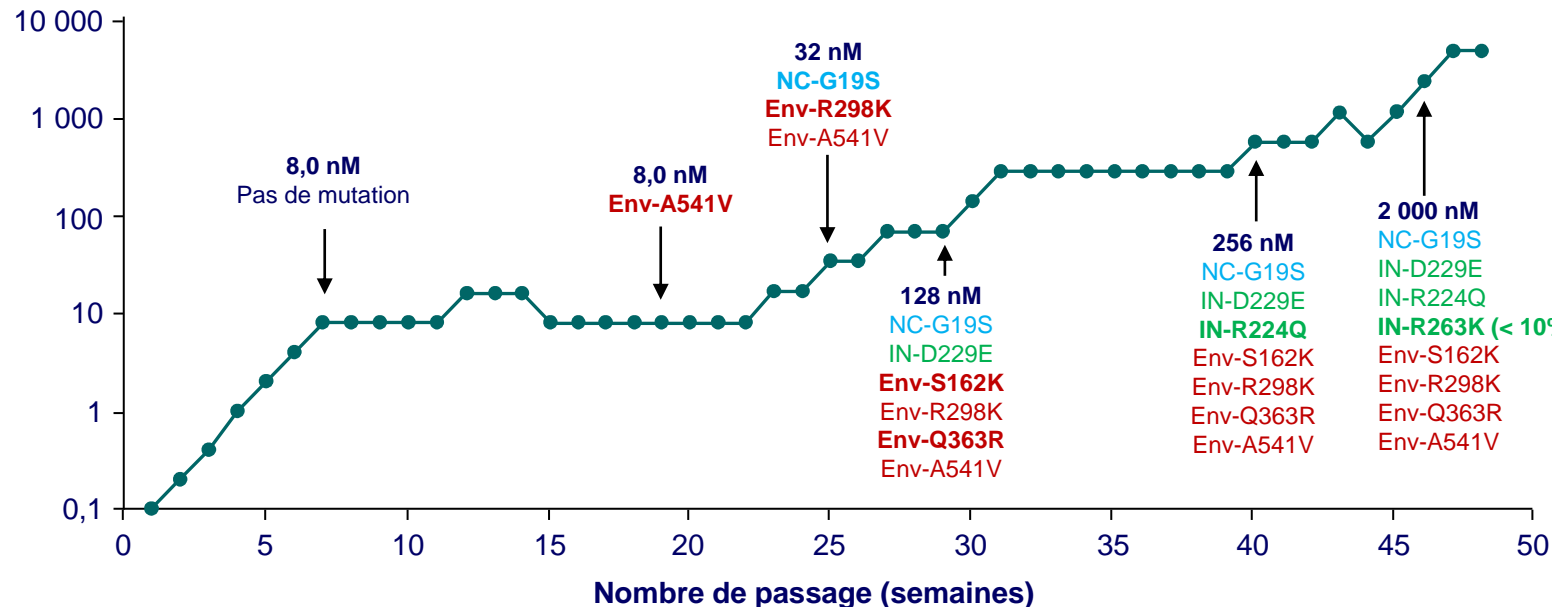
# Evolution

---

17/08/2021	48 % : 1308.2 / mm <sup>3</sup>	138 copies / ml	
28/09/2021		76 copies / ml	
27/10/2021			ARRET Tivicay + Triumeq pour Echech virologique
27/10/2021			DEBUT Abacavir / Lamivudine (Kivexa) + Darunavir (Prezista) + Ritonavir (Norvir)
11/12/2021		89 copies / ml	
14/12/2021	36 % : 1628.5 / mm <sup>3</sup>		
09/03/2022	39 % : 1351.8 / mm <sup>3</sup>	151 copies / ml	
13/06/2022		86 copies / ml	
19/07/2022	42 % : 1334.3 / mm <sup>3</sup>	42 copies / ml	
13/12/2022		<30 copies / ml	
10/01/2023	41 % : 1516.7 / mm <sup>3</sup>	<30 copies / ml	

# Pistes d'exploration

- Emergence de mutations dans le gène de l'enveloppe et de la nucléocapside lors de passages au long cours sous pression de DTG



- Favorise les infections de cellule à cellule. Impact clinique à démontrer

- Hikichi Y et al. Mutations outside integrase lead to high-level resistance to dolutegravir. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, abstract 161, 2023.

Merci de votre attention

---