

Cas clinique N°3

INTERCOREVIH 2018



Cas N°1



- M. J, 44 ans, 70kg, 187cm
- Antécédents : Sciatalgie S1, RGO traité par pantoprazole
- HDM :
 - AEG et perte de poids au retour de voyage : Syphilis
 - Découverte VIH : CV 6,7 Log/mL et CD4 = 58/mm³
 - Diagnostic tuberculose bacillifère avec atteint ganglionnaire et hépatique
 - ✦ Initiation d'une quadrithérapie antituberculose
 - ✦ Virémie à CMV : atteinte colite (et hépatique?)
 - ✦ Traitement par ganciclovir IV
 - Cotrimoxazole prophylaxie

Quel traitement antirétroviral ?

Cas N°1



- Risque IAM avec la rifampicine : exclusion de la plupart de options de 3^{ème} agent
- 2 INTI + Efavirenz 600mg/j (Etude BKVIR)
 - Risque IAM et profil sécurité peu favorable
- 2 INTI + Raltégravir (Reflate TB)
 - Faible risque IAM et profil de sécurité plus favorable
- 2 INTI + Dolutégravir 50 mg x 2/j (INSPIRING)
 - IAM de forte amplitude entre RIF/DTG

Choix raltégravir : quelle posologie ?

Posologie du raltégravir

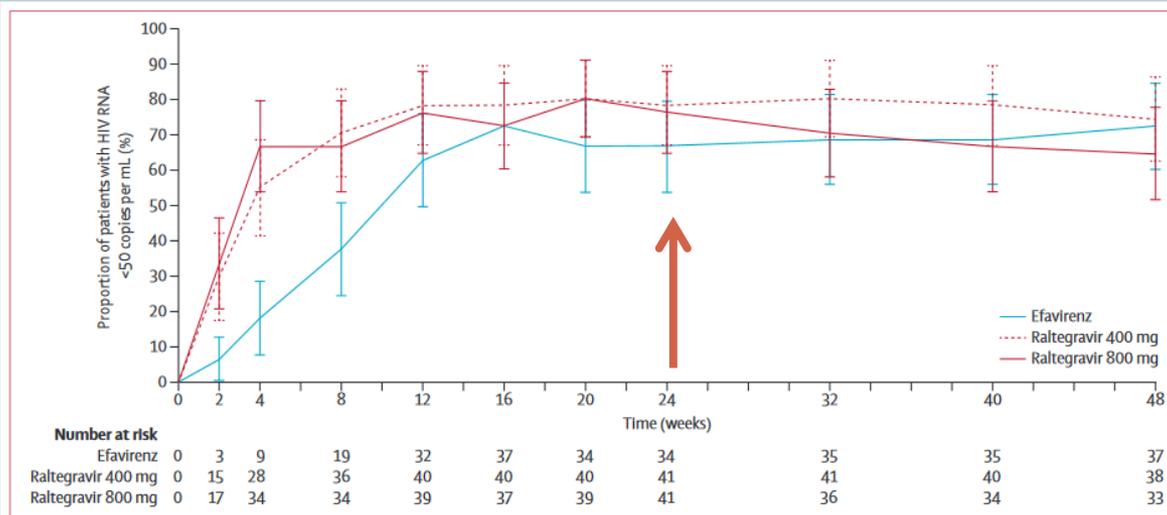


Figure 2: Virological response
Error bars are 95% CIs.

Grinsztejn et al., Lancet Infect Dis 2014

Reynolds et al., CROI 2014
RIF 900 mg x 3 / semaine

En faveur de RAL 800 mg BID

REFLATE sous-étude PK
RIF 600 mg / jour

En faveur de RAL 400 mg BID

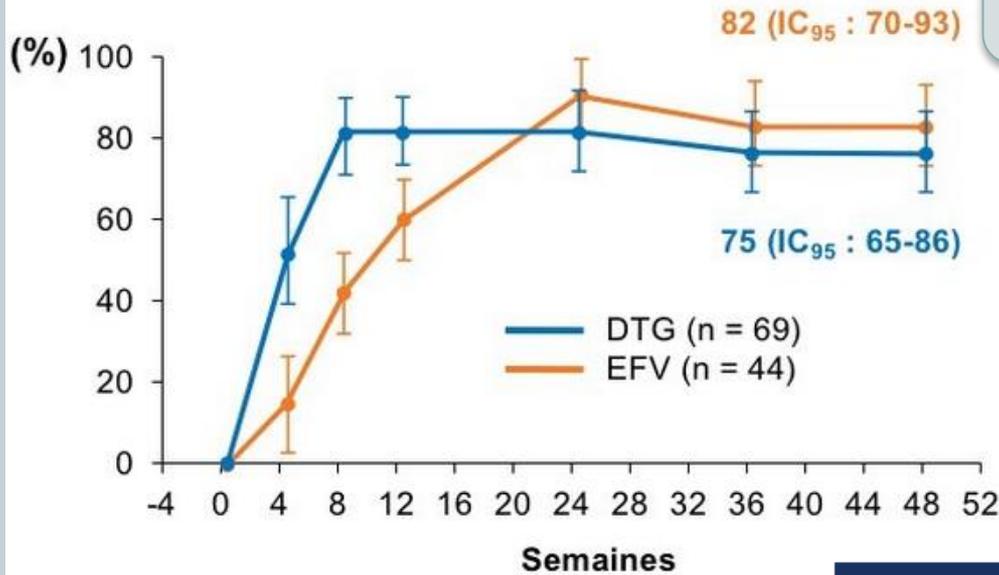
Wenning et al., AAC 2009
RIF 600 mg / jour

En faveur de RAL 800 mg BID

RIF/RAL 800 vs RAL 400 GMR (90% CI)	REFLATE ² RIF/RAL 800 vs RAL 400 GMR (HIV +)	Wenning ¹ RIF/RAL 800 vs RAL 400 GMR (HIV -)
1.84 (1.29 - 2.61)	1.10 (0.78 - 1.55)	1.27 (0.94 - 1.71)
1.76 (1.18 - 2.63)	0.81 (0.55 - 1.19)	1.62 (1.12 - 2.33)
0.89 (0.66 - 1.19)	1.68 (0.88 - 3.23)	0.47 (0.36 - 0.61)

Dolutégravir ?

Analyse snapshot modifiée (ITT-E)
Population de participants avec CV < 50 copies/ml (IC₉₅)



Dooley et al., Inspiring S48
IAS 2018

Wang et al., AntiviralPK 2018

PK parameter	GMR (90% CI)	
	100 mg DTG+ RIF vs 100 mg DTG (PK4/PK2)	100 mg DTG + RIF vs 50 mg DTG (PK4/PK1)
C _{max}	0.64 (0.55-0.74)	1.09 (0.97-1.21)
C _{24h}	0.12 (0.10-0.15)	0.24 (0.20-0.28)
AUC _{24h}	0.42 (0.35-0.50)	0.74 (0.64-0.86)

Cas N°1

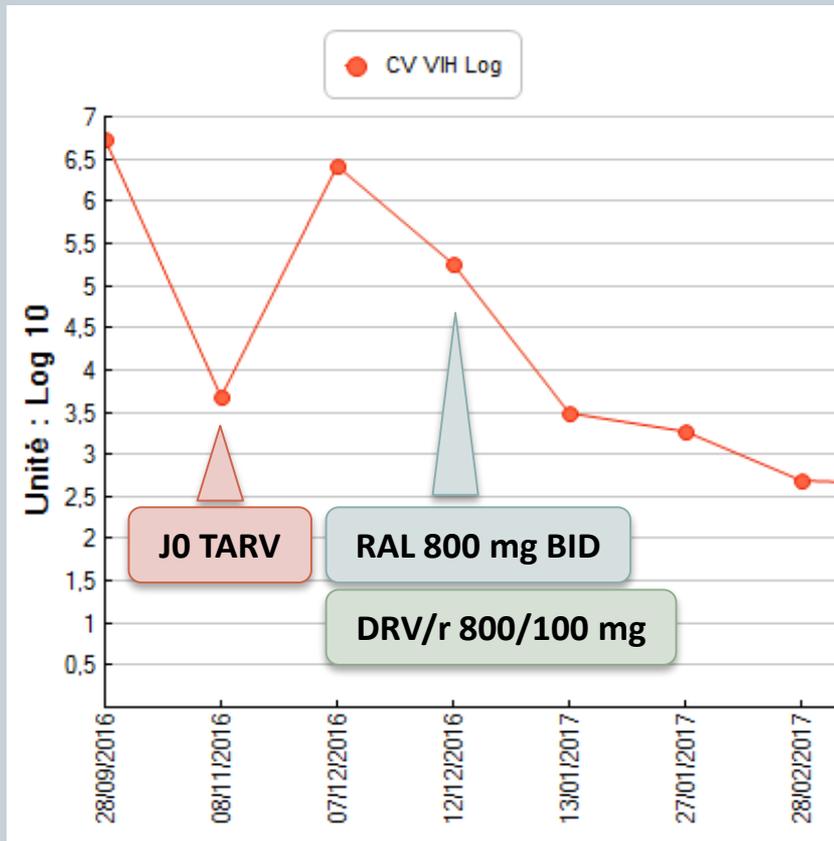


- Après un rdv manqué, le patient est finalement traité par :
 - Ténofovir disoproxil 245 mg
 - Emtricitabine 200 mg
 - Raltégravir 400 mg x 2/j
- Dosage de raltégravir à J15 : $0,93 \mu\text{g/mL}$ ($N > 0,05 \mu\text{g/mL}$) -> doute sur résiduel...

Cas N°1



- Evolution



CV = 6,4 Log/mL à M1

Echec confirmé à S5 = 5,3 Log/mL

Dosage raltégravir à S5 = 0,15 µg/mL (3h après la prise) -> Sous-exposition

Dosage raltégravir à S7 = 0,35 µg/mL
Darunavir = 0,61 µg/mL (N > 2 µg/mL)

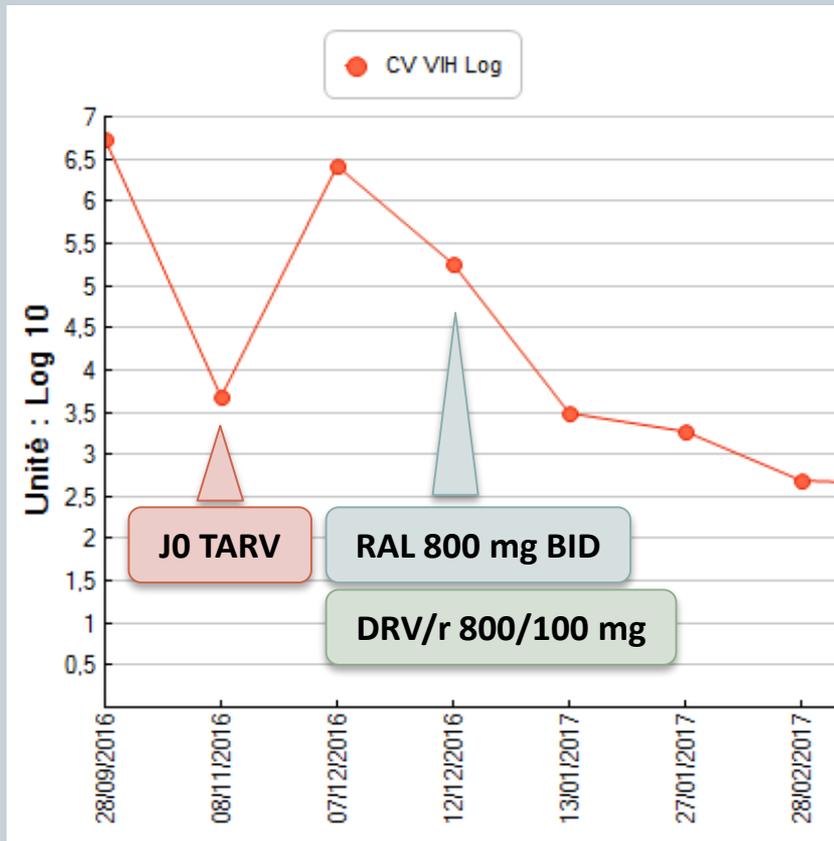
Génotypage = 148H (R RAL, EVG, DTG OD)

Modifications de traitement ?

Cas N°1



- Evolution



CV = 6,4 Log/mL à M1

Echec confirmé à S5 = 5,3 Log/mL

Dosage raltégravir à S5 = 0,15 µg/mL (3h après la prise) -> Sous-exposition

Dosage raltégravir à S7 = 0,35 µg/mL
Darunavir = 0,61 µg/mL (N > 2 µg/mL)

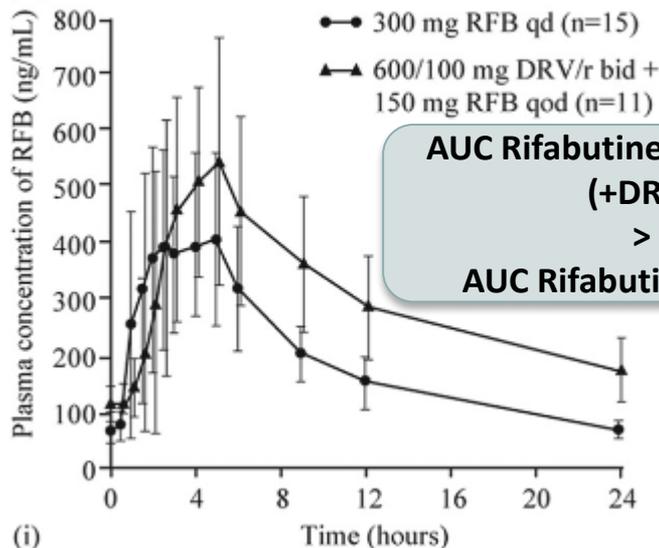
Génotypage = Q148H (R RAL, EVG, DTG OD)

Modifications de traitement ?

Cas N°1



- Arrêt Raltégravir et poursuite Emtricitabine/Ténofovir
- Adaptation de posologie du Darunavir à 600 mg x 2/j
- Traitement antituberculeux : switch Rifampicine pour Rifabutine 150 mg un jour sur deux



AUC Rifabutine 150 mg 1j/2 (+DRV) > AUC Rifabutine 300 mg

IAM Rifampicine + Darunavir

Simulations montrent que :

Pour atteindre AUC produite par DRV 800/100

Il faudrait administrer :

DRV 1200/200 OD + Rifampicine 600 mg
Ou
DRV 1000/100 BID

Cas N°1



- Au bout de quelque semaines, M. J va développer une IRC
 - Clairance créat CKD-EPI de 92 mL/min à 61 mL/min
- Et une cytopénie
 - Hb de 11,1 g/dL à 5,9 g/dL; Plaquettes de $224 \times 10^9/\text{mL}$ à $7 \times 10^9/\text{mL}$

Médicaments en cause ?

- Ténofovir : Dosage à S7 : 74 ng/mL (N = 44 +/- 22 ng/mL)
 - Confirmé par Emtricitabine 174 ng/mL (N = 90 +/- 70 ng/mL)
- Ganciclovir (pas de dosage), Bactrim
 - Toxicité concentration dépendante et accumulation liée à l'IRC