



Existe-t-il encore des situations d'urgence ? Les découvertes tardives

Dr Karine Lacombe,
INSERM UMR-S1136, IPLESP
SMIT St Antoine, AP-HP
Université Pierre et Marie Curie, Paris VI

Définition: qu'est-ce qu'une « découverte tardive»?

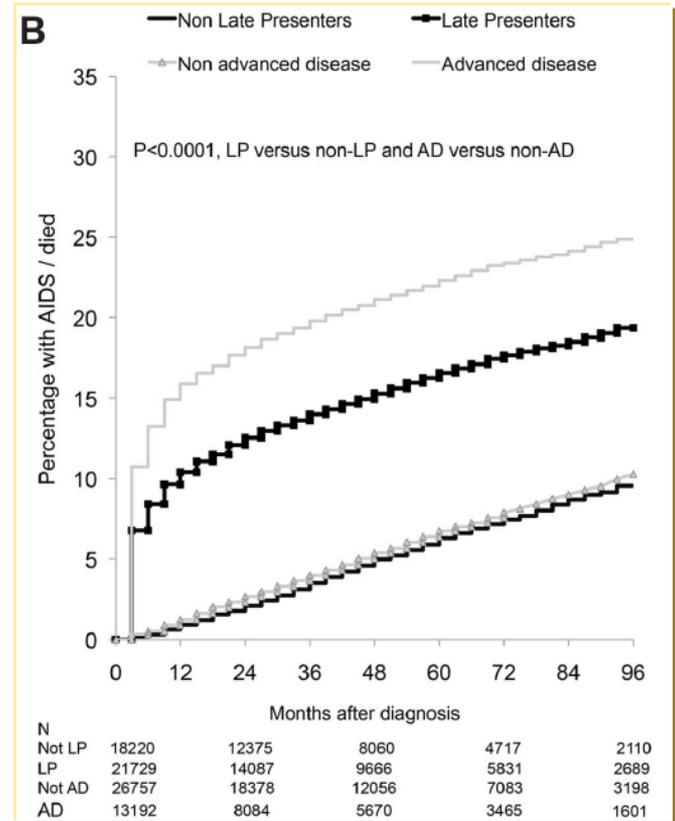
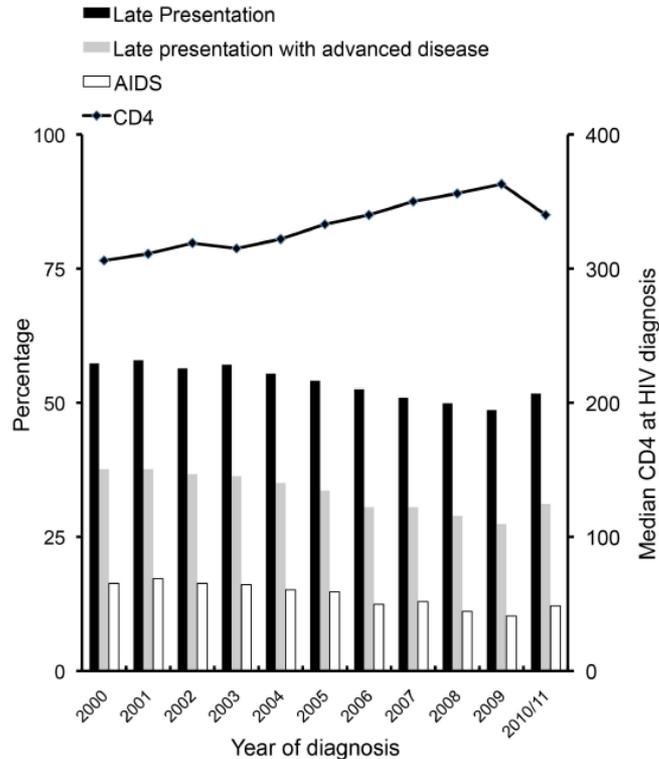
- **Rapport d'Experts 2013:**
 - Pathologie classant sida
 - Patient diagnostiqué avec un taux de CD4 < 350 ? 500?
 - Patient diagnostiqué tard lors d'une situation à risque élevée de transmission ?
- **Conséquences:**
 - Fréquence plus élevée d'évènements classant sida et de décès
 - Immunorestauration plus lente et moins importante
 - Plus haut risque de syndrome de restauration immune
 - Plus de risque d'interactions médicamenteuses
 - Taux plus élevé d'hospitalisation et de dépenses de soins
 - Temps plus long d'infectiosité

Données épidémiologiques (1)

- **Données FHDH ANRS CO4**
 - Patients diagnostiqués en France
 - à un taux de CD4 < 200/mm³ ou au stade sida = 29%
 - à un taux de CD4 < 350/mm³ ou au stade sida = 53%
 - 13% des patients au stade sida (**stabilité depuis plusieurs années**)
 - Personnes les plus à risque : **hétérosexuels masculins, âge > 50 ans, femmes d'origine étrangère**

Données épidémiologiques (2)

Consortium COHERE (84 527 patients, 23 cohortes, 35 pays)¹



Données épidémiologiques (3)

- **Cas particulier de la grossesse (EPF ANRS C01):**
 - 1500 naissances / an en France de mères porteuses du VIH
 - 15% ne connaissent pas leur séropositivité avant la grossesse
 - 40% ne sont pas sous traitement avant la grossesse (dont 2% qui n'en reçoivent pas du tout au cours de la grossesse)
 - Risque résiduel de transmission : 0,54%
 - Défaut d'observance
 - Début de traitement tardif
 - Complications obstétricales

Exemple #1: M. Franck L., 59 ans

- Consulte au SAU en avril 2015 pour altération de l'état général (-5kg en 1 mois) et dyspnée progressive sur 1,5 mois, non fébrile
- Dernier test VIH « ... il y a 3 ans je crois, négatif »
- Multiples prises de risque (antécédent de syphilis et un épisode de gonococcie)
- Travaille dans le cinéma, interface entre acteurs, réalisateurs, producteurs, responsables de festival
- Comorbidités: HTA et dyslipidémie traitées

Bilan au SAU

- Dyspnée à la parole, SatO2 prise par l'IAO: 88%
- Installation rapide en zone dite « chaude », O2 au masque 6l/min, remonte à 94%
- Reste des constantes correct, apyrétique
- Examen: auscultation pulmonaire retrouvant de fins crépitants des bases, candidose orale floride
- Bilan biologique et RxP:
 - syndrome intersticiel diffus
 - syndrome inflammatoire minime, PaO2=58mmHg
 - Test rapide VIH +

Hospitalisation en réanimation

- Fibroscopie + LBA: présence de kystes de pneumocystis jirovecii, IF positive, PCR pneumocystis +++
- Introduction d'un traitement par bactrim + corticoïdes
- Bilan de découverte d'une infection VIH
 - CD4: 11/mm² (rapport CD4/CD8: 0,2)
 - ARN-VIH: 227 400 copies/mL
 - AgHBs +
 - Ag crypto –
 - PCR CMV +

Q1: quand introduire les ARVs ?

- Rapport d'Experts 2013: chez tout patient infecté par le VIH, quel que soit son taux de CD4, en particulier si $< 500/\text{mm}^3$ (BIII)
- Arrêt le 27 mai 2015 de l'essai START (traitement immédiat v. traitement quand $\text{CD4} < 500/\text{mm}^3$, 4 685 patients lors de l'arrêt sur décision du DSMB
 - L'introduction précoce du traitement a diminué de 53% le risque de décès ou d'évènements sida, mais aussi d'évènements graves non sida

Q2: par quoi traiter ?

- Paramètres à prendre en compte pour ce patient:
 - Statut immuno-virologique
 - Comorbidités (dont évènements sida actuels)
 - Interactions médicamenteuses
 - Mode de vie
 - Profil psychologique

Recommandations Françaises 2013

- Si IO autre que tuberculose et cryptococcose, introduction des ARVs dans les 2 semaines après le début du traitement de l'IO
- **Choix préférentiel**
 - 2INTI + 1 INNTI
 - 2 INTI + 1 IP/r
- **Autre choix possible**
 - 2 INTI + 1 II (raltégravir, pas de recommandation pour dolutégravir ou elvitégravir car pas encore sur le marché)

Recommendations DHHS 2014

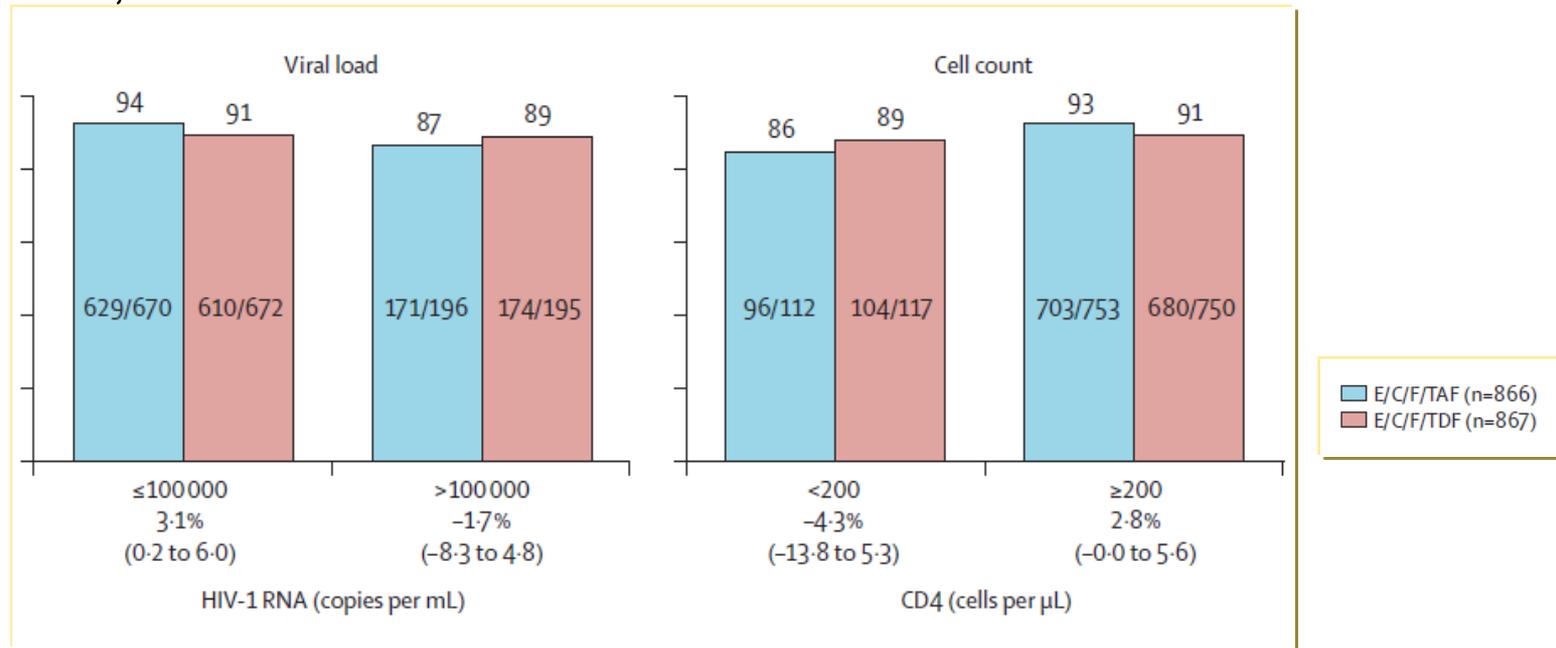
Class	All Pts, Regardless of BL VL or CD4+ Count	Pts With Pre-ART VL < 100,000 c/mL
NNRTI	▪ EFV/TDF/FTC	▪ EFV + ABC/3TC* ▪ RPV/TDF/FTC [†]
Boosted PI	▪ ATV/RTV + TDF/FTC ▪ DRV/RTV + TDF/FTC	▪ ATV/RTV + ABC/3TC*
INSTI	▪ RAL + TDF/FTC ▪ EVG/COBI/TDF/FTC ▪ DTG + ABC/3TC* ▪ DTG + TDF/FTC	

*Only for pts who are HLA-B*5701 negative. †Only for those with CD4+ cell counts > 200 cells/mm³.

- IAS-USA guidelines panel recommend similar approach
- Guidelines published before approval of DTG/ABC/3TC single-tablet regimen

Place des II chez les patients avec CD4 < 200 ou ARN-VIH > 100 000 copies/mL: résultats à court terme

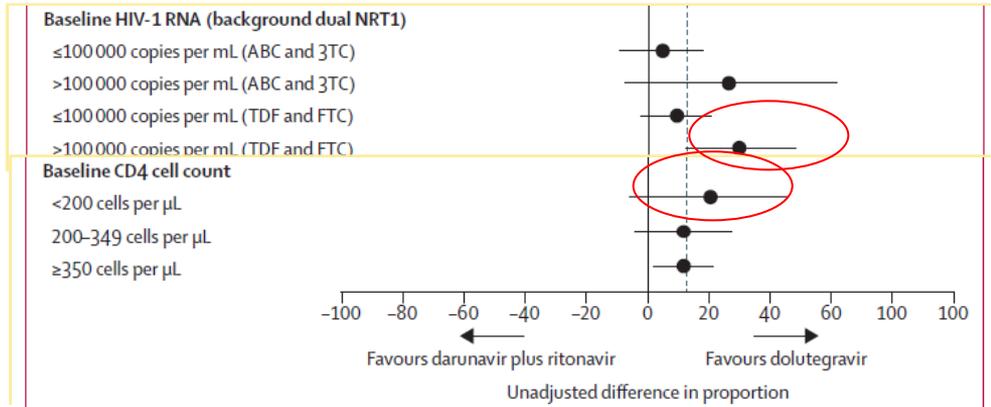
- Essais 106 et 111 (EVG/c + FTC + TAF v. EVG/c + FTC + TDF, patients naïfs, 48 semaines)



Sax, Lancet 2015

Place des II chez les patients avec CD4<200 ou ARN-VIH > 100 000 copies/mL: résultats à moyen terme

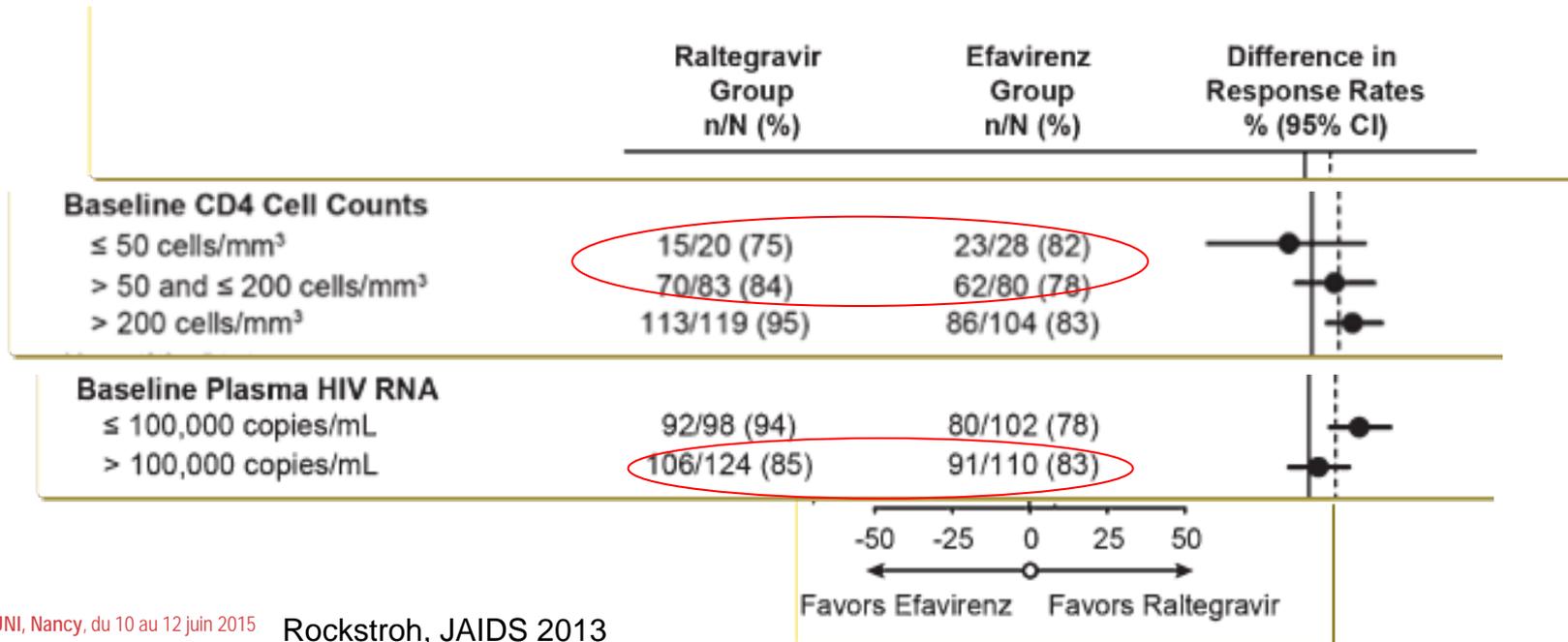
- **Essai FLAMINGO 96 semaines, DTG v. DRV/r, patients naïfs**



	Responders		Unadjusted difference in proportion (95% CI)
	Dolutegravir 50 mg once daily	Darunavir 800 mg plus ritonavir 100 mg once daily	
Baseline plasma HIV-1 RNA*			
≤100 000 copies per mL	144/181 (80%)	132/181 (73%)	6.6 (-2.1 to 15.4)
>100 000 copies per mL	50/61 (82%)	32/61 (52%)	29.5 (13.7 to 45.3)

Place des II chez les patients avec CD4<200 ou ARN-VIH > 100 000 copies/mL: résultats à long terme

StartMRK à 5 ans (EFV v. RAL) Chez patients naïfs

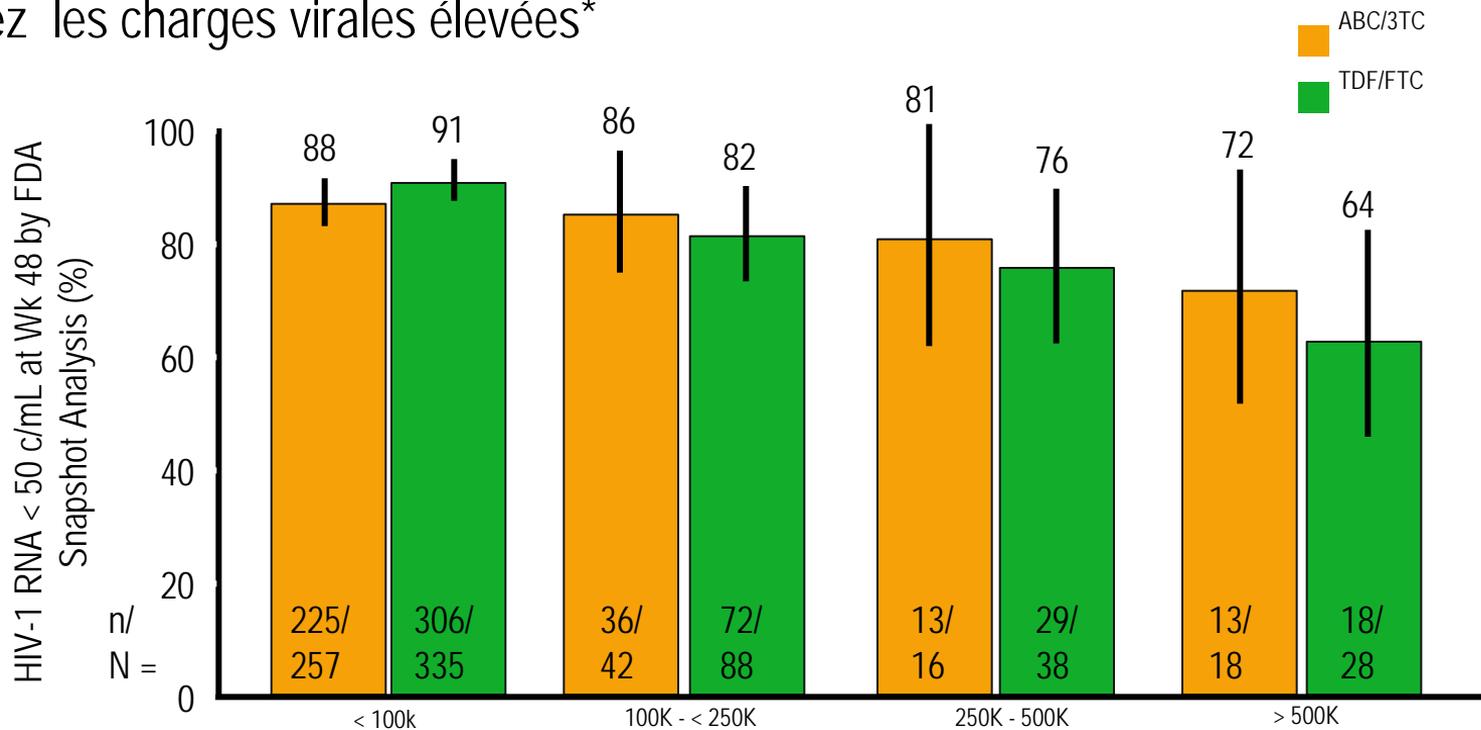


Place des II chez les patients avec CD4<200 ou ARN-VIH > 100 000 copies/mL: patients pré-traités

- **BenchMRK à 5 ans (RAL v. OBT) chez patients en échec**
 - % patients avec ARN-VIH < 50 copies/mL chez patients avec CV > 100 000 copies/mL: **43,8% v. 9,7%**
 - Augmentation des CD4 chez patients avec 50 < CD4 < 200/mm³: **161,3 v. 66,7**
- **TRIO à 2 an (RAL + ETV+DRV/r) chez patients en multi-échec**
 - % patients avec ARN-VIH < 50 copies/mL: 88% (IC95% (82 – 94))
 - Pas d'influence des CD4 ARN-VIH avant mise sous traitement
- **SAILING à 1 an (DTG v. RAL + OBT) chez patients en échec:**
 - % de patients avec ARN-VIH < 50 copies/mL chez patients avec CV > 50 000 copies/mL: 62% v. 47% (mean diff: 15,2%, 1.9 – 28,4)

Quelle association d'INTI ?

Dans SPRING-2, efficacité similaire de ABC/3TC ou TDF/FTC + RAL ou DTG, même chez les charges virales élevées*



II et interactions médicamenteuses

Agent	Potential Drug-Drug Interactions
Raltegravir ^[1]	<ul style="list-style-type: none">▪ Metabolized by UGT1A▪ ATV increases RAL concentrations; dose adjustment not recommended▪ Avoid aluminum- and/or magnesium-containing antacids▪ Rifampin decreases RAL levels; double RAL dose if coadministered with rifampin
Elvitegravir/ cobicistat ^[2]	<ul style="list-style-type: none">▪ Metabolized by CYP3A, CYP2D6▪ COBI increases levels of drugs metabolized by CYP3A▪ Separate dosing with aluminum- and/or magnesium-containing antacids▪ Not recommended for use with rifamycins
Dolutegravir ^[3]	<ul style="list-style-type: none">▪ Metabolized by UGT1A, with contribution from CYP3A▪ Avoid use with ETR unless coadministered with boosted PI; avoid dosing with NVP▪ Separate dosing with aluminum- and/or magnesium-containing antacids▪ DTG may increase metformin concentrations; metformin dose adjustment may be needed; monitor clinically when starting or stopping DTG

1. Raltegravir [package insert]. 2. EVG/COBI/TDF/FTC [package insert]. 3. Dolutegravir [package insert].

Exemple #2: Mme Victoria A., 27 ans

- Consulte à la policlinique en septembre 2014
- Enceinte de 7 mois, émigration récente du Nigéria, filière de travailleuses du sexe
- Se sait porteuse du VIH (un test au pays il y a 3 ans, lors d'une première grossesse « ... on m'a dit que je n'avais pas besoin de traitement après l'accouchement »)
- Pas de papiers, hébergée chez une amie, pas de revenus depuis qu'elle est enceinte

Anamnèse et bilan

- 1^{er} accouchement au pays: dépistage positif tardif au cours de la grossesse, n'a pas reçu de traitement pendant la grossesse, mais perfusion lors de l'accouchement avec dose unique névirapine pour elle puis AZT et névirapine pour le bébé, a priori non infecté
- Bilan à la polyclinique:
 - CD4: 890/mm³
 - ARN-VIH: 45 200 copies/mL, demande de génotypage fait
 - Reste du bilan RAS

Q: quelle attitude thérapeutique pour la maman?

- Paramètres à prendre en compte:
 - Stade de la grossesse
 - Tolérance du traitement
 - Statut de grande précarité

Recommandations du rapport d'Experts 2013 (1)

- **3 volets de prévention de la transmission :**
 - Grossesse => TasP
 - Accouchement => PrEP
 - Nouveau né => prophylaxie post exposition
- **Proposer à toutes les femmes VIH-1 un trt ARV le plus tôt possible et poursuivre après l'accouchement**
- **Tri-thérapie en 1ère intention : 2 INTI + IP/r**
 - AZT + 3TC (le + de données favorable) ou TDF + FTC ; ABC = alternative
 - LPV/R et ATZ/r ; DRV/r = alternative

Recommandations du rapport d'Experts 2013 (2)

- **INNTI non recommandés en 1^{ère} intention**
 - Névirapine contre indiquée chez les femmes avec > 350 CD4
 - EFV : risque de tératogénicité non écarté (recommandé par l'OMS pour des raisons programmatiques)
 - Etravirine et rilpivirine = pas de données
- **Il réservés à des situations particulières :**
 - pb de résistances ou d'intolérance aux autres options
 - si traitement tardif pour ↓ rapide de la CV
- **Maraviroc à réserver aux situations rares sans autre option possible**

Quelle place pour les II pendant la grossesse ?

- DTG et EVG: classe B, RAL: classes C (côtes surnuméraires chez le rat)
- RAL non recommandé en raison d'un manque de données de tolérance et de PK
- Données cliniques pertinentes:
 - Anti-intégrase avec un déclin très rapide de la CV environ 2 Log après 2 semaines¹ (Lennox et al 2009)
 - Passage de la barrière placentaire efficace => effet protecteur potentiel contre la transmission du VIH in utero^{2,3} (McKeown 2010, Hegazi 2012)
 - Persistance de niveaux thérapeutiques de RAL chez le nouveau-né plusieurs jours après la naissance² (McKeown 2010)
 - Accumulation rapide dans les sécrétions cervico-vaginales

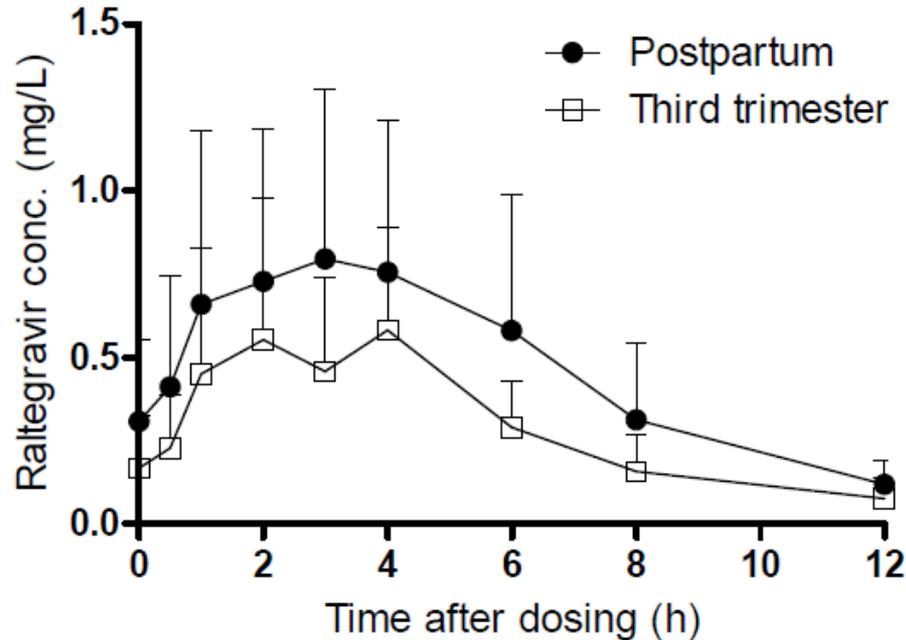
¹Lennox, 2009. ²McKeown, 2010. ³Hegazi, 2012

Cohorte du réseau PANNA

- Cohorte pan-Européenne de 22 femmes dont 68% ont débuté RAL pendant la grossesse (en 4eme agent, sauf si EI)
 - 4 découvertes de VIH à l'occasion de la grossesse
 - 7 traitées par RAL avant la conception
- Raison de traitement par RAL
 - Optimisation d'un traitement déjà existant avec ARN-VIH détectable
 - Switch pour intolérance du traitement antérieur
 - Introduction pour obtention plus rapide d'un ARN-VIH < 50 copies/mL
- A l'accouchement, 86% avec ARN-VIH < 50 copies/mL
- Aucun cas de transmission du VIH au nouveau-né

Données de pharmacocinétique - PANNA

- Baisse de 29% et 36% de l'AUC et de la Cmin pendant / après la grossesse

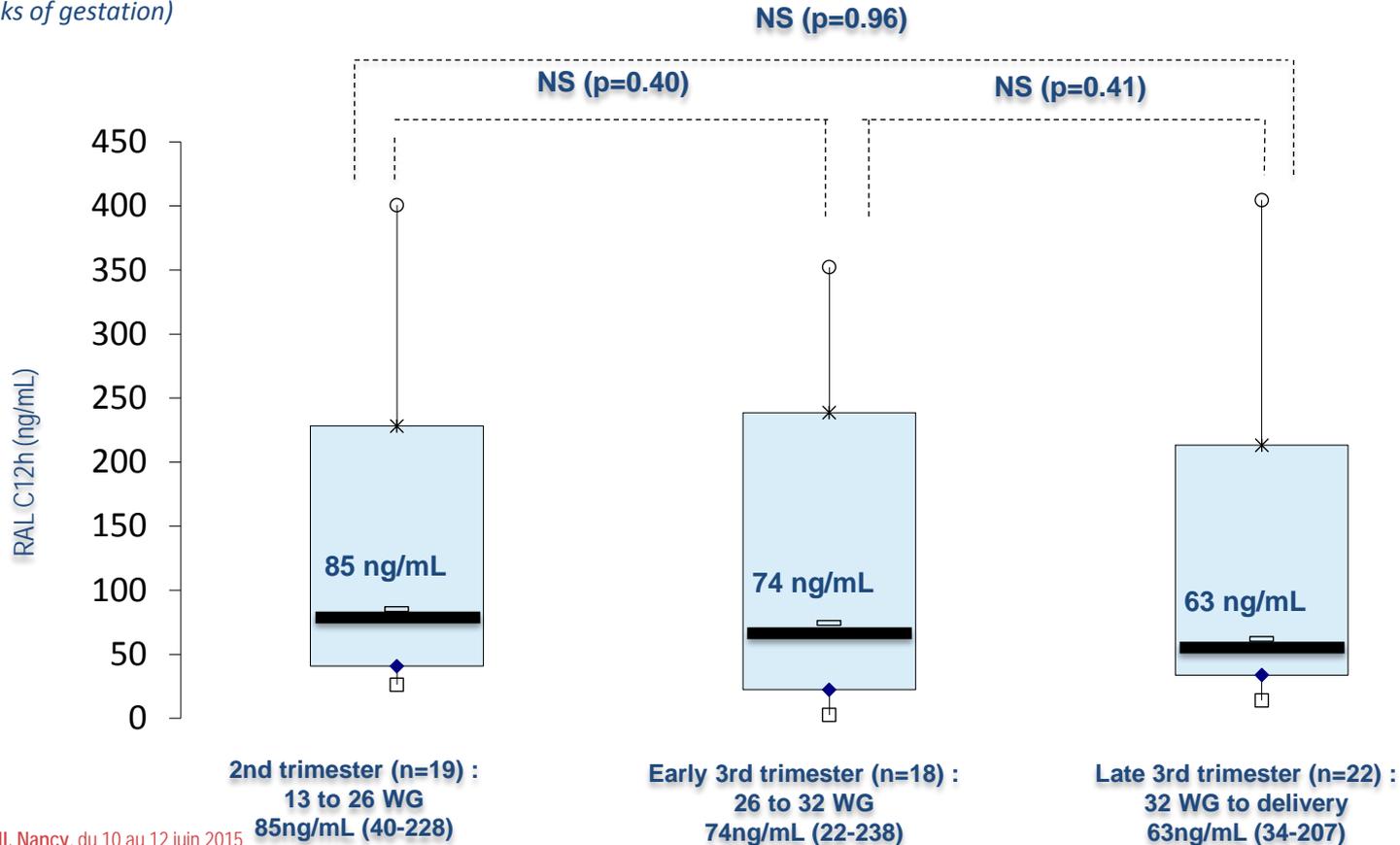


Cohorte du CHU Bichat-Claude Bernard

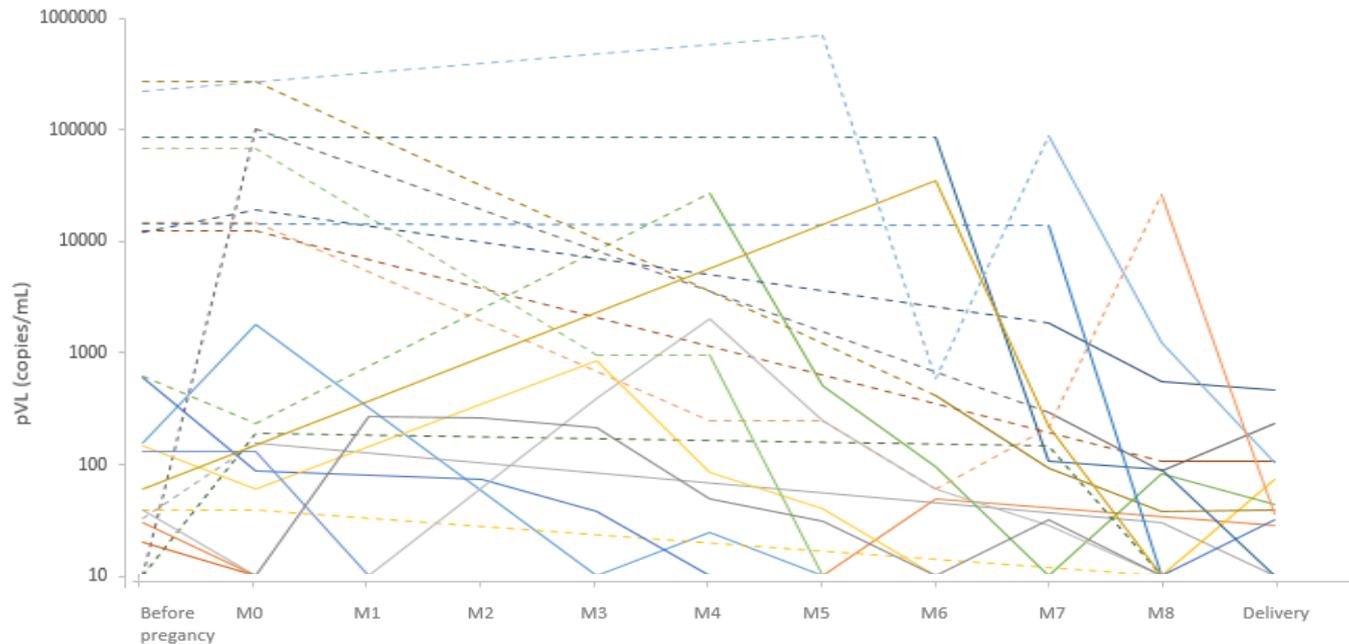
- 23 patientes suivies à Bichat, indication du RAL (en 4eme agent):
 - 39%, déjà sous RAL
 - 13%, initiation pour prévention de transmission
 - 48%, intensification d'un traitement sous-optimal
- **Efficacité thérapeutique**
 - 6 femmes détectables
 - 2 pbs d'observance: 54 et 246 copies/mL
 - 4 traitements tardifs: 76, 109, 113 et 509 copies/mL

Pharmacocinétique du RAL

WG: weeks of gestation)



Efficacité du RAL pendant la grossesse



Lignes pointillées: avant RAL, lignes pleines: après RAL

Conclusion

- Infection opportuniste et grossesse: deux situations encore à haut risque morbide
- Il: ont leur place en 1ere intention dans ces situations d'urgence
 - Rapidité de la maîtrise de la réplication virale (en particulier dans le cadre d'une grossesse)
 - Très bonne tolérance
 - Absence d'interactions significatives (comorbidités)