

Jeudi 13 juin 2013 16h45 – 18h00

Symposium organisé par Bristol-Myers Squibb

Infection VIH

Approche pluridisciplinaire
pour une prise en charge efficace
au long cours

Modérateurs

Pierre-Marie GIRARD (Paris)

Didier NEAU (Bordeaux)

Intervenants

Rodolphe GARRAFFO (Nice),

Roland LANDMAN (Paris),

Anne-Geneviève MARCELIN (Paris)



À propos de Michel, 50 ans



- ✿ Commercial, célibataire, homosexuel, multipartenaire
- ✿ Dernier test de dépistage VIH il y a 5 ans: sérologie négative
- ✿ Bilan initial suite a un test VIH positif: co-infection par le VIH/VHC
- ✿ VIH:
 - Sous type B, ARN-VIH : 64 000 copies/ml
 - Taux de CD4 : 480 /mm³
 - Génotype : sauvage
- ✿ VHC:
 - ARN HCV :2 millions de copies/ml, Génotype 1a
 - ALAT : 57 U/l - ASAT : 70 U/l
 - Bilirubine totale : 21 mmol/l
 - Plaquettes : 245 000/mm³
 - TP : 100 %
 - F2 (Fibroscan®) – A1F2 (Fibrotest®)

Faut-il traiter les 2 infections ?

SPILF, l'AFEF, la SFLS et la SNFMI sur l'utilisation des inhibiteurs de protéase de 1^{ere} génération du VHC chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC de génotype 1

22 Mars 2013

- *La disponibilité de la trithérapie anti-VHC ne modifie pas fondamentalement les indications proposées du traitement de l'hépatite C, mais ses modalités.*
- *· Chez les patients co-infectés par le VIH, la trithérapie doit être envisagée dans des centres expérimentés.*
- *· Le traitement doit être rapidement débuté chez les malades ayant une fibrose sévère (F3-F4) et **est indiqué chez les malades ayant une fibrose modérée (F2).***
- *· Chez les malades ayant une fibrose non sévère (F0-F1), l'indication du traitement est envisagée au cas par cas, en prenant en compte le caractère potentiellement délétère de l'inflammation chronique, les facteurs connus de progression de la maladie hépatique (**age > 50 ans, sexe masculin**, syndrome métabolique, activité nécrotico-inflammatoire), l'existence, de manifestations extra-hépatiques, les facteurs connus de progression, **l'impact du traitement antiviral sur la réduction du risque de transmission du VHC**, ainsi que **la motivation des patients.***

Traitement de l'infection par le VIH



• Contexte patient

- Antécédent familial de coronaropathie et infarctus du myocarde (père, 65 ans)
- TA : 12,5 / 7, pas de sd métabolique
- Tabagie: 30 p/a
- Pas de co-morbidités connues
- Pas de traitements associés

• Génotype : sauvage

- Patient *a priori* hostile à des traitements trop lourds, complexes, peu compatible avec ses horaires...

Quelle trithérapie en initiation ?

Épidémiologie de la résistance virale chez les patients naïfs

- **12% des patients en primo-infection sont infectés par un virus résistant à au moins une classe médicamenteuse**
 - Fréquence stable au cours du temps
 - INTIs: 5,6%; INNTIs:7,1%% et IP: 2,1%
 - Augmentation significative de la transmission de sous-types non-B : 33% en 2007-2012, vs 25,5 % en 2005-2006 et 10,3 % en 1996-1998 ($p < 0.001$)

Chaix, AIDS 2009; Chaix, CID 2013

- **9% des patients ayant une infection chronique sont infectés par un virus portant au moins une mutation de résistance aux ARV dans la protéase ou la transcriptase inverse**
 - Fréquence stable depuis 2006/2007
 - En 2010/2011, diminution significative de la prévalence de la résistance aux IPs (1,8% vs 5,0%, $p = 0,003$)
 - Les homosexuels masculins infectés par un virus de sous-type B sont plus fréquemment infectés par un virus résistant

Descamps, JAC 2013

Initiation d'un traitement ARV



✿ 2 Nucs +

- IP ?
- Non-nuc ?
- Anti-intégrase ?

✿ Arguments guidant le choix :

- Risque cardiovasculaire
- Simplification du traitement
- CV < 100 000 copies/ml

→ **Tenofovir / Emtricitabine / Rilpivirine** en association fixe

En insistant sur la nécessité de la prise au moment des repas

ÉVOLUTION À 4 MOIS



Évolution à 4 mois



- Au plan virologique et immunologique
 - Charge virale indétectable : < 20 copies / ml
 - CD4 : 630 /mm³

- Évaluation de l'observance
 - 2 oublis mentionnés par le patient
 - Dosages PK :
 - Cmin TDF : 40 ng/ml
 - Cmin RPV : 80 ng/ml

À propos des dosages d'ARV

- Les dosages d'ARVs ne peuvent être utiles pour juger de l'observance que s'ils ont été réalisés sans que le patient en ait été au préalable informé, et à plusieurs reprises
- Les ARVs qui relèvent d'un suivi thérapeutique pharmacologiques sont ceux pour lesquels une relation concentration/efficacité/toxicité a pu être mise en évidence (IPs, INNTIs, TDF, RAL)
- Ici, le dosage de TDF peut-être utile surtout dans un but de **prévention de la néphrotoxicité** (cible < 60 – 90 ng/mL); pour les autres dans la mesure où CV < 20 cp/mL et CD4 > 500/mm³ : le STP ne se justifie pas.
- La rilpivirine voit sa biodisponibilité réduite de 40 à 50% si prise à jeun. Le TDF a une biodisponibilité améliorée de 40% si il est pris au cours d'un repas; l'association doit donc être prise en mangeant, pour prévenir toute perte d'efficacité

BILAN A 7 MOIS



Bilan à 7 mois



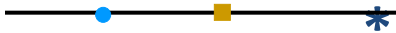
- Bon état général : Michel se sent « en pleine forme »
- Au plan virologique et immunologique
 - Charge virale : 380 copies/ml ... → 420 copies/ml 15 jours plus tard
 - CD4 : 650 /mm³
- Évaluation de l'observance
 - Dosages PK patient non prévenu: normaux
 - Cmin TDF : 42 ng/ml
 - Cmin RPV : 78 ng/ml
- Génotype standard : **M184V**

À quoi attribuer cet échappement virologique?

La quasispèce virale

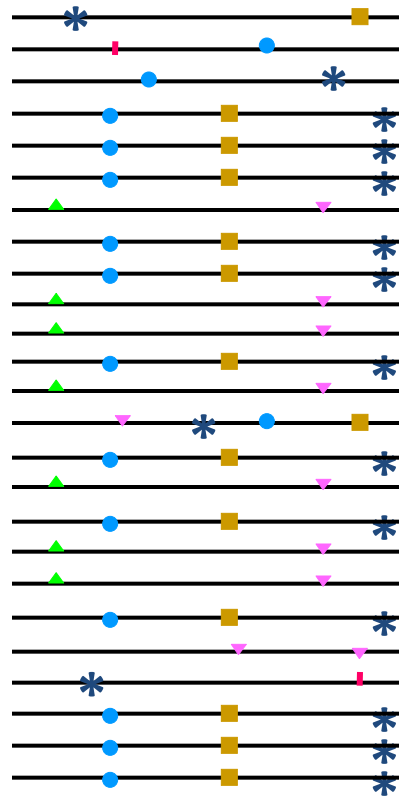
Population virale totale

Séquençage direct



Etude des virus représentant > 20%
de la population totale

Pas d'haplotypage



Analyse clonale

Clonage classique

Séquençage haut débit



Etude des virus
minoritaires < 20%

Haplotypage

Nouvelles techniques de séquençage à haut débit

	454 Roche	Illumina solexa	Life technologies	
			Solid	Ion torrent
Appareil	GS Junior, GS FLX	HiSeq, MiSeq	5 500, 5 500 xl	Ion PGM, Ion Proton
Méthode d'amplification	PCR en émulsion	PCR en phase solide	PCR en émulsion	PCR en émulsion
Méthode de séquençage	Pyroséquençage	Terminaison réversible	Ligation	Biochimique : ion H ⁺
Données générées	150 Mb → 1Gb	1Gb → 100 Gb	10 Gb → 140 Gb	10 Mb → 10 Gb
Longueur des séquences	400-800 pb	100-250 pb	50-75 pb	35-400 pb
Inconvénient	Régions homopolymériques	Assemblage	Régions homopolymériques	

Détection des variants représentant moins de 20% de la population virale (seuil <1%)

Fréquence de détection des variants résistants minoritaires

NNRTI Mutation	Frequency	Percent
L100I	2	2.90
K101E	6	8.70
K103N	20	28.99
K103S	2	2.90
K103T	2	2.90
V106A	1	1.45
Y181C	10	14.49
Y181I	2	2.90
Y188C	1	1.45
Y188H	3	4.35
G190A	5	7.25
G190E	8	11.59
P225H	6	8.70
K238N	1	1.45
TOTAL	69	100

*Low frequency variants with RT E138K were also identified in ARV-naïve subjects but E138K is currently not listed as a major NNRTI mutation in Stanford HIVdb.

* Ultra-Deep Sequencing

- 206 patients naïfs d'ARV
 - UDS*
 - 49 pts (23,8%) ont un virus porteur d'une mutation de résistance aux INNTIs
 - 11pts (5,3%) ont un virus porteur de plusieurs mutations aux INNTIs
- Charge virale « résistante »
 - Fréquence variant x CV cp/ml
 - Des variants représentant moins de 20% de la population virale peuvent correspondre à des CV mutationnelles élevées

Kozal, IHDRW 2011

Variants résistants minoritaires aux INNTI et échec virologique



Low-Frequency HIV-1 Drug Resistance Mutations and Risk of NNRTI-Based Antiretroviral Treatment Failure A Systematic Review and Pooled Analysis

Méta-analyse

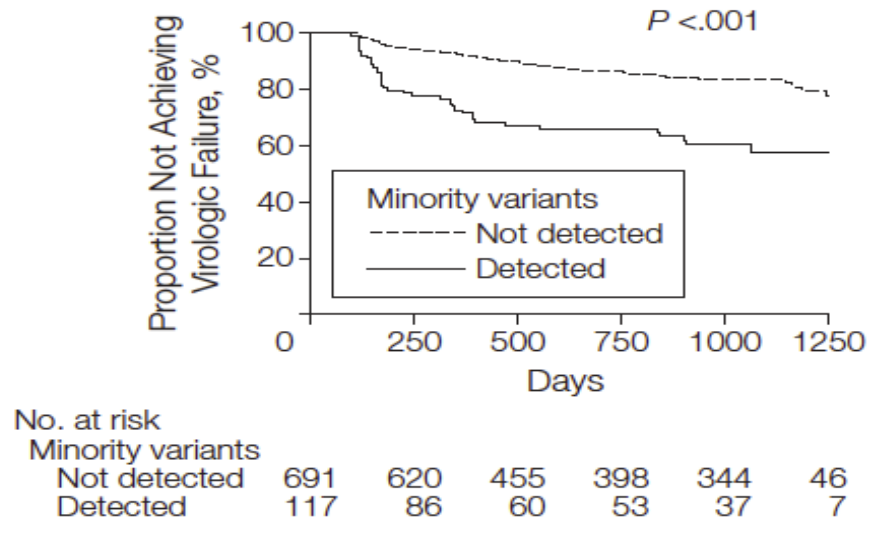
10 études identifiées, 985 patients
CD4 : 229 c/m
HIV-1 RNA : 5. log cps/mL.

Evaluation des mutations

INNTI : **K103N**, Y181C
INTI : M184V et K65R

**VRMs détectés chez 19%
(187/808) des pts**

Figure 2. Kaplan-Meier Curves for Proportion of Patients Without Virologic Failure by Presence of Drug-Resistant HIV-1 Minority Variants



VRM et risque d'échec virologique à une 1^{ère} ligne contenant des INNTI: résultats d'une étude de cohorte européenne

- Patients naïfs : CV ≤ 50 copies/mL dans les 6 mois après mise sous 2 INTI+1 INNTI
- Etude cas-contrôle: 76 cas (2 CV consécutives > 200 copies/mL après > 6 mois) et 184 contrôles (CV ≤ 200 copies/mL)
- UDS centralisé sur plasma pré-thérapeutique congelé
- Exclusion des patients avec virus porteurs de ≥ 1 mutation IAS INNTI par séquençage standard
- 55/260 (21%) VRM
 - 6% NRTI, 17% NNRTI
 - V90I (5%), V106I (4%), M230I et M184I (3%)

VRM et risque d'échec virologique à une première ligne contenant des INNTIs

			Odds ratios (OR) of viral rebound >200 copies/mL	
Detection of	Cases N=76	Controls N=184	Adjusted* OR (95% CI)	p
≥1 IAS,				
No	52 (68.4%)	153 (83.2%)	1.00	
Yes	24 (31.6%)	31 (16.8%)	2.75 (1.35, 5.60)	0.005
≥1 IAS NRTI				
No	68 (89.5%)	175 (95.1%)	1.00	
Yes	8 (10.5%)	9 (4.9%)	2.27 (0.76, 6.77)	0.140
≥1 IAS NNRTI				
No	57 (75.0%)	158 (85.9%)	1.00	
Yes	19 (25.0%)	26 (14.1%)	2.41 (1.12, 5.18)	0.024
Mutational load				
Zero	52 (68.4%)	153 (83.2%)	1.00	
400-1,000	6 (7.9%)	8 (4.3%)	2.58 (0.68, 9.73)	0.162
1,000+	18 (23.7%)	23 (12.5%)	2.81 (1.26, 6.24)	0.011

* adjusted for calendar year of starting NNRTI, time from sample, viral load, NRTI pair started, NNRTI started ethnicity, HIV subtype, gender, and cohort study

VRM et risque d'échec virologique à une 1^{ère} ligne contenant des INNTI: résultats d'une étude de cohorte européenne

- Détection de VRM (1-24%) associée à un risque X2 d'échec virologique chez des patients naïfs qui initient 2 INTI + 1INNTI
 - Quelle que soit l'association de INTI utilisée (ABC/3TC; TDF/FTC; AZT/3TC, TDF/3TC)
 - Quel que soit l'INNTI: NVP ou EFV
- La nature prospective de cette analyse et la relation dose-réponse avec la charge mutationnelle suggèrent une relation causale

Seuil cliniquement pertinent

- Quantité de variants minoritaires associée à l'échec

- K103N : 1%

Halvas, JID 2010

- K103N : 2000 copies/ml

Goodman, AIDS 2011

- K103N : si >1%, risque d'échec x 2

- si >1000 copies/ml, risque d'échec x 4

Li, JAMA 2011

- Première ligne de traitement

L'utilisation de tests génotypiques ultra-sensibles avant traitement par INNTI permettrait d'éviter 1 échec virologique pour 11 patients testés

Li, JAMA 2011

VRMs détectés pour toutes les classes thérapeutiques

Table 2. Prevalence of drug-resistance mutations at baseline, according to sequencing method used to detect mutations.

Mutation reference, drug resistance class	Sequencing method		<i>P</i> ^a
	Standard	Ultra-deep	
IAS-2006			
NNRTI	9 (3.5)	20 (7.8)	.003
NRTI	15 (5.8)	34 (13.2)	<.001
PI	5 (1.9)	10 (3.9)	.06
Any	26 (10.1)	55 (21.3)	<.001
Stanford HDRM			
NNRTI	17 (6.6)	39 (15.1)	<.001
NRTI	16 (6.2)	36 (14.0)	<.001
PI	6 (2.3)	12 (4.7)	.03
Any	35 (13.6)	73 (28.3)	<.001

NOTE. Data are no. (%) of 258 participants. Stanford HDRM, 2006 Stanford HIV Drug-Resistance Database mutations; IAS, International AIDS Society, USA, reference list [13]; NNRTI, nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor.

^a *P* calculated by McNemar's test for dependent proportions.

Impact des variants minoritaires sur la réponse aux INTI, IP, anti-CCR5 et II

- Fréquence de variants X4 > 1% corrélée à l'échec virologique sous anti-CCR5

Swenson, JID 2011

- Variants résistants aux INTI : pas d'impact sur la réponse virologique

Li, JAMA 2011

- Variants résistants aux IP = 8% mais pas d'impact (barrière génétique élevée)

Lataillade, PLoS One 2012

- Mutation Q148R : fréquente à un très faible niveau et sans impact sur la réponse aux II

Charpentier, AIDS 2010

Armenia, JID 2012

Conclusions sur les variants minoritaires

- **Fréquence élevée de VRM** (20% pour les INNTI chez les pts naïfs)
- **Associés à l'échec virologique aux INNTI de 1^{ère} génération**
 - Etravirine and Rilpivirine?
- **Impact sur les autres classes d'ARV**
 - Anti-CCR5: quantité de X4 >1% associée à l'échec virologique
 - IP: probablement pas (une seule étude....)
 - II: ? "jeune classe" utilisée depuis peu (résistance primaire encore peu fréquente)
- **Tests disponibles**
 - Coût, automatisation
- **Des études supplémentaires sont nécessaires**
 - Standardiser les outils et les algorithmes bioinformatiques et d'interprétation
 - Déterminer le seuil cliniquement pertinent pour chaque mutation
 - Valider l'intérêt dans la prise en charge des patients

Bilan à 7 mois



- ✿ Pour rappel
- ✿ Michel « en pleine forme »

- ✿ Au plan virologique et immunologique
 - Charge virale : 420 copies/ml
 - CD4 : 650 /mm³
- ✿ Tolérance du traitement sans problèmes.

- ✿ Évaluation de l'observance
 - Dosages PK : normaux (idem qu'à 4 mois)

- ✿ Génotype standard : M184V
- ✿ Variants minoritaires : test à réaliser ?

Quelle adaptation thérapeutique ?

Adaptation thérapeutique que modifier?



- Maintien de l'association TDF / FTC +
 - Anti-intégrase ?
 - IP ?

Arguments virologiques



Impact des variants minoritaires



Arguments pharmacologiques



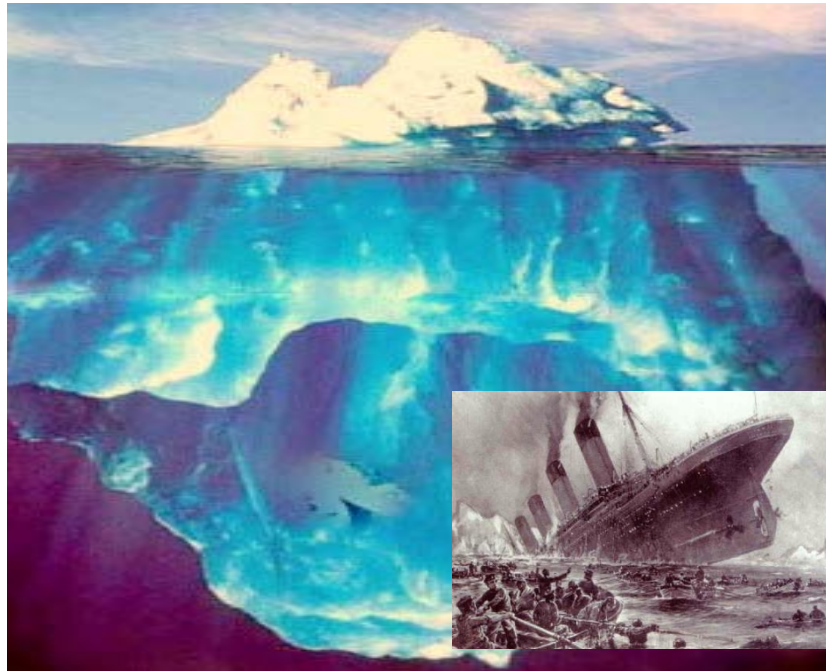
Compatibilité avec l'hépatite C
et son traitement potentiel

Arguments virologiques



- M184V: résistance FTC/3TC
 - Si II : « bithérapie fonctionnelle » ?
 - Intérêt de passer à un IP boosté vs II
- Présence de VRM K65R, E138K, autres?
 - Impact sur la réponse à un traitement de relais?
 - Pour les INNTIs

Halvas, JID 2010



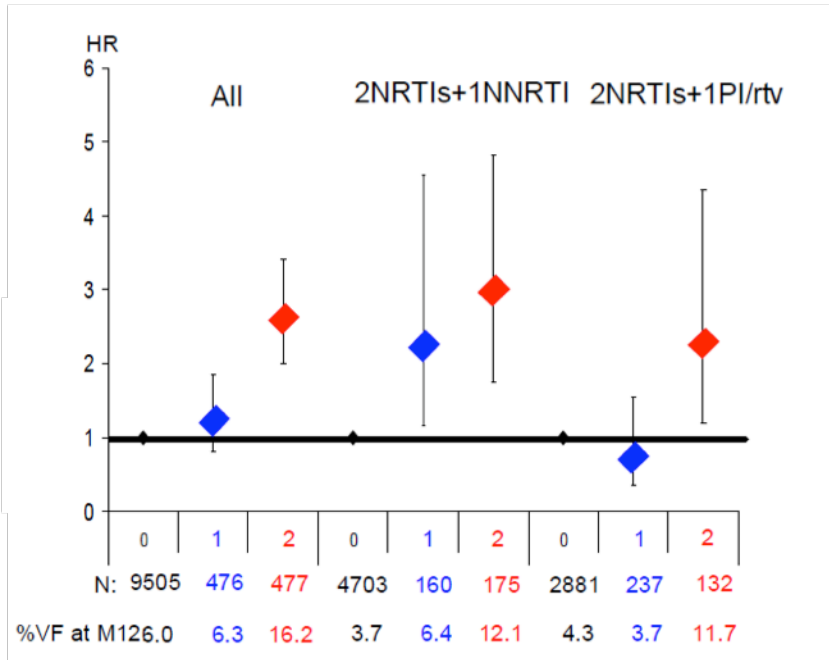
Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study

Linda Wittkop, Huldrych F Günthard, Frank de Wolf, David Dunn, Alessandro Cozzi-Lepri, Andrea de Luca, Claudia Kücherer, Niels Obel, Viktor von Wyl, Bernard Masquelier, Christoph Stephan, Carlo Torti, Andrea Antinori, Federico García, Ali Judd, Kholoud Porter, Rodolphe Thiébaud, Hannah Castro, Ard I van Sighem, Céline Colin, Jesper Kjaer, Jens D Lundgren, Roger Paredes, Anton Pozniak, Bonaventura Clotet, Andrew Phillips, Deenan Pillay, Geneviève Chêne*, for the EuroCoord-CHAIN study group†*

www.thelancet.com/infection Published online February 28, 2011 DOI:10.1016/S1473-3099(11)70032-9

- **Objectif** : étudier l'impact de la transmission de résistance sur la réponse virologique à un traitement de première ligne
- **Etude collaborative européenne (EuroCoord-CHAIN)**:
10 458 patients naïfs ayant initié un traitement ARV et avec test génotypique disponible avant la mise sous ARV
- **Echec virologique** : 2 CV consécutives >500 copies/ml après 6 mois de traitement
- **Analyse multivariée** après ajustement sur sexe, âge, CV et CD4 préthérapeutique, sous-type, origine, année de début du traitement et groupe de transmission

Impact de la transmission de résistance sur la réponse virologique à un traitement de première ligne



◆ ≥ 1 mutation OMS et résistance à ≥ 1 ARV prescrit (Stanford 3,4,5)

◆ ≥ 1 mutation OMS mais traitement prescrit pleinement actif (Stanford 1,2)

- ✱ Transmission de résistance associée à une moins bonne réponse virologique
 - Risque d'échec virologique plus élevé quand il y a au moins une mutation de résistance à au moins 1 ARV prescrit
- ✱ Transmission de résistance pas associée à l'échec virologique si traitement pleinement actif
- ✱ **Mais**, risque accru d'échec virologique avec 2NRTI/NNRTI, même quand traitement pleinement actif s'il y a présence d'au moins une mutation de résistance: VRMs?

✱ Conclusions :

- On ne voit pas la partie immergée de l'iceberg
- Faut-il débiter avec un IP/r quand il n'y a pas de test de résistance disponible ou si présence d'au moins 1 mutation de résistance ?

Arguments pharmacologiques

- Les écueils à éviter en cas de traitement de l'HCV :
 - Interaction médicamenteuse cliniquement significative (BOC inducteur CYP 3A4)
 - Problème avec les IPs boostés, réduction importante de leur ASC
 - Moins de risque avec RAL car métabolisé en priorité par UGT1A1
 - Induction du BOC par la rilpivirine: oui mais limitée (ASC < +40%)
 - Risques de surtoxicité

Adaptation thérapeutique



- Maintien de l'association TDF / FTC +
 - Anti-intégrase ?
 - IP ?

Arguments virologiques



Impact des variants minoritaires



Arguments pharmacologiques



Compatibilité avec l'hépatite C
et son traitement potentiel

Adaptation thérapeutique



- ✿ Maintien de l'association TDF / FTC +
 - Anti-intégrase ?
 - IP ?
- ✿ Traitement proposé : **TDF / FTC + ATV/r**
- ✿ Bilan à 1 mois :
 - CV indétectable
 - Tolérance bonne
 - Fonction rénale stable

BILAN À 1 AN



Bilan à 1 an

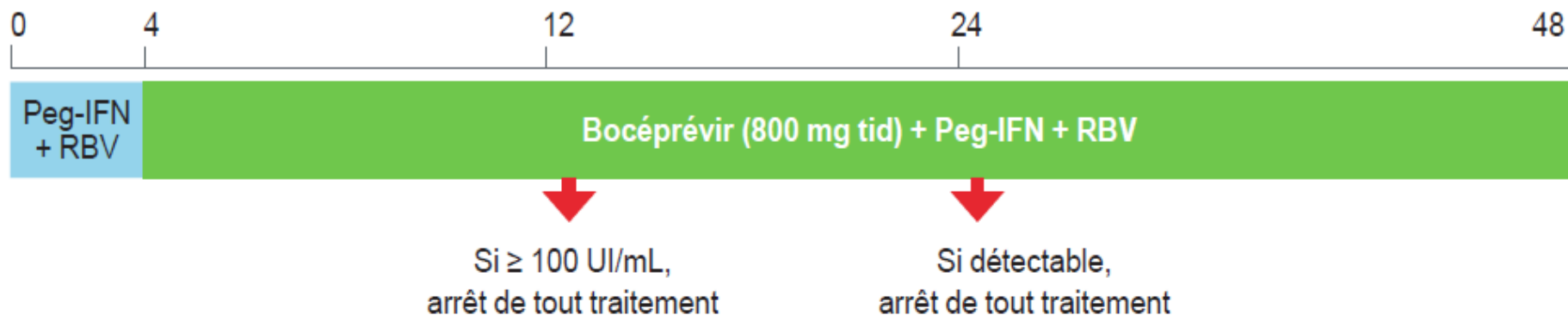


- Au plan de l'infection par le VIH
 - Charge virale indétectable
 - CD4 : 700/mm³
- ... Mais
- Au plan hépatique
 - Fibroscan[®] : F2 – Fibrotest[®] : A3F3
 - Échographie hépatique : pas de nodule, ni d'hypertension portale
 - Ponction Biopsie hépatique : F3
 - Charge virale VHC : 2 millions de copies/ml
 - Augmentation des transaminases : ALAT : 80 U/l – ASAT : 85 U/l

Faut-il traiter son hépatite C et avec quel traitement?

Faut-il adapter le traitement de l'infection par le VIH ?

Utilisation du BOC ou du TVR chez les patients co-infectés VIH-VHC



ARN VHC



ARN VHC

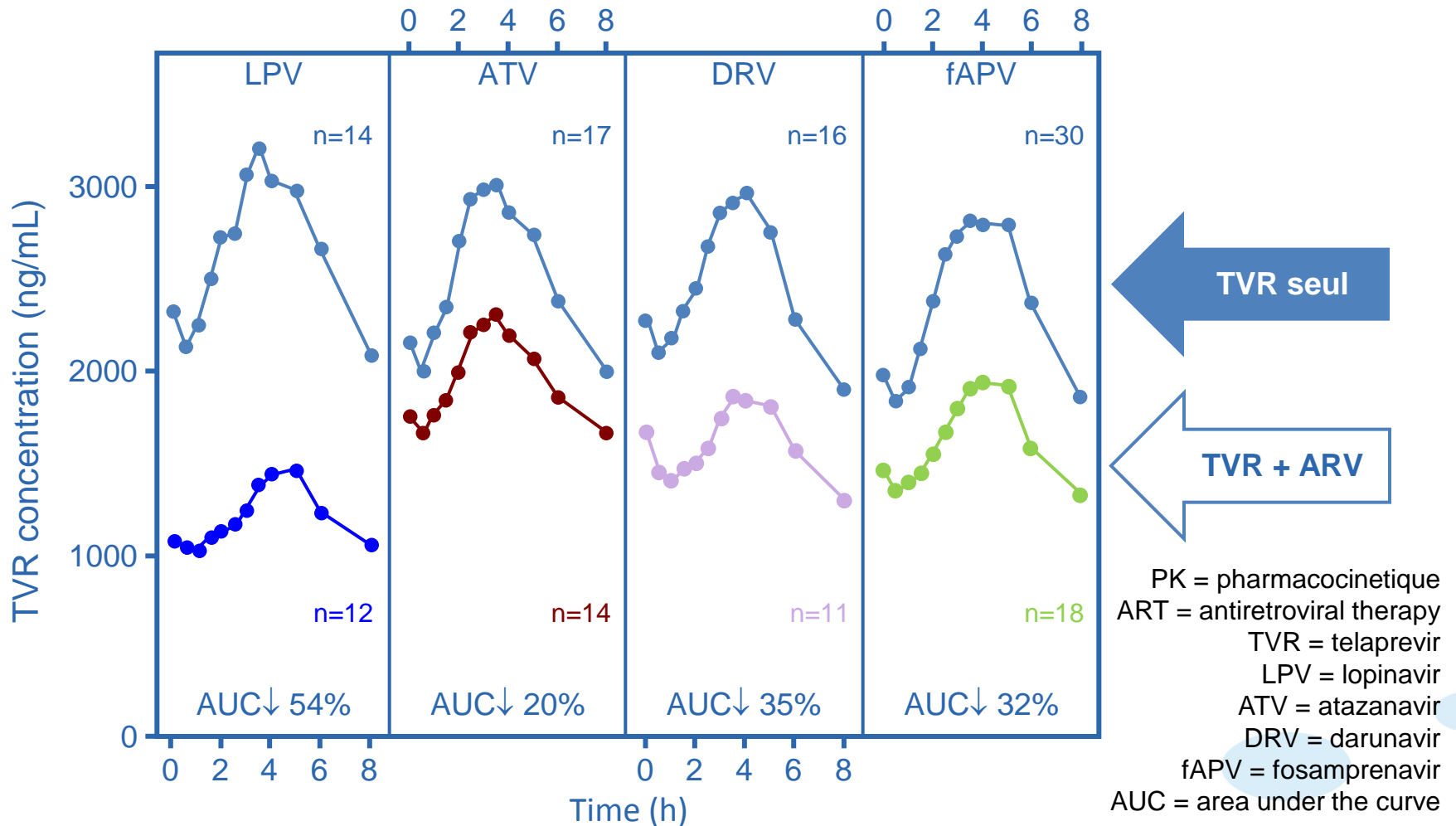
Utilisation du TVR chez les patients co-infectés

VIH/VHC SPILF – SFLS – AFEF – SNFMI, Mars 2013

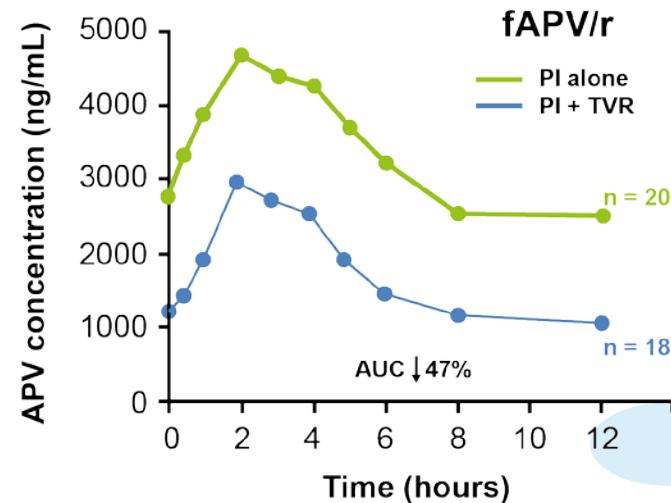
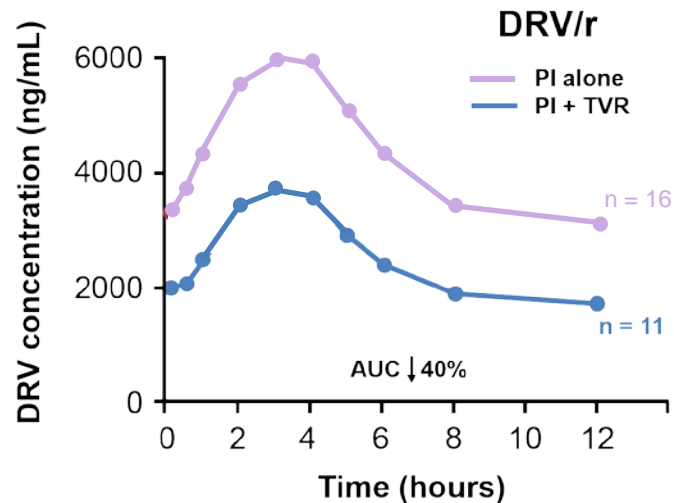
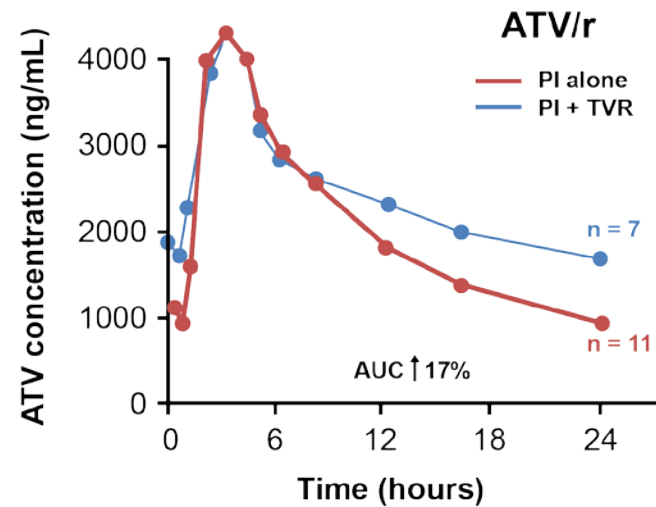
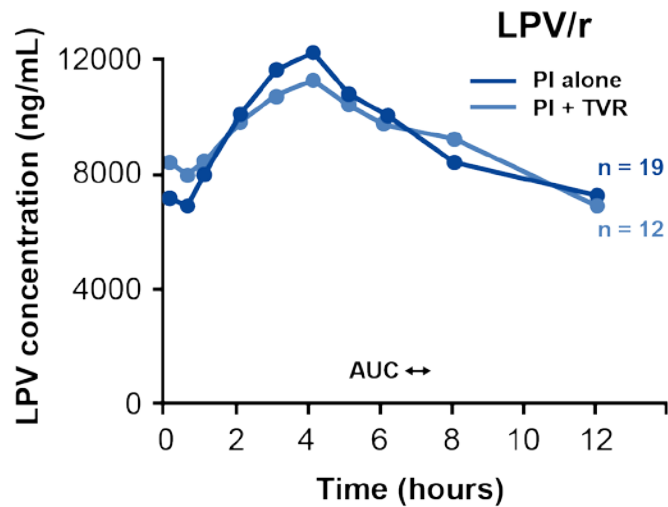
- Données concernant l'évolution des Cmin lors des interactions entre télaprévir et antirétroviraux

ARV	TVR → ARV (Cmin)	ARV → TVR (Cmin)
APV/r	↘ 56 %	↘ 30 %
ATV/r	↗ 85 %	↘ 15 %
DRV/r	↘ 42 %	↘ 32 %
LPV/r	↗ 14 %	↘ 52 %
RTV (100 mg bid)	-	↘ 75 % (TVR 250 mg bid) ↘ 32 % (TVR 750 mg bid)
EFV	↘ 10 % ↘ 11 %	↘ 25 % (TVR 1125 mg tid) ↘ 48 % (TVR 1500 mg bid)
ETR		↗ 25 %
RPV	↗ 89 %	↗ 13 %
RAL	↗ 31 % (↗ 37 % G-RAL)	

Interactions TVR et IPs



Interactions TVR et IPs



Interactions du TVR avec les ARVs



• IPs

- Diminution des ASC du TVR lorsqu'il est administré conjointement aux principales antiprotéases du VIH
- Effet le plus faible constaté avec l'ATV/r : diminution de 20% de l'ASC du TVR contre 35% pour le DRV/r
- ATV/r : IP anti-VIH préférentielle dans le contexte des trithérapies anti-VHC actuelles

• Inhibiteurs de l'intégrase

- RAL non métabolisé par le CYP3A4 : peu d'effet du RAL sur la pharmacocinétique du TVR

TVR et ARV : recommandations et adaptations

Données de PK obtenues chez des volontaires sains

Antirétroviral	Recommandations
Données disponibles	
Atazanavir/r	Monitoring clinique et biologique de l'hyperbilirubinémie
Darunavir/r Fosamprenavir/r Lopinavir/r	NON recommandés
Efavirenz	Augmentation de dose du TVR (1125 mg/8h)
Raltegravir (non CYP)	Pas d'ajustement de dose requis
Tenofovir	Augmentation du TDF (30%). Monitoring clinique et biologique justifié.
Études en cours	
Etravirine & Rilpivirine	

Bilan à 1 an



- ➔ Mise en place d'un traitement de l'infection par le VHC
 - IFN-Peg/RBV + Telaprevir

- ✿ 6 mois après l'arrêt du traitement anti-VHC
 - ARN VHC : indétectable
 - Transaminases : taux normaux

BILAN À 3 ANS



Bilan à 3 ans



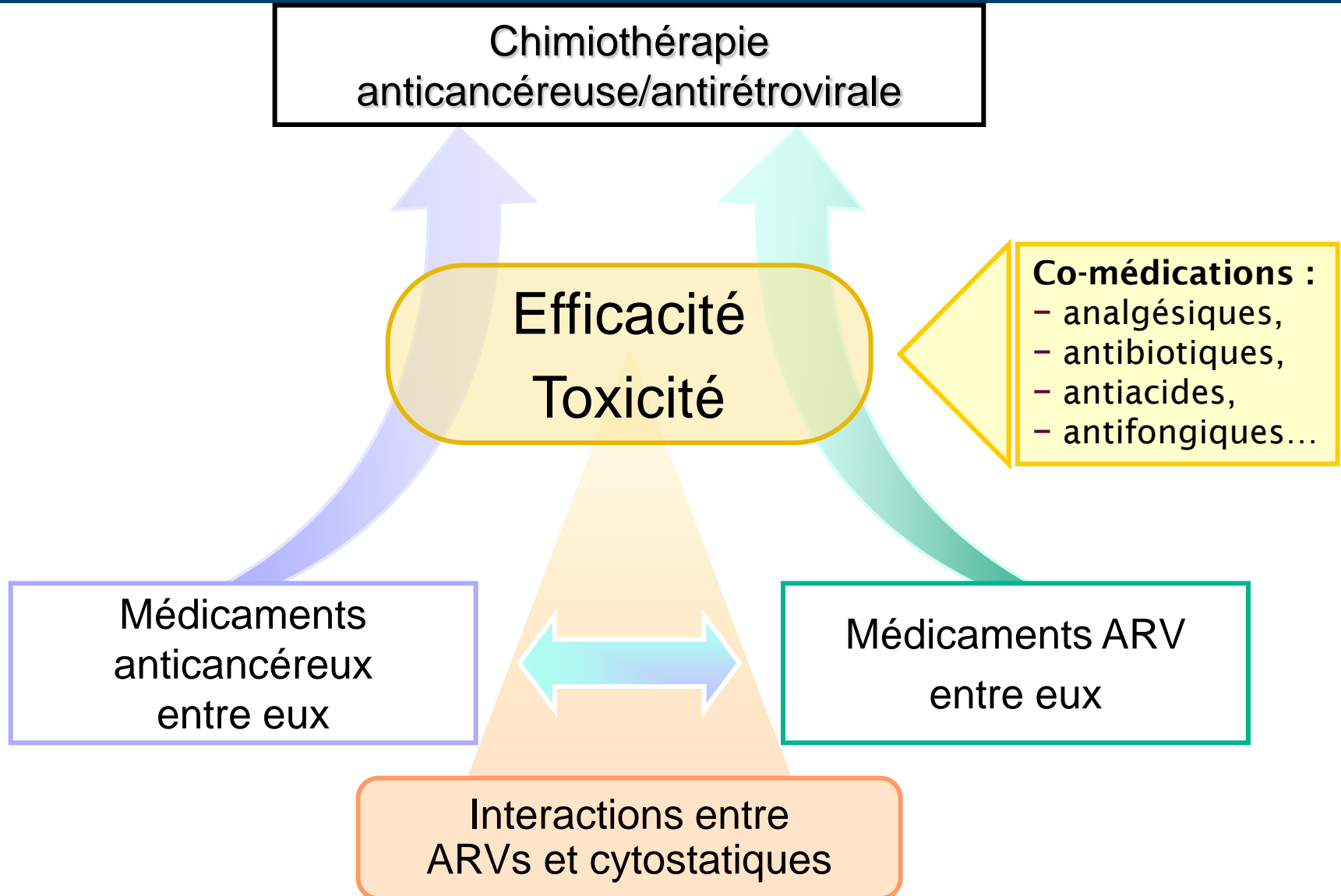
Michel se sent toujours en forme a 53 ans
Traitement ARV efficace par TDF/FTC/ATV/r

Mais...

- ✿ Présence d'une toux chronique persistante depuis 3 mois
 - Radiothoracique : tâches évocatrices de CK BP
 - Scanner + fibroscopie : carcinome bronchique à petites cellules
 - Traitement par chimiothérapie standard : etoposide + cisplatine

Faut-il adapter le traitement de l'infection par le VIH ?

Multiplés interactions possibles



Arguments pharmacologiques sur les interactions ARV-chimiothérapie

- Interactions PK démontrées ou potentiellement probables :
 - étoposide
- Interactions pharmacodynamiques
 - cisplatine
- **Etoposide**: substrat de la Pgp et des CYP450 3A4 (+++), 2E1 et 1A2 (+). Impact de l'induction par les INNTIs et de l'inhibition par les IPs/r et Cobicistat
- **Cisplatine**: responsable de néphrotoxicité, l'association avec des ARVs néphrotoxiques (TDF, IDV) est à proscrire **ou à n'utiliser qu'avec précaution et surveillance pharmaco-clinique étroite.**

ARV et traitement anticancéreux : à retenir

- L'instauration d'un traitement anticancéreux chez un patient séropositif nécessite une **optimisation du traitement antirétroviral** afin de limiter les interactions médicamenteuses
 - d'ordre pharmacocinétique (perte d'efficacité ou augmentation de toxicité)
 - d'ordre pharmacodynamique, e.g addition de toxicités propres ou communes à chaque molécule (ex: rénale, hématologique ...)
- Il est indispensable de prendre une **décision collégiale** (RCP) sur les choix thérapeutiques avant de traiter un patients HIV + atteint de cancer.

Adaptation du traitement ARV et chimiothérapie



- ✿ Décision
- ✿ Arrêt TDF/FTC et passage a ABC/3TC (HLAB 5701 -)
- ✿ Maintien ATV/r et surveillance toxicité hématologique
possiblement accrue a l'étoposide



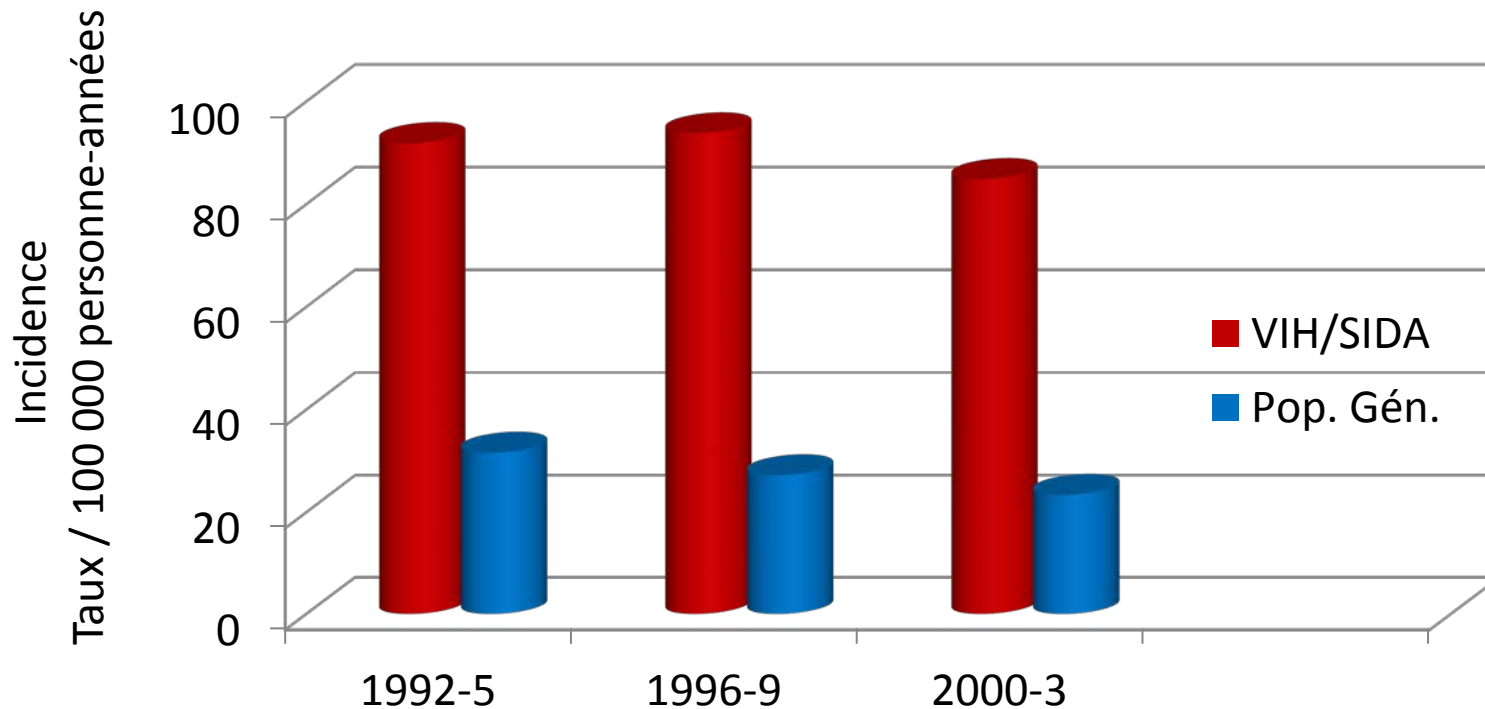
Mais ...

- Présence d'une toux chronique persistante chez ce patient fumeur
 - Radiothoracique : tâches évocatrices
 - Scanner : cancer bronchique à petites cellules
 - Traitement par chimiothérapie standard : etoposide + cisplatine

Le CBPC aurait-il pu/dû être dépisté ?

Incidence des cancers bronchiques dans la population infectée par le VIH

Données du NCI : comparaison avec l'incidence dans la population générale



VIH et cancer bronchique

- Infection VIH corrélée à un tabagisme plus fréquent ... mais incidence des cancers bronchiques chez les tabagiques comparable à celle de la population générale fumeuse

Levine AM, Seaberg EC, Hessel NA, Preston-Martin et col. HIV As a Risk Factor for Lung Cancer in Women: Data From the Women's Interagency HIV Study. J Clin Oncol. 2010 Feb 22.

- Cohorte française FHDH-ANRS CO4 : risque de cancer inversement corrélé aux taux de CD4

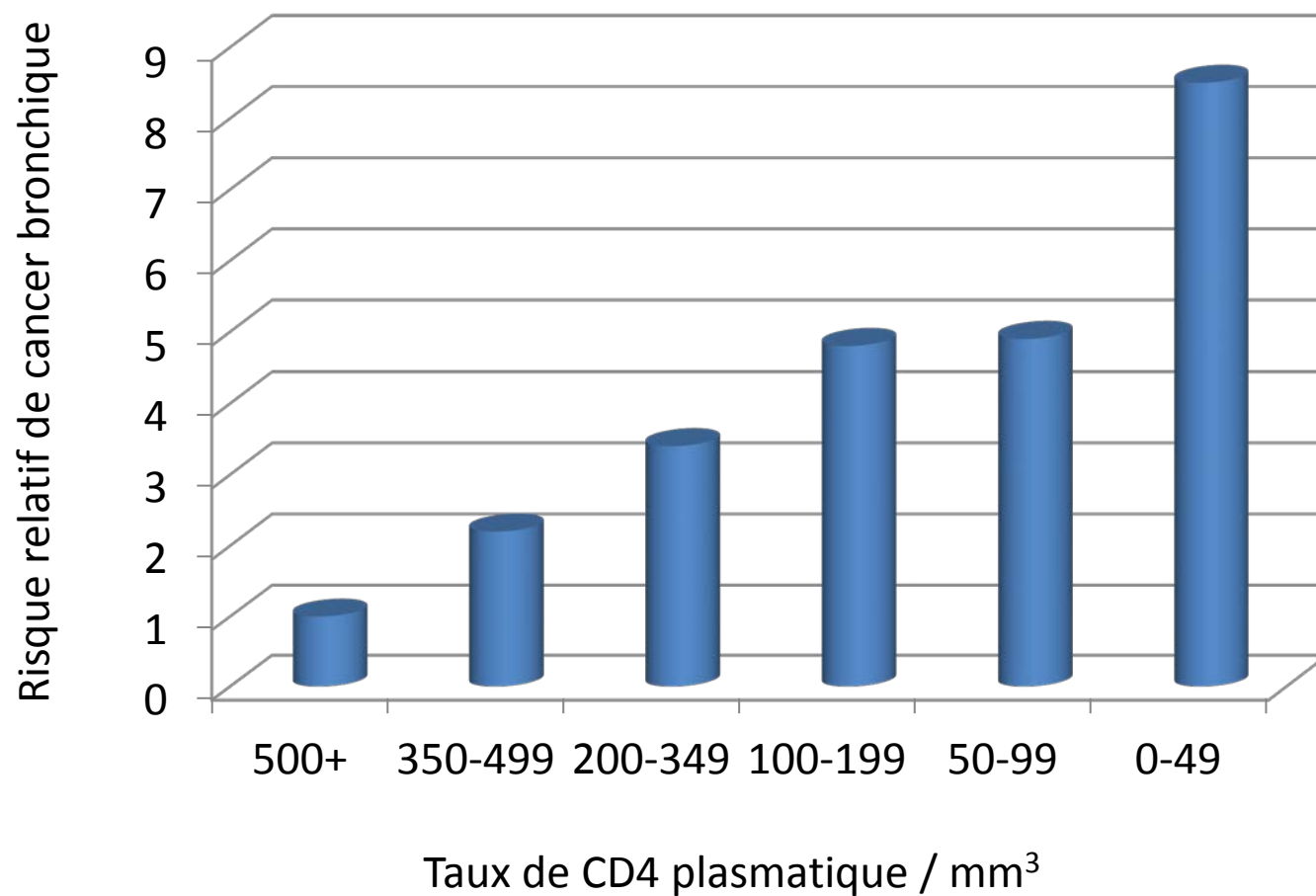
– RR x 8 entre $\geq 500/\text{mm}^3$ et $< 50/\text{mm}^3$ pour les cancers bronchiques

Guiguet M, Boué F, Cadranel J, Lang JM, Rosenthal E et col. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2009 Dec;10(12):1152-9

- cART : facteur pronostic de survie (HR= 0,4; IC 95% [0,2-0,9], p = 0,027)

Lavolé A et col. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV infected patients with non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2009;65:345-50.

Relation entre le taux de CD4 et le risque de cancer bronchique chez les patients infectés par le VIH



Recommandations de dépistage des cancers chez les patients VIH - EACS 2012

Problème	Patients	Examen complémentaire	Bénéfice démontré	Fréquence de dépistage	Commentaires additionnels
Cancer anal	Hommes homosexuels	Toucher rectal ± frottis anal et examen histologique (Papanicolau)	Inconnu – recommandé par certains experts	1-3 ans	Si frottis anormal, anoscopie
Cancer du sein	Femmes 50-70 ans	Mammographie	↓ mortalité liée au cancer du sein	1-3 ans	
Cancer du col de l'utérus	Femmes ayant une activité sexuelle	Frottis cervico-vaginal avec examen histologique (Papanicolau)	↓ mortalité liée au cancer du col	1-3 ans	La tranche d'âge cible doit inclure au moins les 30-59 ans Espacer le dépistage si résultat négatif sur plusieurs tests de dépistage répétés
Cancer colorectal	Personnes 50-75 ans	Test Hemocult sur les selles	↓ mortalité liée au cancer colorectal	1-3 ans	Le bénéfice est marginal
Carcinome hépatocellulaire	Personnes atteintes d'une cirrhose	Alpha-foetoprotéine et échographie	Diagnostic précoce permettant d'élargir l'indication de résection chirurgicale	Tous les 6 mois	
Cancer de la prostate	Hommes > 50 ans	Toucher rectal ± antigène prostatique spécifique (PSA)	Le dosage des PSA est controversé	1-3 ans	Pour : ↑ du diagnostic précoce Contre : traitement par excès, pas de ↓ de la mortalité liée au cancer

Dépistage cancer broncho pulmonaire du fumeur par scanner hélicoïdal

- **Dépistage précoce du cancer du fumeur: résultats indiscutables** d'essais randomisés. En 2011, aux Etats-Unis, les résultats du «National Lung Screening Trial» (NLST) ont été publiés
- Sept ans de suivi: plus de 50 000 grands fumeurs âgés de 50 à 75 ans, dépistage par un scanner «hélicoïdal», **la réduction de la mortalité par cancer du poumon était de 20%**
- **Réduction de la mortalité générale de près de 7%** par rapport aux fumeurs n'ayant été dépistés que par des radiographies standard du thorax
- Les Sociétés savantes nord-américaines recommandent le **dépistage précoce du cancer du poumon par le scanner hélicoïdal** chez les très grands (ou anciens) fumeurs âgés de plus de 50 ans

New England Journal of Medicine August 4, 2011.

Dépistage organisé ou individuel? chez le patient VIH

- Pour **quel type de patient** :
 - À combien de P/A tabagie?
 - À quel âge chez les patients VIH?
- A partir de **quelle taille de nodule** demander une biopsie de contrôle ?
- A **quel rythme** conseiller au fumeur ou à l'ex-fumeur de revenir pour un nouveau scanner en cas de dépistage négatif ?

Take-home messages



- ✿ **À propos des variants minoritaires**
 - Fréquence élevée pour les INNTIs de 1^{ère} génération
 - Intérêt d'études supplémentaires pour standardiser et valider les tests
- ✿ **À propos des données PK en situation de co-infections VIH/VHC**
 - Intérêt d'anticiper les interactions avec les traitements du VHC lors du choix ou de l'adaptation du traitement du VIH
 - Parmi les IPs, seul l'ATV/r peut être utilisé sans risque majoré d'échec thérapeutique
- ✿ **À propos du cancer bronchique chez les patients infectés par le VIH**
 - L'instauration d'un traitement anticancéreux chez un patient séropositif nécessite une optimisation du traitement antirétroviral afin de limiter les interactions PK/PD – nécessité d'une décision collégiale (RCP)

Ne pas sous-estimer les risques les plus courants chez le patient VIH:
plus d'effort sur la réduction des risques et sur le dépistage

Jeudi 13 juin 2013 16h45 – 18h00

Symposium organisé par Bristol-Myers Squibb

Infection VIH

Approche pluridisciplinaire
pour une prise en charge efficace
au long cours

Modérateurs

Pierre-Marie GIRARD (Paris)

Didier NEAU (Bordeaux)

Intervenants

Rodolphe GARRAFFO (Nice),

Roland LANDMAN (Paris),

Anne-Geneviève MARCELIN (Paris)

