

Bibliographie 'actualités VIH 2011-12'

Quoi de neuf, par ailleurs ?

Pierre Tattevin

Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU Rennes



Au menu

- **Publications 2011 ou 2012**

- 1. Prise en charge de l'infection VIH dans les pays en développement (PED)**

- **Quel seuil de CD4 pour démarrer les traitements ARV ?**
- **Quel suivi biologique systématique ?**
- **Mieux gérer la co-infection VIH-tuberculose**

- 2. Les cancers des patients VIH**

- **Cancer du poumon**
- **Cancer ano-rectal**

1. Les pays en développement

Rappel des épisodes précédents

1. L'accès aux ARV: un effet spectaculaire à court terme

- Mortalité globale à 5 ans: 90% -> 10% (DART, Ouganda)
- Traitement uniformisé (névirapine + AZT + 3TC, etc.)
- Même avec peu de médecins et pas de suivi biologique

2. Cependant, forte mortalité initiale c/o patients 'avancés'

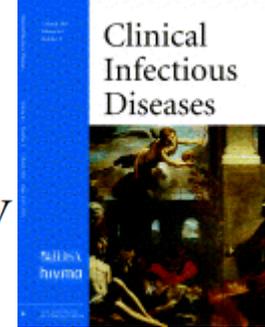
- De 8 à 26% en Afrique, 11% au Cambodge
- Etudes autopsiques: 30 à 50% des cadavres = TB disséminée

3. Recommandations OMS, PED 2010

- Débuter ARV dès que $CD4 < 350/mm^3$ et/ou symptômes

AIDS and Non-AIDS Morbidity and Mortality Across the Spectrum of CD4 Cell Counts in HIV-Infected Adults Before Starting Antiretroviral Therapy in Côte d'Ivoire

Xavier Anglaret,^{1,3} Albert Minga,^{1,3} Delphine Gabillard,^{1,3} Timothée Ouassa,^{3,4} Eugene Messou,^{1,3} Brandon Morris,⁶ Moussa Traore,³ Ali Coulibaly,³ Kenneth A. Freedberg,^{5,6,7} Charlotte Lewden,^{1,3} Hervé Ménan,^{3,4} Yao Abo,³ Nicole Dakoury-Dogbo,³ Siaka Toure,³ Catherine Seyler,^{2,3} and The ANRS 12222 Morbidity/Mortality Study Group^a



Etude observationnelle, 1996-2006

860 patients inclus dans 2 cohortes ANRS à Abidjan

Bactrim 1/j + accès soins gratuits, mais sans ARV

- 61% femmes, âge médian 33 ans, médiane CD4 400 à l'inclusion
- 33% décès (suivi médian, 3 ans), 8% perdus de vue
- 923 hospitalisations:
 - 39% 'non spécifiques' (cachexie, diarrhée, neuro, pneumo)
 - 23% infections bactériennes (gastro > bactériémie > pneumo)
 - 7% paludisme
 - 6% tuberculose

Mortalité ou évènement SIDA selon CD4

Leçon 1: à CD4 identique, mortalité et morbidité >> pays développés

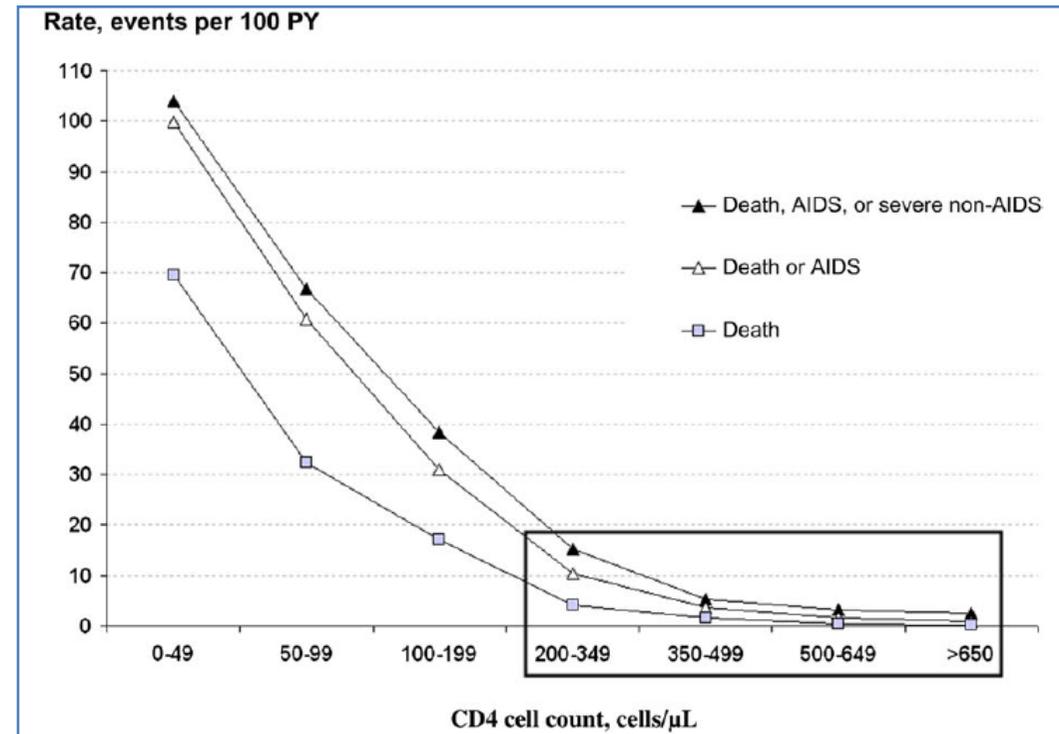
Ex: mortalité sans ARV, à 200-350 CD4

- 6% à 1 an en Côte d'Ivoire
- 8% à 1 an en Afrique du Sud
- 0,6% à 1 an au Royaume Uni

Dans des conditions ANRS 'de luxe'

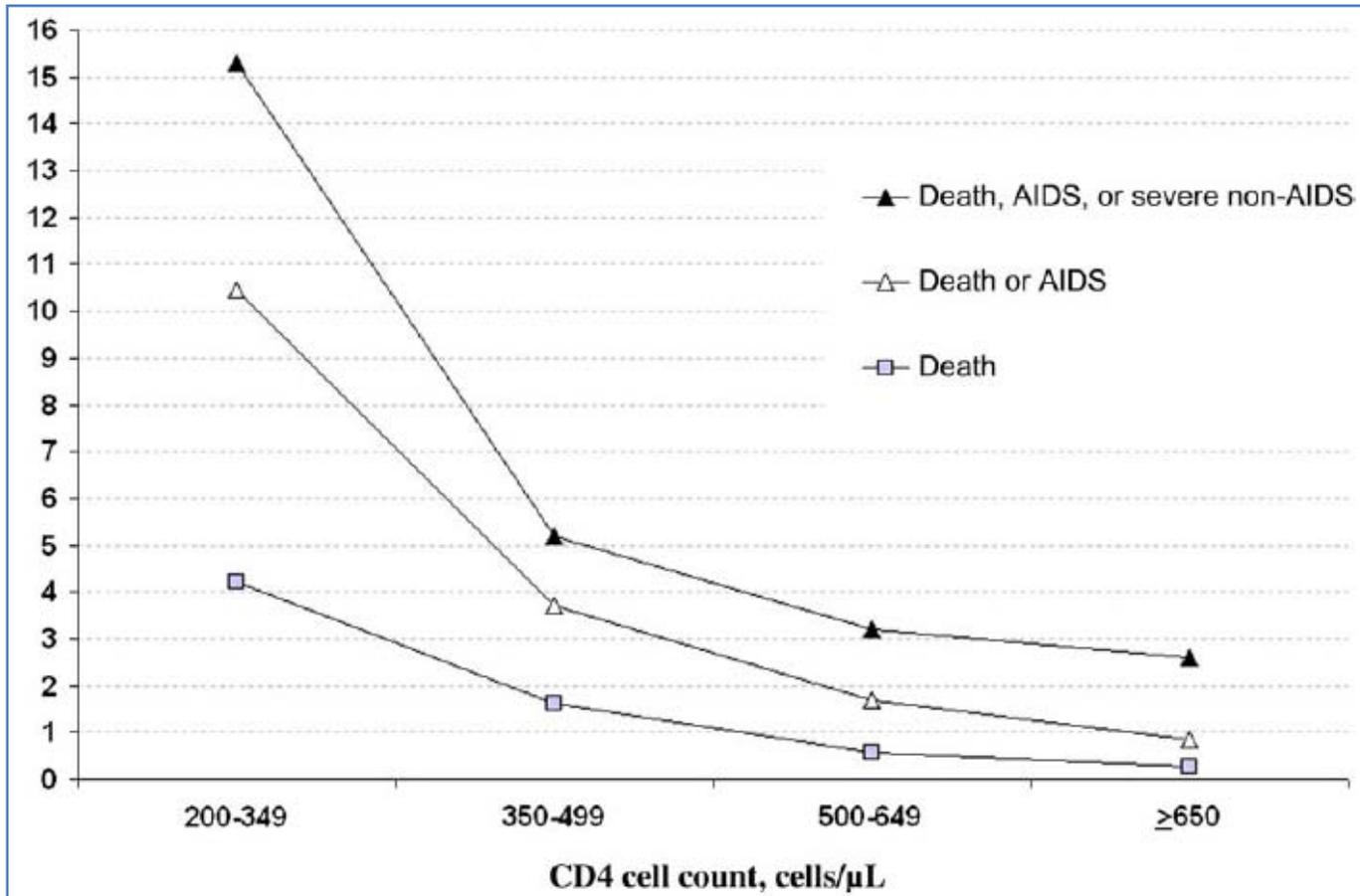
- Bactrim pour tous
- Autres soins gratuits
- Transports
- Visites à domicile
- Hospitalisation

=> Aucune justification à seuil de CD4 plus bas dans les PED pour initier les ARV (et même plutôt le contraire)



Mortalité ou évènement SIDA selon CD4

Leçon 2: Même au-delà de 350 CD4, plus = mieux !



⇒ Justification supplémentaire pour 'traiter les tous' !



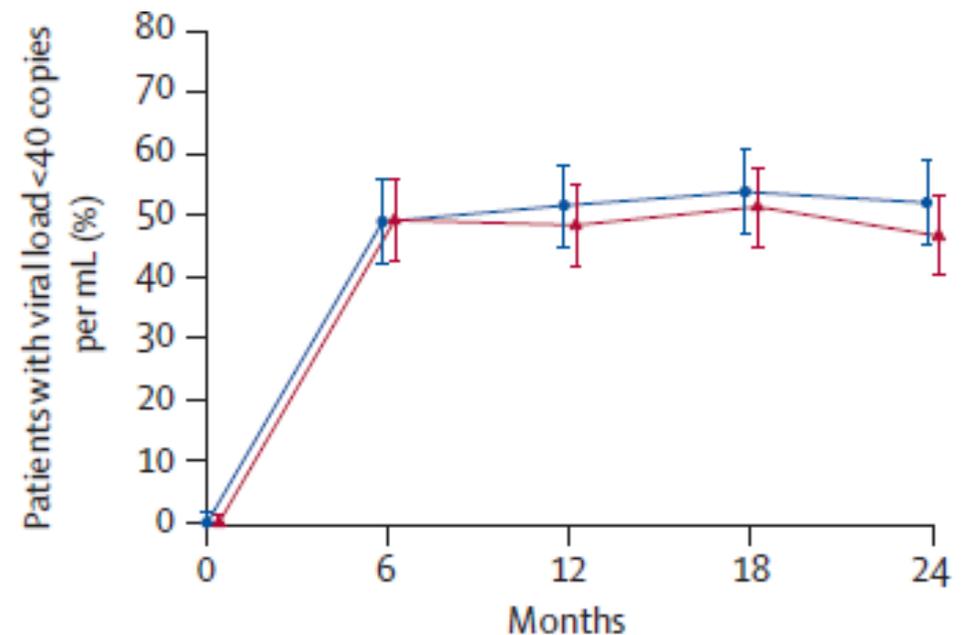
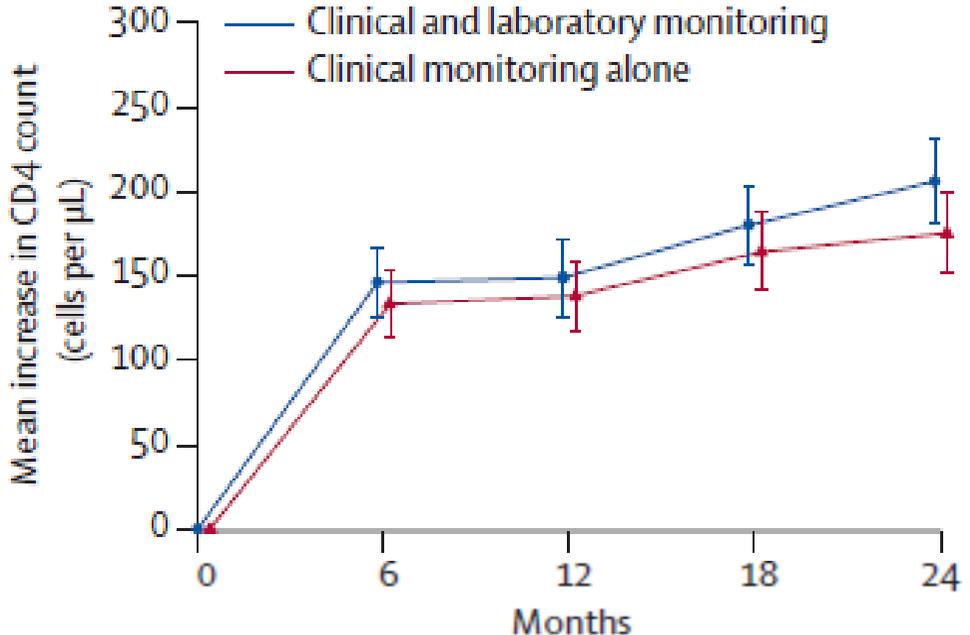
Monitoring of HIV viral loads, CD4 cell counts, and clinical assessments versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a randomised non-inferiority trial

*Christian Laurent, Charles Kouanfack, Gabrièle Laborde-Balen, Avelin Fobang Aghokeng, Jules Brice Tchatchueng Mbougua, Sylvie Boyer, Maria Patrizia Carrieri, Jean-Marc Mben, Marlise Dontsop, Serge Kazé, Nicolas Molinari, Anke Bourgeois, Eitel Mpoudi-Ngolé, Bruno Spire, Sinata Koulla-Shiro, Eric Delaporte, for the Stratall ANRS 12110/ESTHER study group**

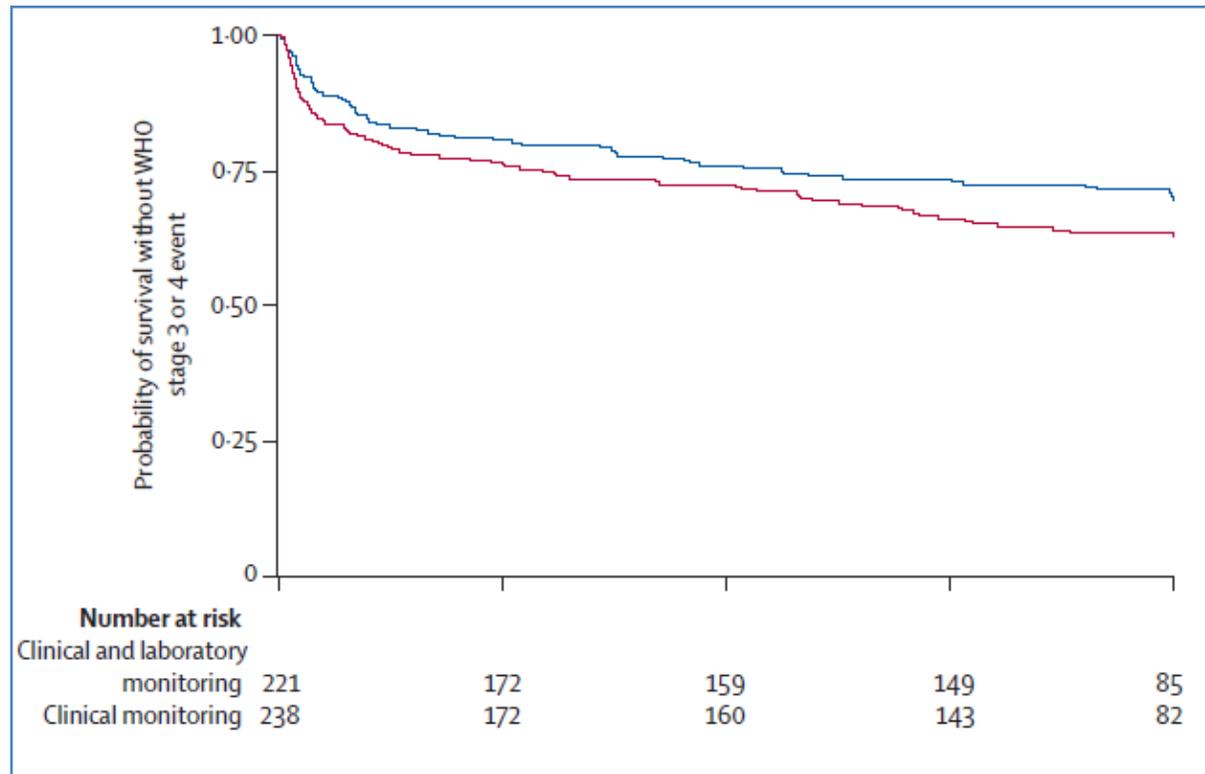
THE LANCET Infectious Diseases

Etude Stratall

- 490 VIH+ naifs ARV, stade OMS 3 ou 4, 70% femmes
- CD4 inclusion 180/mm³ en moyenne, suivi 2 ans



Quel suivi biologique systématique ?



**Pas de différence majeure entre suivi clinique et suivi + CD4/charge virale (2/an), mais tendance constante en faveur du bras CD4/CV
=> OK pour débuter les ARV sans support biologique, mais seulement si 'urgence'... Le futur est à anticiper**

Patterns of HIV-1 Drug Resistance After First-Line Antiretroviral Therapy (ART) Failure in 6 Sub-Saharan African Countries: Implications for Second-Line ART Strategies

Raph L. Hamers,^{1,2,3} Kim C. E. Sigaloff,^{1,2,3} Annemarie M. Wensing,⁴ Carole L. Wallis,⁵ Cissy Kityo,⁶ Margaret Siwale,⁷ Kishor Mandaliya,⁸ Prudence Ive,⁹ Mariette E. Botes,¹⁰ Maureen Wellington,¹¹ Akin Osibogun,¹² Wendy S. Stevens,⁵ Tobias F. Rinke de Wit,^{1,2,3} Rob Schuurman,⁴ and the PharmAccess African Studies to Evaluate Resistance (PASER)^a

Clinical
Infectious
Diseases



AIDS
hivma
OXFORD



2588 patients suivis après initiation ARV (NNRTI + 2 NRTI)

Zambie, Afrique du Sud, Kenya, Zimbabwe, Ouganda, Nigeria

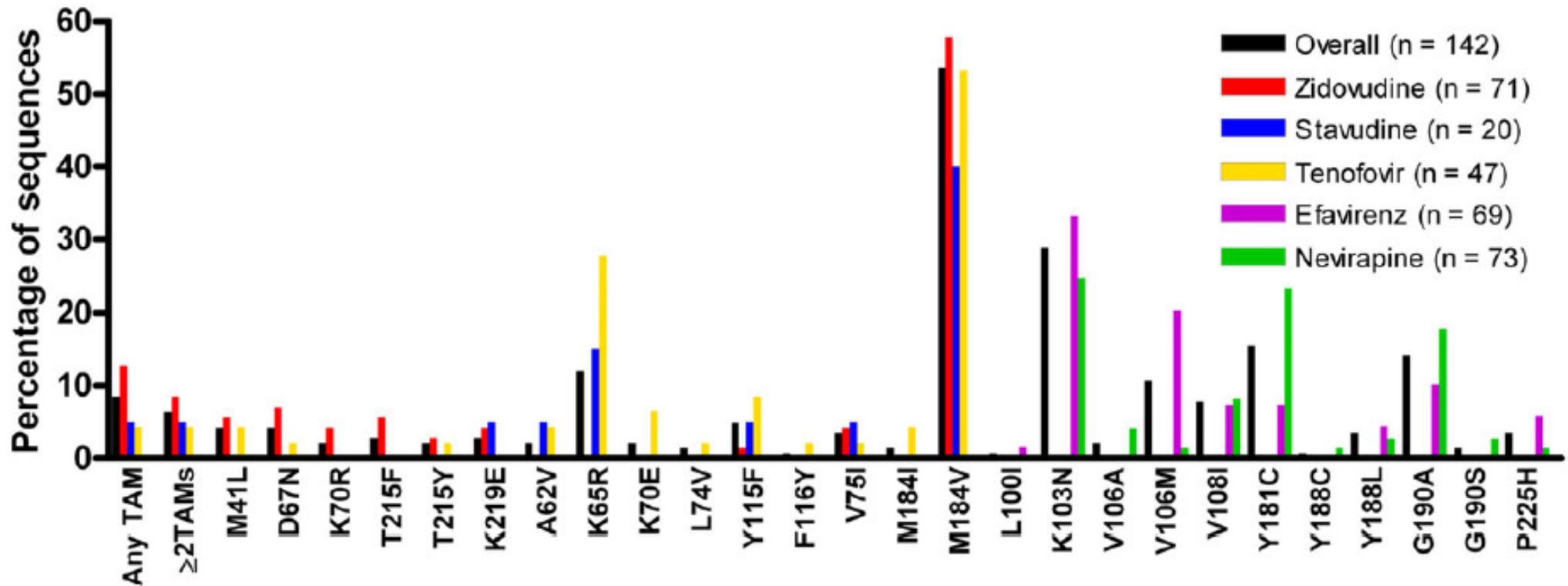
- 60% femmes, âge moyen 38 ans,
- médiane CD4 133 (IQR, 62-204)

Traitement débuté

- EFV 60%, NVP 40%
- AZT 37%, TDF 33%, d4T 27%

A 12 mois

- 70% patients charge virale indétectable
- 18% perdus de vue
- 12% échec virologique => Séquençage si CV > 1000/mL (n=142)



Second-Line Antiretroviral Treatment Successfully Resuppresses Drug-Resistant HIV-1 After First-Line Failure: Prospective Cohort in Sub-Saharan Africa



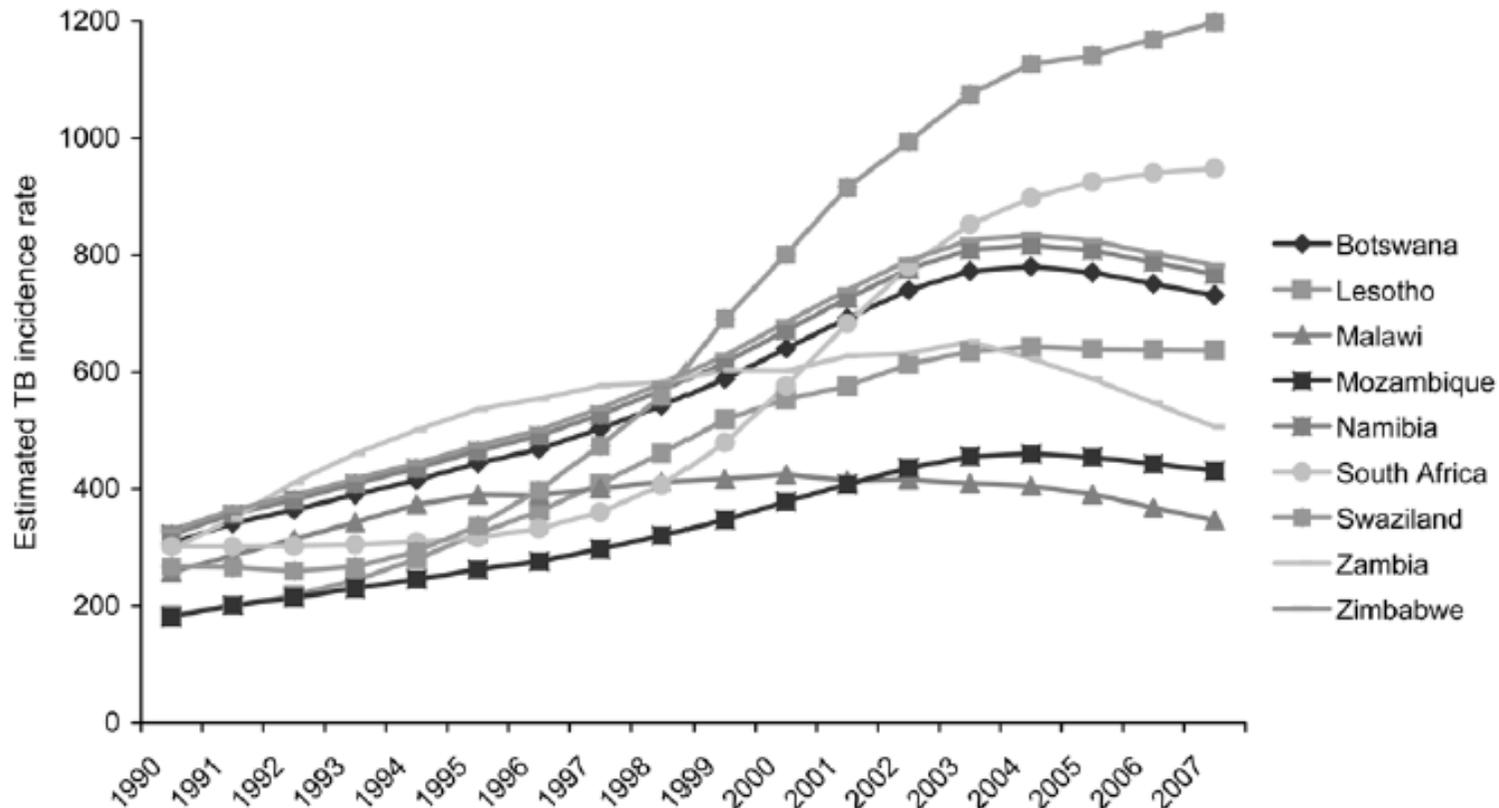
Zambie, Afrique du Sud, Kenya, Zimbabwe, Ouganda, Nigeria (suite)

Seconde ligne ARV débutée c/o 238 patients (IP boostée)

- **Génotype prédit 'pleine efficacité' (n=104)**
⇒ **Echec virologique à 12 mois = 13.8%**
- **Génotype prédit 'efficacité partielle' (n=128)**
⇒ **Echec virologique à 12 mois = 15.2%**

Tuberculose et VIH dans les PED

1. Une maladie 'émergente'



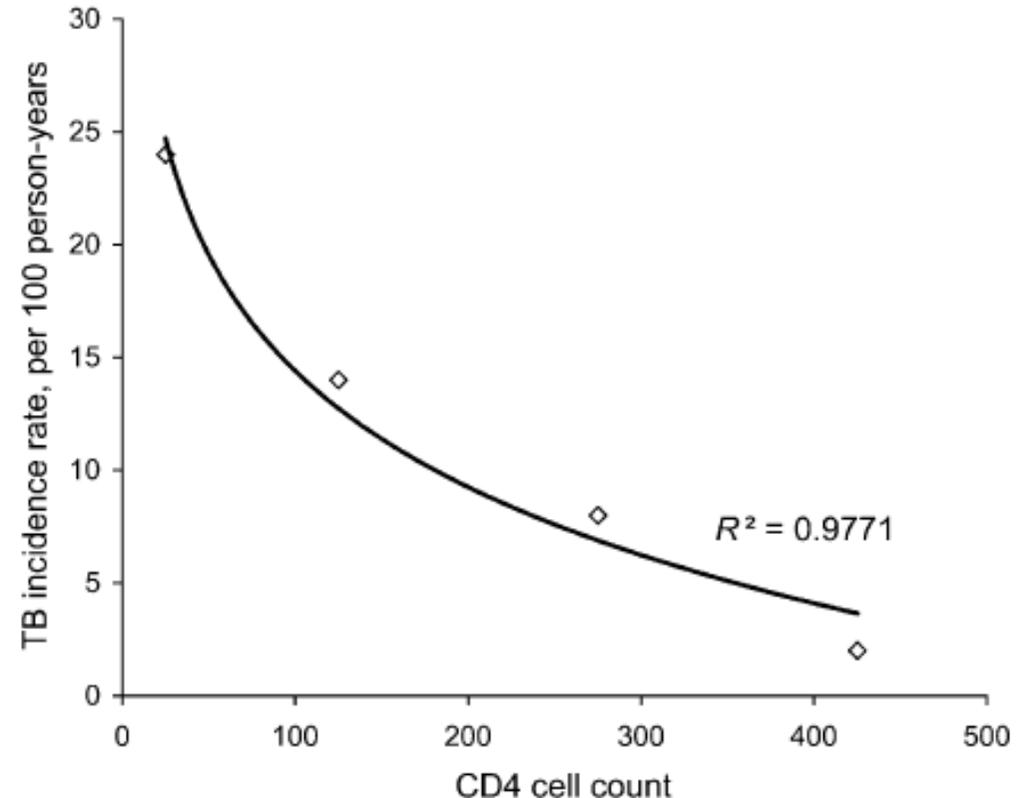
Tuberculose et VIH dans les PED

2. Le fossoyeur des patients SIDA dans les PED

Etudes autopsiques Afrique

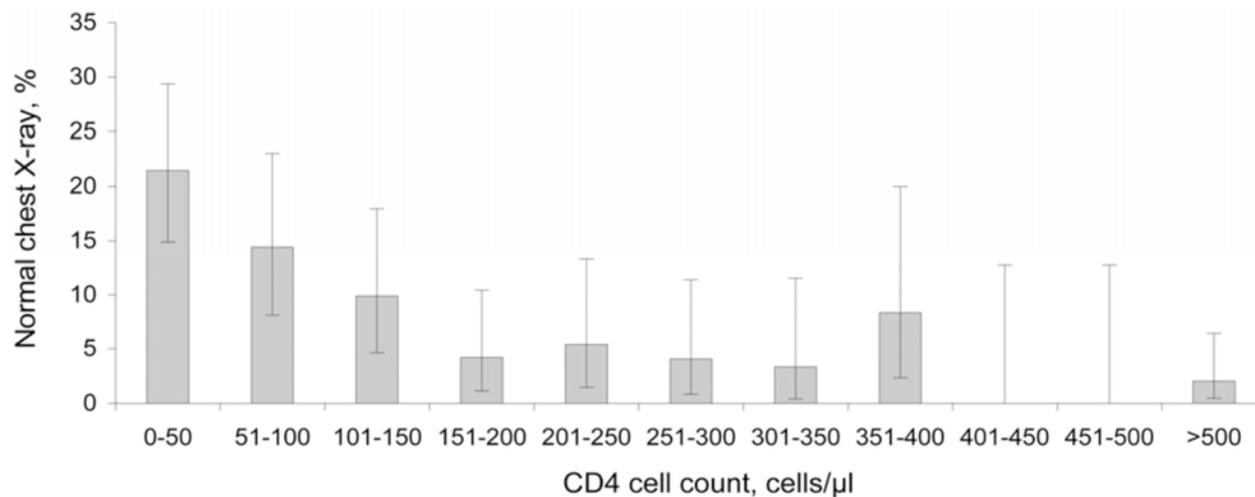
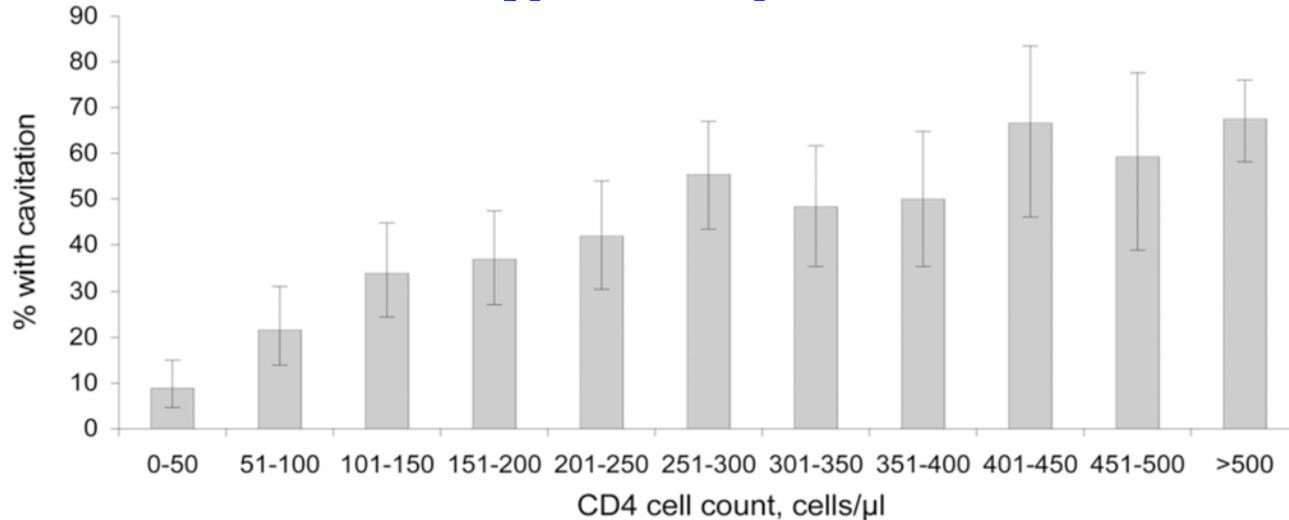
30 à 50% des 'cadavres' du SIDA

- Tuberculose disséminée
- Non suspectée en pré-mortem



Tuberculose et VIH dans les PED

3. Difficulté diagnostique croissante avec chute CD4



HIV/TB: association de malfaiteurs

Solution 1. Améliorer les tests diagnostiques

Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS
Official Journal of the International Aids Society

Clinical significance of lipoarabinomannan (LAM) detection in urine using a low-cost point-of-care diagnostic assay for HIV-associated tuberculosis

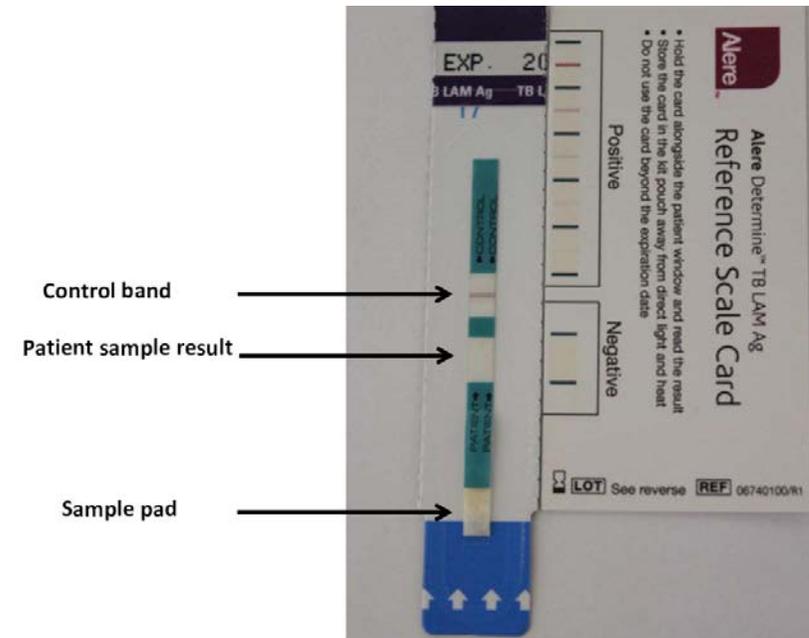
Stephen D. Lawn^{a,b}, Andrew D. Kerkhoff^{a,c}, Monica Vogt^a and Robin Wood^a

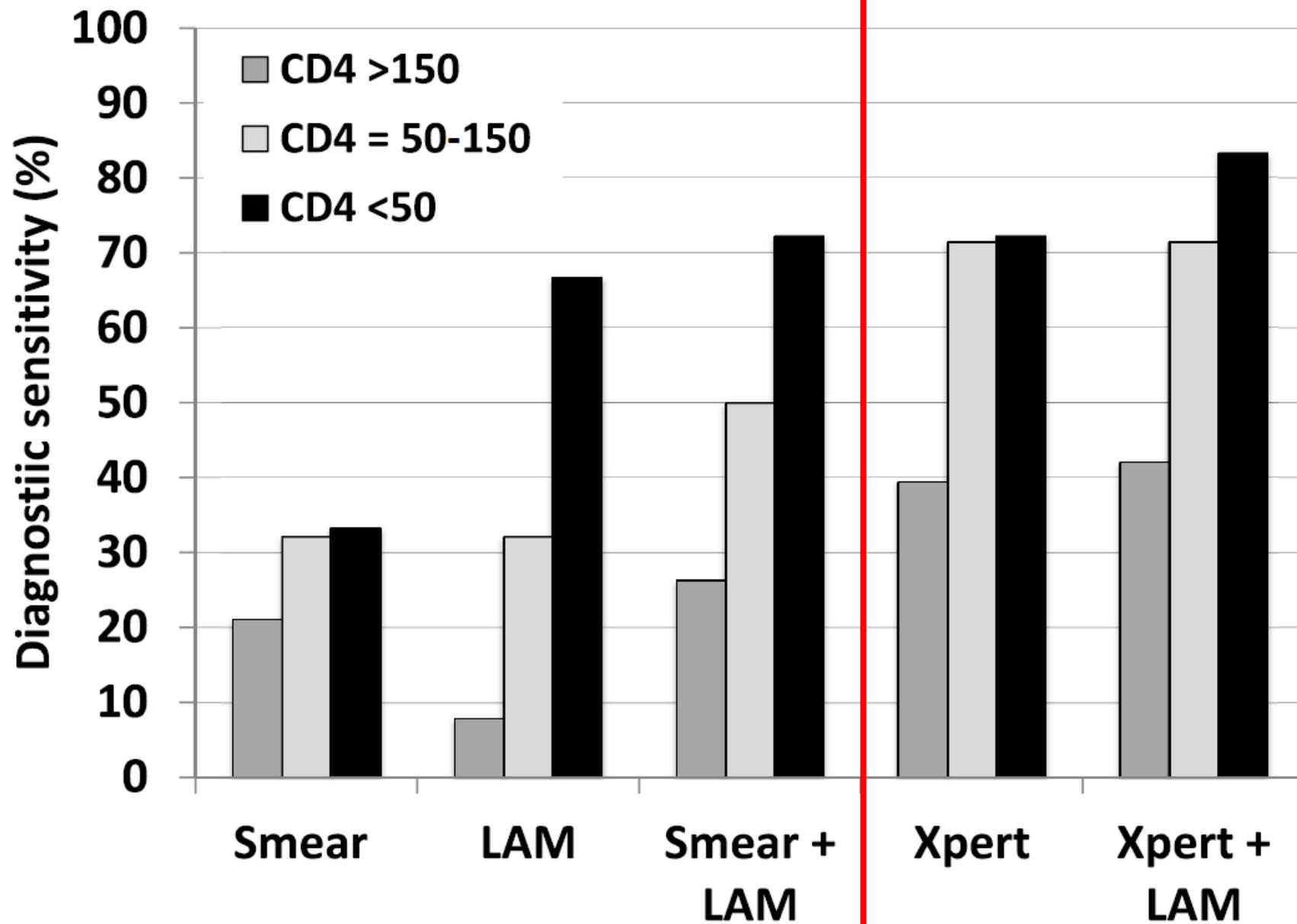
Intérêt des tests urinaires 'LAM' Simple comme un test de grossesse

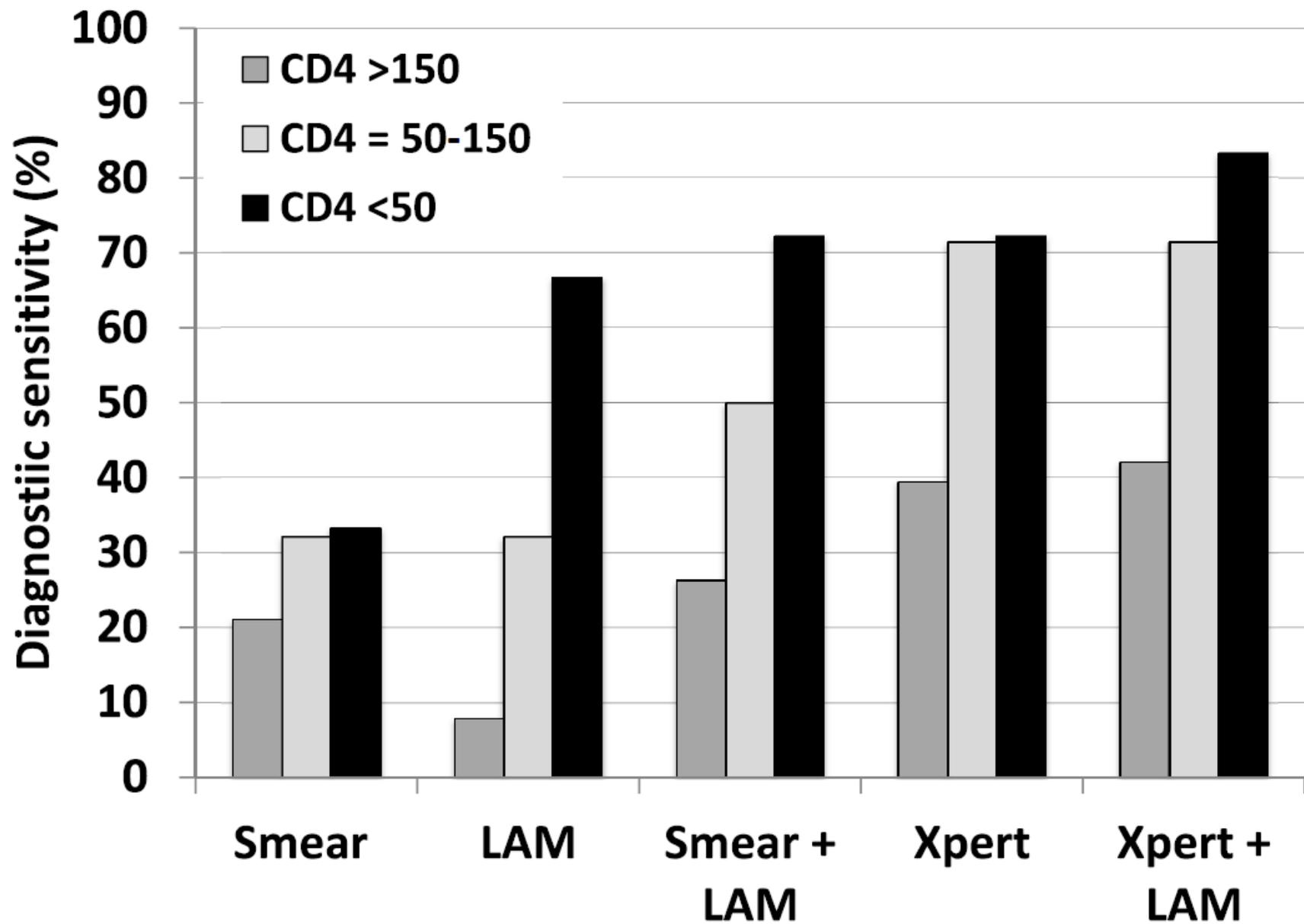
- Coût = 2 €

Etude banlieue Sud-Africaine

- 325 patients, CD4 < 200







Tuberculose et VIH dans les PED

Solution 2. Traitement curatif anti-BK systématique si CD4 < 50 ?

INT J TUBERC LUNG DIS 15(3):287-295
© 2011 The Union

UNRESOLVED ISSUES

Potential utility of empirical tuberculosis treatment for HIV-infected patients with advanced immunodeficiency in high TB-HIV burden settings

Deux gros essais en cours:

- prise en charge tardive (CD4 < 50) + pas de TB évidente

=> randomisation ARV seuls, versus quadrithérapie anti-BK puis ARV (J15)

REMEMBER trial: *Reducing Early Mortality & Morbidity By Empiric TB Treatment*

PrOMPT trial: *Prevention Of early Mortality by Presumptive TB treatment*

> 1000 patients Afrique-Asie-Amérique Sud (inclusions en cours, résultats 2014-5)

2. VIH et cancer

Tableau I. Taux d'incidence standardisés pour les cancers définissant ou non le stade sida dans des études récentes.

Étude	Cancers associés au sida			Cancers non associés au sida			
	LNH	Maladie de Kaposi	Cancer invasif du col utérin	Maladie de Hodgkin	Cancer du poumon	Cancer du canal anal	Hépatocarcinome
Clifford et al. (11)*							
SIR	24,2	25,3	0,0	36,2	2,8	50,4	6,4
IC ₉₅	15,0-37,1	10,8-50,1	–	16,4-68,9	0,9-6,5	9,5-14,9	0,6-23,7
E.A. Engels et al. (12) [†]							
SIR	22,6	–	5,3	13,6	2,6	19,6	3,3
IC ₉₅	20,8-24,6	–	3,6-7,6	10,6-17,1	2,1-3,1	14,2-26,4	2,0-5,1
Herida et al. (2) ^{††}							
SIR				31,7	2,1		
IC ₉₅				25,8-38,5	1,7-2,6		
Hessol et al. (13) ^{&}							
SIR				11,5	2,6	13,4	3,6
IC ₉₅				8,9-14,6	2,1-3,2	10,6-16,7	2,3-5,4



Wolters Kluwer | Lippincott
Health Williams & Wilkins



HIV as an independent risk factor for incident lung cancer

Keith Sigel^a, Juan Wisnivesky^a, Kirsha Gordon^b, Robert Dubrow^b, Amy Justice^b, Sheldon T. Brown^{a,c}, Joseph Goulet^b, Adeel A. Butt^{d,e}, Stephen Crystal^f, David Rimland^g, Maria Rodriguez-Barradas^{h,i}, Cynthia Gibert^j, Lesley Park^k and Kristina Crothers^l

- **Rationnel**

- K poumon = cancer 'non lié au VIH' le + fréquent c/o VIH
- Sur-incidence c/o VIH pourrait être liée à:
 - Sur-risque tabac (mal prise en compte dans les analyses)
 - Biais de surveillance (plus d'opportunités de diagnostic)

Méthodes

- **Les vétérans américains**

1. Veterans Aging Cohort Study Virtual Cohort (VACS-VC)

- Données 1997-2008, système de santé dédié

- Inclusion

- Tous les HIV+

- 2 non-HIV appariés sur race, âge, sexe, année et site Vétérans

- Exclusion

- Cancers diagnostiqués dans les 6 mois après inclusion

2. Veterans Affairs Center Cancer Registry

3. VA Health Factors



Caractéristiques à l'inclusion

Table 1. Baseline characteristics of cohort.

Characteristic	HIV infected (n=37,294)		Uninfected (n=75,750)		p-value
	No.	%	No.	%	
Age, years, median (range)	46 (20–92)		46 (20–103)		<0.001
Gender					
Female	879	2	1,771	2	1.00
Male	36,415	98	73,979	98	
Race					
Non-Hispanic white	14,153	39	29,843	38	<0.001
Non-Hispanic black	18,037	48	35,616	48	
Hispanic	2,778	7	5,840	8	
Other	2,326	6	4,451	6	
Smoking status					
Current smoker	17,961	48	34,527	46	<0.001
Former smoker	4,177	11	11,212	15	
Never smoked	7,529	20	18,344	24	
Unknown	7,627	20	11,667	15	
Drug abuse	7,053	19	9,531	13	<0.001
Alcohol abuse	6,010	16	11,068	15	<0.001
Hepatitis C virus infection	12,887	35	11,040	15	<0.001
Chronic obstructive pulmonary disease	1,523	4	2,959	4	0.15
Bacterial pneumonia	2,004	5	624	1	<0.001
Died during follow-up	10,880	29	9,465	13	<0.001

> 100 000 patients inclus (dont 37 000 VIH)

- 98% hommes, 50% afro-américains, âge médian 46 ans
- 50% fumeurs actifs

FDD de K de novembre 2018 - le VIH

Table 2. Baseline characteristics of HIV infected patients, by lung cancer diagnosis.

Characteristic	HIV infected Lung cancer cases (n = 457)		HIV infected No lung cancer (n = 36837)		p-value
	No.	%	No.	%	
Age, years, median (range)	51 (34–83)		45 (20–92)		<0.001
Gender					
Male	448	98	35,967	98	0.6
Female	9	2	870	2	
Race					
Non-Hispanic white	216	47	13,937	38	<0.001
Non-Hispanic black	212	46	17,825	48	
Hispanic	24	5	2,754	7	
Other	5	1	2,321	6	
Smoking status					
Current smoker	262	57	17,699	48	<0.001
Former smoker	55	12	4,122	11	
Never smoked	19	4	7,510	20	
Unknown	121	26	7,506	20	
Drug abuse	76	17	6,977	19	0.2
Alcohol abuse	73	16	5,937	16	0.9
Median baseline CD4 count (IQR)	286 (139–448)		282 (119–473)		0.6
Median nadir CD4 count (IQR)	222 (88–386)		229 (110–380)		0.5
Median baseline HIV RNA (IQR)	5124 (409–42,320)		10078 (500–75,000)		0.01
Combination anti-retroviral therapy	94	16	6,576	16	0.08
Hepatitis C virus infection	170	37	12,717	33	0.9

Principaux facteurs de risque:

- Fumer, être blanc
- La CV au moment du diagnostic (**mais pas les CD4, ni leur nadir**)

FDR de K poumon sur l'ensemble de la population

Characteristic	IRR	p-value
HIV infection	1.7	<0.001
Age ^a	2.3	<0.001
Female Gender	0.8	0.5
Race/Ethnicity		
Non-Hispanic white	–	–
Non-Hispanic black	1.0	0.4
Hispanic	0.6	<0.001
Other race	0.2	<0.001
Smoking exposure		
Never smoker	–	–
Former smoker	3.0	<0.001
Current smoker	6.3	<0.001
Chronic obstructive pulmonary disease	1.9	<0.001
Previous bacterial pneumonia	1.5	0.007

Comparaison des risques

- Fumer multiplie le risque par 6,3 (avoir fumé, x 3)
- VIH multiplie le risque par 1,7

Discussion

- Gros papier
 - > 100 000 patients, suivi médian 6,5 ans
 - Bases de données solides
- Sous-estimation du tabagisme c/o VIH ?
 - Même si on recode tous les VIH en fumeur, VIH reste significatif
- Biais de surveillance ?
 - Cancers diagnostiqués au même stade c/o VIH+ et VIH- (70% de diagnostic tardif, stades 3 ou 4, dans les 2 groupes)
 - Accès aux soins identiques
- Bizarreries
 - Pas d'effet du nadir CD4 (CD4 au diagnostic de K + intéressant ?)
 - Charge virale basse à l'inclusion corrélée au risque de K
- Sous-estimation probable liée à sur-mortalité c/o VIH

Human Immunodeficiency Virus Infection and Non-small Cell Lung Cancer

Survival and Toxicity of Antineoplastic Chemotherapy in a Cohort Study

Alain Makinson, MD,† Jean-Charles Tenon, Pharm,* Sabrina Eymard-Duvernay, MSc,†
Jean-Louis Pujol, MD, PhD,‡ Clotilde Allavena, MD,§ Lise Cuzin, MD,||
Isabelle Poizot-Martin, MD, PhD,¶ Xavier de la Tribonnière, MD,# André Cabié, MD,**
Pascal Pugliese, MD,†† Jacques Reynes, MD, PhD,*† and Vincent Le Moing, MD, PhD*†*

- ✓ Décrire les facteurs associés à la survie des VIH atteints de K du poumon (1996-2008)
- ✓ Analyser les toxicités induites par les chimiothérapies

Cohorte Dat'AIDS

n=52

Hommes	81 %
Age médian	48 ans
Fumeurs anciens/actifs	98 % (med 30 paquets.année)
CD4 > 200 au diagnostic	73 %
médiane survie	12 mois
Adeno-K/epidermoïde	71%/27%

Survie après diagnostic de K du poumon

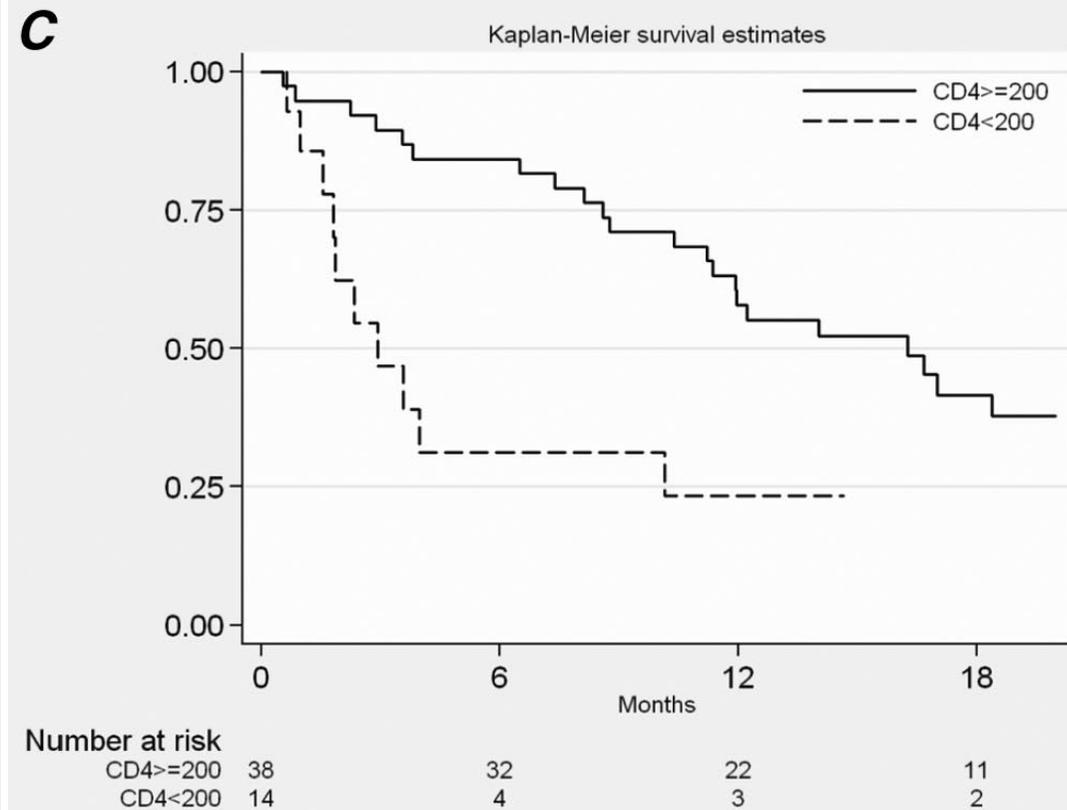
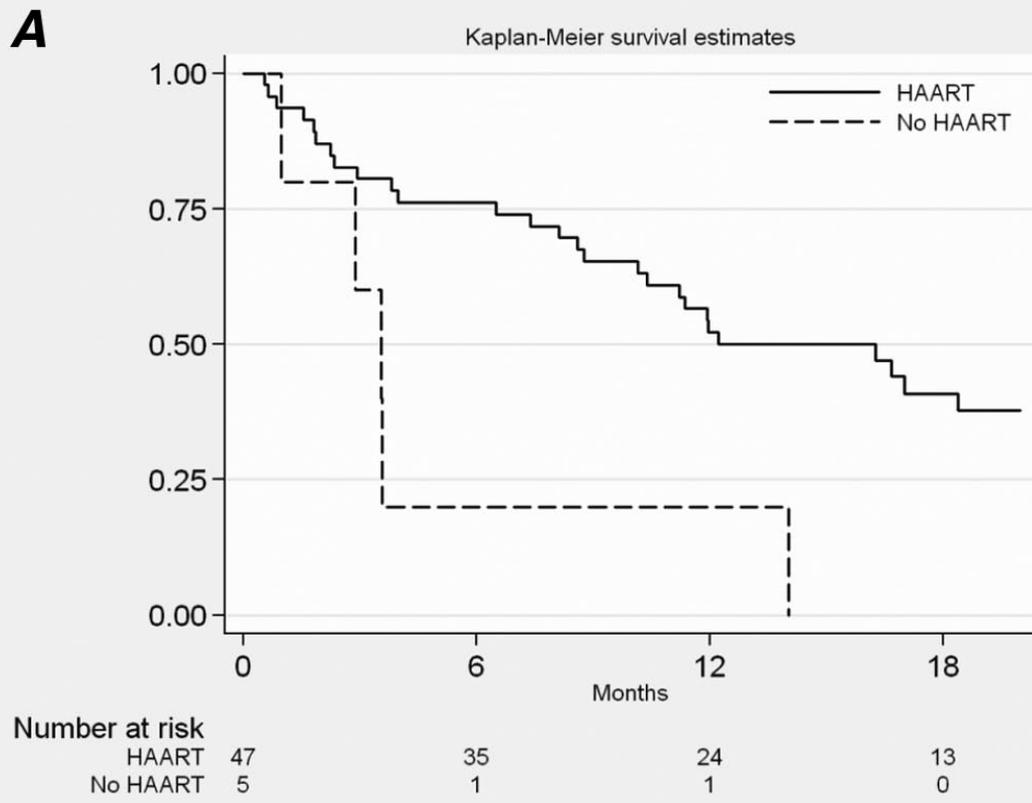
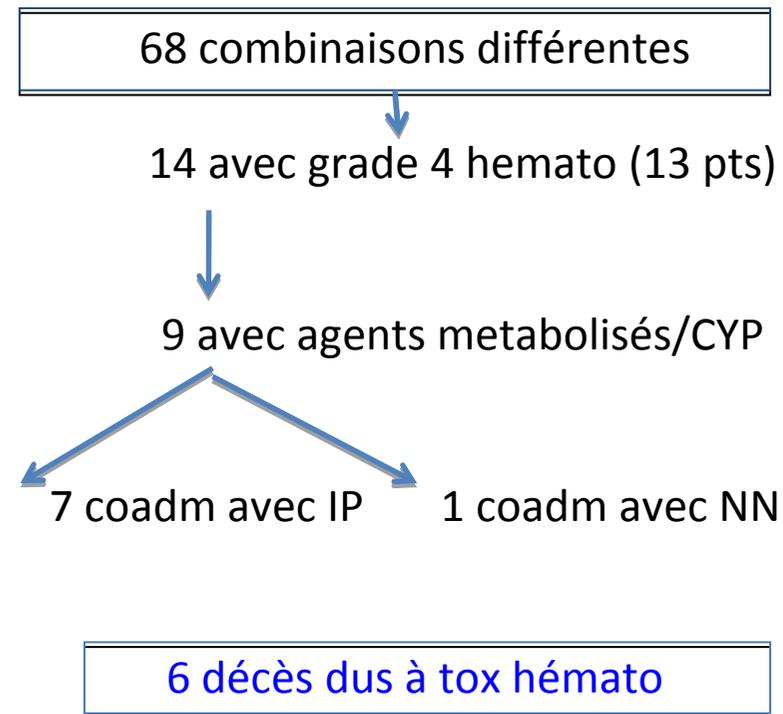


TABLE 4. Factors Associated with Grade 4 Hematotoxicity in the Toxicity Substudy

Characteristics	Unadjusted Analyses			Adjusted Analysis		
	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>
Male sex	2.53	0.47–13.74	0.28			
Age <48 yr	0.61	0.17–2.25	0.46			
CD4 ≥200	0.52	0.07–3.67	0.51			
Nadir CD4 ≥200	0.99	0.24–4.11	0.99			
AIDS status	0.72	0.13–3.92	0.71			
Viral load <200 copies/ml	1.12	0.29–4.30	0.87			
Adenocarcinoma	0.71	0.18–2.74	0.62			
PS <2	0.26	0.06–1.09	0.066	0.41	0.07–2.56	0.34
Stage I/II/III vs. IV	0.23	0.04–1.19	0.080	0.32	0.05–2.15	0.24
First line versus ≥ second-line chemotherapy	3.14	0.76–12.97	0.11	3.00	0.44–20.59	0.26
Use of PI	6.62	1.76–24.96	0.0052	5.22	1.07–25.38	0.041
Use of ZDV	3.61	0.87–15.05	0.078	4.24	0.75–23.90	0.10

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; PS, performance status; PI, protease inhibitor; ZDV, zidovudine; OR, odds ratio; CI, confidence interval.



- ✓ choc septiques sur neutropenie gr 4
- ✓ 5 pts sous IP
- ✓ Dont 4 avec chimio metab/CYP

Conclusions

- La survie d'un patient VIH avec cancer du poumon est associée à
 - CD4 \geq 200/mm³ au diagnostic
 - HAART après diagnostic
 - Performance status \geq 2 au moment du diagnostic de K (incapacité à travailler)
- IP associées avec toxicité hémato grade 4 (OR 5,22)
 - 6 décès liés à toxicité hématologique chimio, dont 5 sous IP
 - **Switch IP => non nucléosidique avant début de chimiothérapie ?**
- Médiane de survie = 12 mois, mais thématique en plein essor
 - dépistage, prévention
 - traitements
- Essai ANRS HIV CHEST bouclé en un temps record
 - Dépistage K du poumon chez les VIH fumeurs, par TDM thoracique sans injection
 - 400 inclusions en 6 mois

HAART and Progression to High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia in Men Who Have Sex with Men and Are Infected with HIV

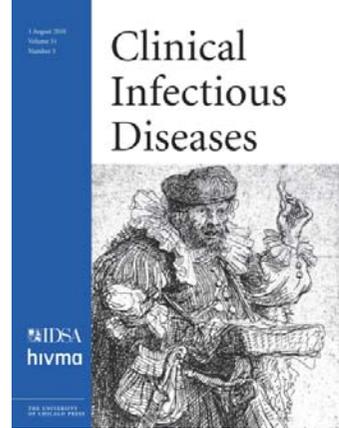
Alexandra de Pokomandy,^{1,2,3} Danielle Rouleau,^{4,5} George Ghattas,^{1,2} Helen Trottier,^{3,6} Sylvie Vézina,^{4,5,7} Pierre Coté,^{4,5,8} John Macleod,^{1,2} Guy Allaire,^{4,5} Rachid Hadjeres,^{4,5} Eduardo L. Franco,³ and François Coutlée^{3,4,5}



- Les néoplasies intra-épithéliales de haut grade (CIN 2,3) = pré-K
 - Risque fortement corrélé à certains **HPV (16 & 18)**
 - En général asymptomatique
 - **Cancer canal anal émergent c/o VIH, sans effet majeur des traitements ARV**
 - ⇒ **Recommandations de dépistage annuel MSM, même si CAT ‘floue’**
- Etude prospective canadienne, 247 VIH + MSM sous ARV
 - Suivi semestriel, pendant 3 ans (**2002-2005**)
 - **Âge médian 43 ans, 40% fumeurs**, CD4 médiane 280, 60% indétectable
 - Test **HPV + cytologie** (écouvillon anal, /6 mois), **anuscopie haute résolution** (/12 mois)

HAART and Progression to High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia in Men Who Have Sex with Men and Are Infected with HIV

Alexandra de Pokomandy,^{1,2,3} Danielle Rouleau,^{4,5} George Ghattas,^{1,2} Helen Trottier,^{3,6} Sylvie Vézina,^{4,5,7} Pierre Côté,^{4,5,8} John Macleod,^{1,2} Guy Allaire,^{4,5} Rachid Hadjeres,^{4,5} Eduardo L. Franco,³ and François Coutlée^{3,4,5}



1. Néoplasie intra-épithéliale grade 3

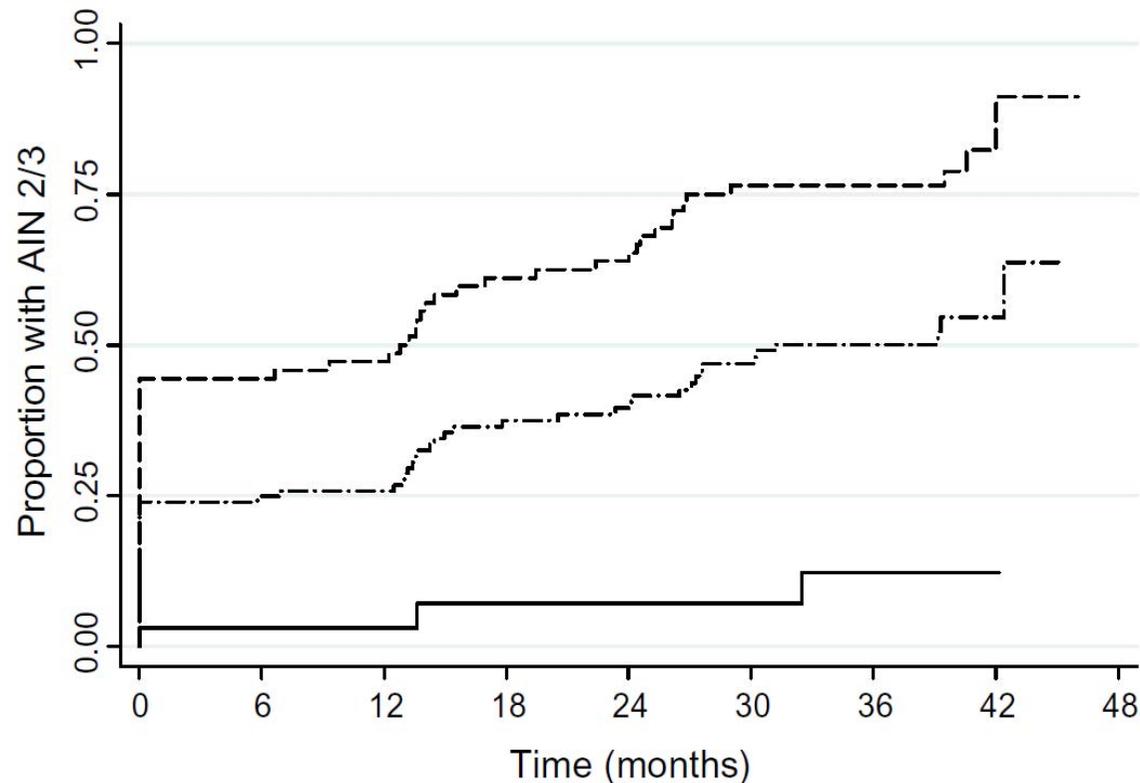
- 13% à l'inclusion
- + 39% (incidence à 3 ans)

2. FDR développement NIE grade 3

- HPV 16 ou 18 >> autres HPV 'à risque'
- âge > 50 ans
- nadir CD4 < 50/mm³

3. Incidence K canal anal faible

- 2 cas (< 1%) à 3 ans
- épidémie en gestation (latence)
- régression des NIE grade 3 sous ARV ?



Au final

1. Prise en charge de l'infection VIH dans les PED

- Débuter ARV le + tôt possible (dès que < 500)
- Suivi biologique 'à la carte' (doute sur observance, clinique)
- S'attaquer vraiment à la tuberculose
 - Affiner les moyens diagnostics
 - Traitement curatif au moindre doute

2. Les cancers des patients VIH

- Cancer du poumon
 - Le VIH est moins un souci que le tabac
 - Pronostic sombre (50% mortalité à 12 mois)
 - Eviter IP si chimiothérapie
- Cancer ano-rectal
 - Maladie émergente, certes, mais prévention pas évidente
 - Projets de recherche +++

Merci de votre attention !

