



Module AFRANUM #4

VIH : actualité thérapeutique

jeudi 23 septembre de 17h00 à 19h00 (heure de Paris)

• **Modération : Christine Katlama / Gilles Wandeler**

✓ Introduction

Gilles Wandeler

✓ Les stratégies d'initiation

Mohamed Chakroun & Charles Kouanfack

✓ Les nouvelles molécules

Christine Katlama

✓ Les stratégies d'allègement

Marc-Antoine Valantin

Chaque intervention sera suivie d'une séance de Q&R

Module 4 : Stratégie d'initiation du traitement & toxicité des antirétroviraux

Mohamed Chakroun & Charles Kouanfack

Objectifs de la formation

A la fin de cette session le participant devra être capable de :

Initier un traitement antirétroviral chez l'adulte et l'enfant.

Adapter le traitement en fonction de certaines situations particulières.

Définir un effet indésirable.

Définir et classer les effets indésirables.

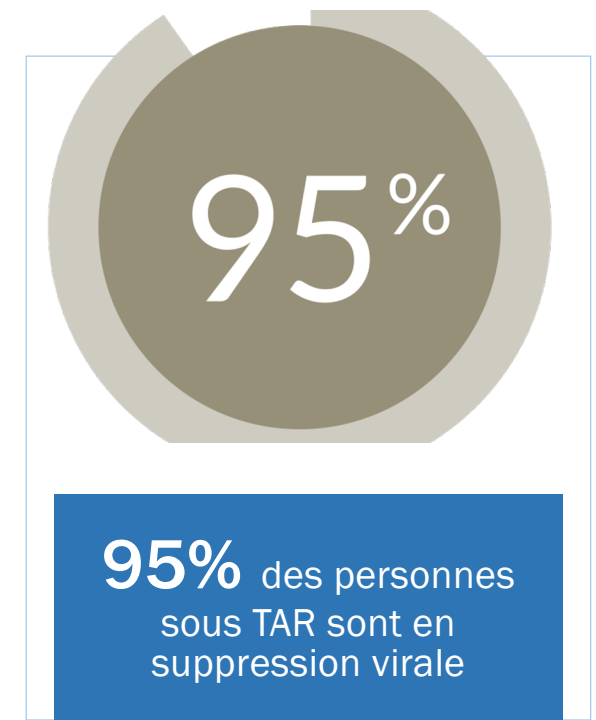
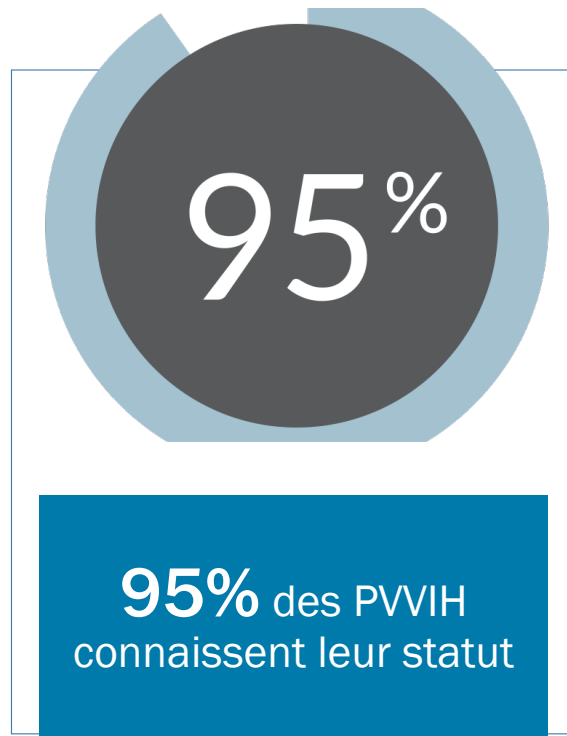
Énumérer les principaux effets secondaires des antirétroviraux.

Rapporter de manière appropriée les effets indésirables liés aux ARV, en particulier ceux du dolutégravir.

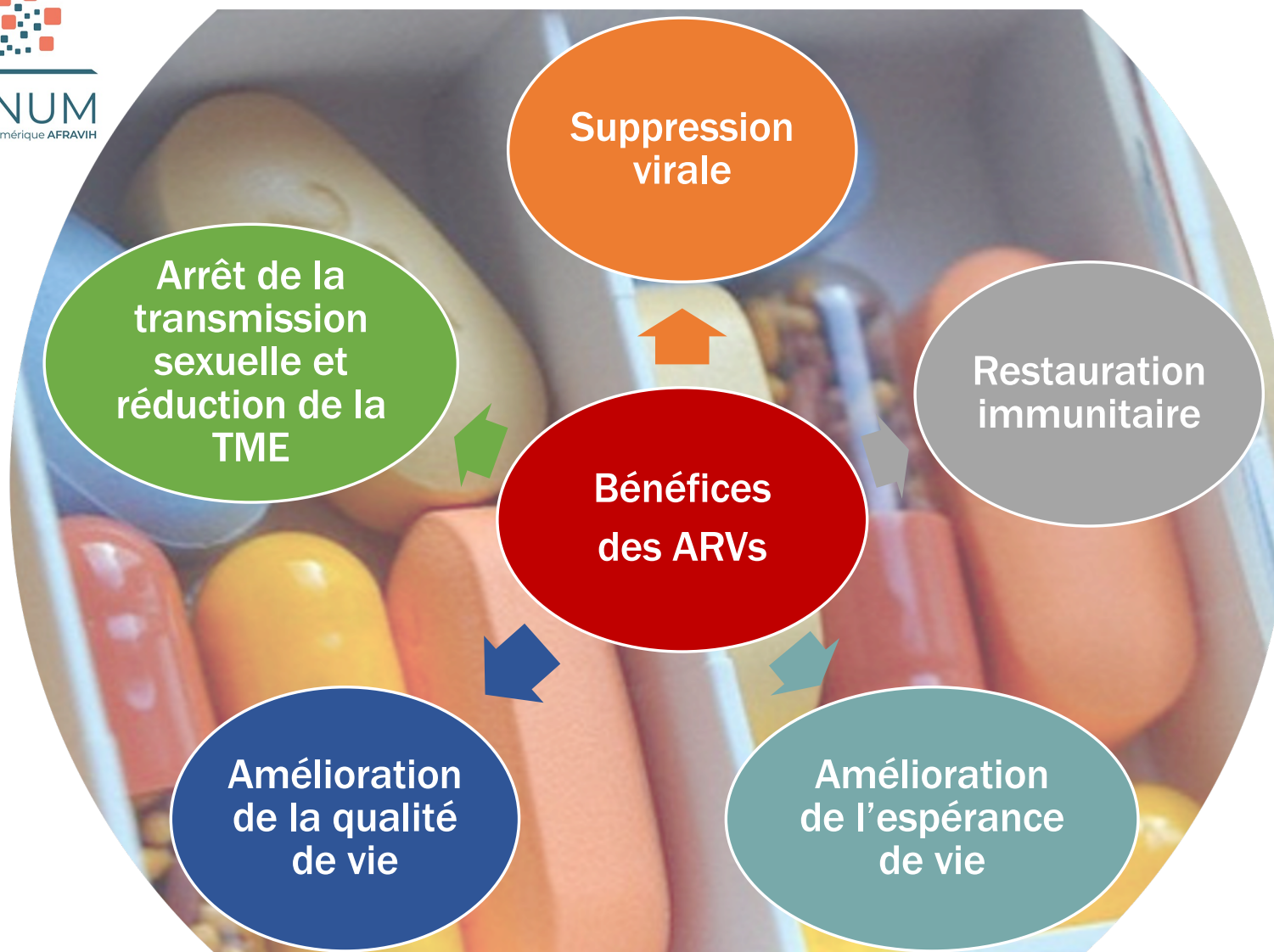
Stratégie d'initiation du traitement antirétroviral

Mohamed Chakroun

Accélération de la riposte au VIH ou Fast Track. Objectifs 2030



L'intensification de l'accès au TAR a permis d'éviter environ 12 millions de décès depuis 2010.

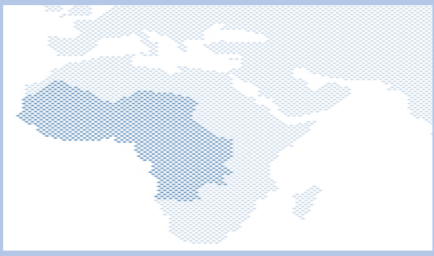
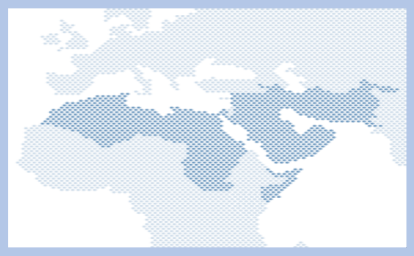


Curatif : traitement de l'infection chronique

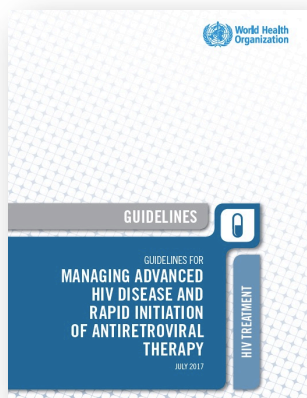
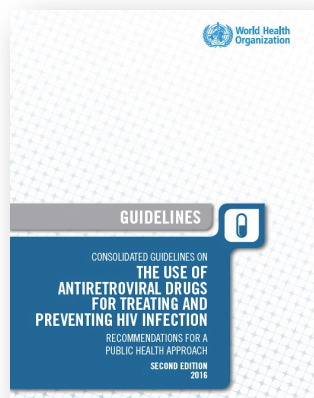


Préventif : réduction des nouvelles infections

Accès au traitement antirétroviral en Afrique, 2020

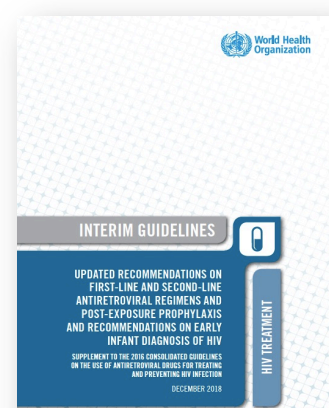
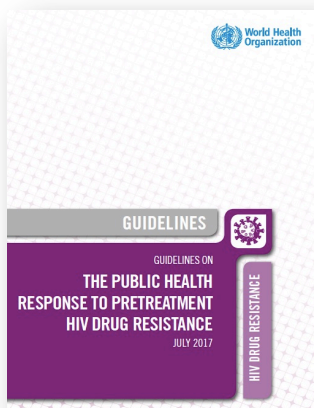
			
PVVIH	20,7 Millions	4,7 Millions	230 000
PVVIH recevant un TAR	16 millions	3,5 millions	93000
% PVVIH ayant accès au TAR	77%	73%	41%
% Adultes-VIH ayant accès au TAR	78%	77%	41%
% FE-VIH ayant accès au TAR	95%	56%	25%
% Enfants ayant accès au TAR	57%	35%	48%

Pour intensifier l'accès au traitement antirétroviral



Tester et traiter

Initier rapidement un TAR



Offrir un paquet d'intervention pour les PVVIH se présentant aux soins à un stade avancé

Optimiser le TAR pour les adultes, les adolescents et les enfants

Mettre en place des mécanismes de surveillance de la résistance du VIH

Initiation du traitement antirétroviral

Traiter toutes les
PVVIH

Initier le traitement
le jour même ou
dans les 7 jours

Evaluation clinique &
biologiques pré-
thérapeutique rapide

Dépistage
des co-infections
et IO

Initiation rapide
du TAR en
l'absence d'IO

Prophylaxie des
IO (INH, CTX)

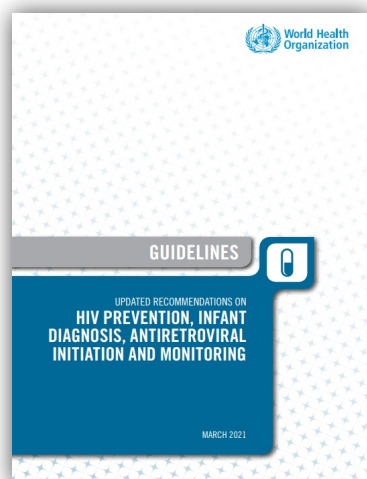
Différer le TAR
si IO

Soutien à
l'observance

Le traitement antirétroviral

Initiation des ARV en cas d'infections opportunistes

Infections opportunistes	Délai d'initiation du TAR
Pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Dans les 2 semaines.
Tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire	Dans les 2 semaines qui suivent le début du traitement antituberculeux, quelque-soit le taux de CD4.
Toxoplasmose cérébrale	Après 3 semaines.
Infections à Cytomégalo virus	Dans les 3 semaines.
Méningite tuberculeuse	Différé au moins 4 semaines , initié entre 4 à 8 semaines après le début du traitement antituberculeux.
Méningite à <i>Cryptococcus neoformans</i>	4 à 6 semaines après le début du traitement antifongique.
Si la PVVIH est déjà sous TAR, il faut poursuivre les ARV, initier le traitement de l'infection opportuniste et demander une CV pour vérifier si la personne est en situation d'échec virologique. En cas de risque d'interactions médicamenteuses entre les ARV et le traitement de l'infection opportuniste, il faut adapter le TAR.	



Le traitement antirétroviral : infection à VIH-1

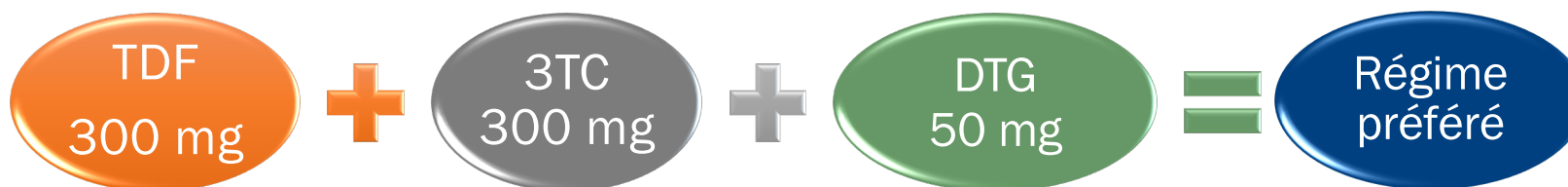
Régime préféré de première ligne

Adultes &
adolescents

Le régime préféré de première ligne comprend 2 INTI + 1 INSTI.



Une Dose Fixe Combinée (DFC) en prise unique journalière est préférée.
(Forte recommandation)



Le traitement antirétroviral : infection à VIH-1

**Adultes &
adolescents**

Alternatives de première ligne & situations particulières

Population	Régime préféré	Alternatives	Situations particulières
Adultes*, les adolescents et les enfants pesant de plus de 30 kg	TDF/3TC/DTG	TDF/XTC/EFV 400 TDF/FTC/EFV 600	AZT/3TC + EFV 600 TDF/XTC + IP/r (ATV/r ou LPV/r) TDF/XTC + RAL TAF/XTC/DTG

* Incluant les femmes enceintes et allaitantes

Le traitement antirétroviral : infection à VIH-1 groupe 0 et à VIH-2

Régime préféré, alternatives & situations particulières

**Adultes &
adolescents**

	Régime préféré	Alternatives
Infections à VIH-1 groupe 0	TDF/3TC/DTG	TDF/3TC + LPV/r AZT/3TC + LPV/r TDF/3TC + DRV/r AZT/3TC + DRV/r
Infections à VIH-2 & co-infection VIH-1/VIH-2	TDF/3TC/DTG	TDF/3TC + LPV/r AZT/3TC + LPV/r TDF/3TC + DRV/r AZT/3TC + DRV/r

- Le VIH-2 est intrinsèquement résistant aux INNTI. Par conséquent, cette classe d'ARV ne doit pas être incluse dans les régimes thérapeutiques recommandés pour l'infection à VIH-2.
- Les INNTI ne sont pas recommandés au cours des infections à VIH-1 groupe 0 en raison de la fréquence de la mutation Y181C (65%).
- Les PVVIH présentant une infection à VIH-2 ou une co-infection VIH-1/VIH-2 doivent initier un TAR incluant un INSTI.
- Le régime alternatif repose sur l'association de 2 INTI + IP/r. Les deux IP/r les plus actifs contre le VIH-2 sont le darunavir/r et le lopinavir/r. L'utilisation de l'atazanavir n'est pas recommandée au cours de l'infection à VIH-2.

Le traitement antirétroviral

Cas particuliers : co-infection et infections opportunistes

Co-infection VIH-tuberculose

- Rifampicine réduit significativement la concentration du DTG (85%)
- TDF/3TC/DTG-DD + ou TDF/3TC/EFV



Co-infection VIH-Hépatite virale B

- TDF/3TC/DTG ou TDF/XTC/EFV
- Le ténofovir, la lamivudine et l'emtricitabine sont actifs sur le VHB.
- Garder TDF/XTC si échec.

Co-infection VIH-Hépatite virale C

- TDF/3TC/DTG ou TDF/FTC/EFV.
- Par d'interactions avec les AAD les plus utilisés: Sofosbuvir, Ledipasvir and Daclatasvir.

Infections opportunistes

- L'initiation du traitement antirétroviral doit être reportée en raison du risque du syndrome inflammatoire de restauration immunitaire.

Le traitement antirétroviral

Autres situations particulières

Métformine

- DTG peut augmenter la Cmax et l'ASC de la metformine de 66 % et 79 %, tandis que la coadministration de la DTG deux fois par jour (VIH-TB et diabète) peut augmenter la Cmax et l'ASC de la metformine de 111 % et 145 %.
- **Une surveillance de la glycémie lors de l'initiation de l'utilisation concomitante et après l'arrêt de la DTG est recommandée.**

Carbamazépine

- La carbamazépine diminue la Cmax du DTG de 33%. La dose recommandée de DTG est de 50 mg deux fois par jour en cas de coadministration avec la carbamazépine.
- **Une alternative à la carbamazépine doit être utilisée dans la mesure du possible.**

Antiacides et compléments alimentaires

- Les antiacides et les compléments alimentaires contenant des cations (Ca, Fe, Mg, Al, Zn) pourraient réduire de manière significative les taux de DTG et ne doivent pas être pris en même temps que DTG.
- **Un espacement des prises d'au moins 2 heures est nécessaire.**

Le traitement antirétroviral

Régimes préférés de première ligne, alternatives & situations particulières

**Nouveau-nés
& enfants**

	Régime préféré	Alternatives	Situations particulières
Enfants 20 à 29,9 kg	ABC/3TC/DTG	ABC/3TC + LPV/r ABC/3TC + RAL	ABC/3TC + EFV AZT/3TC + EFV AZT/3TC + LPV/r (ou RAL)
Nouveau-nés	AZT/3TC + RAL	AZT/3TC + LPV/r	

- Le Raltégravir (RAL) peut être utilisé comme alternative au régime de première ligne chez les enfants de moins de 20 kg lorsque le DTG ne peut être prescrit.
- Le Raltégravir (RAL) peut être recommandé comme régime préféré de première ligne chez les nouveau-nés
- Le LPV/r peut être utilisé à partir de 2 semaines

Le traitement antirétroviral

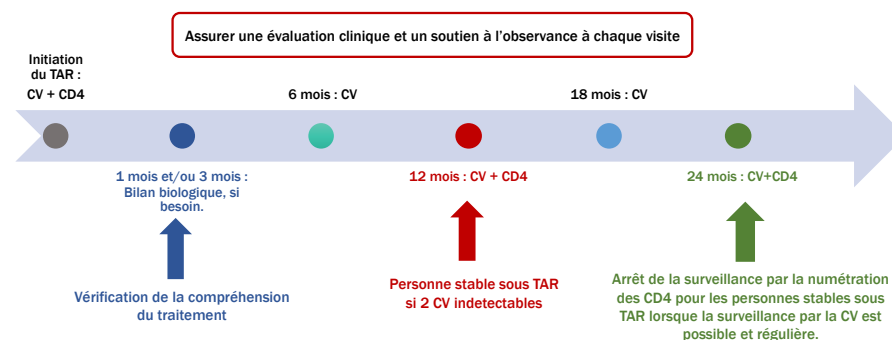
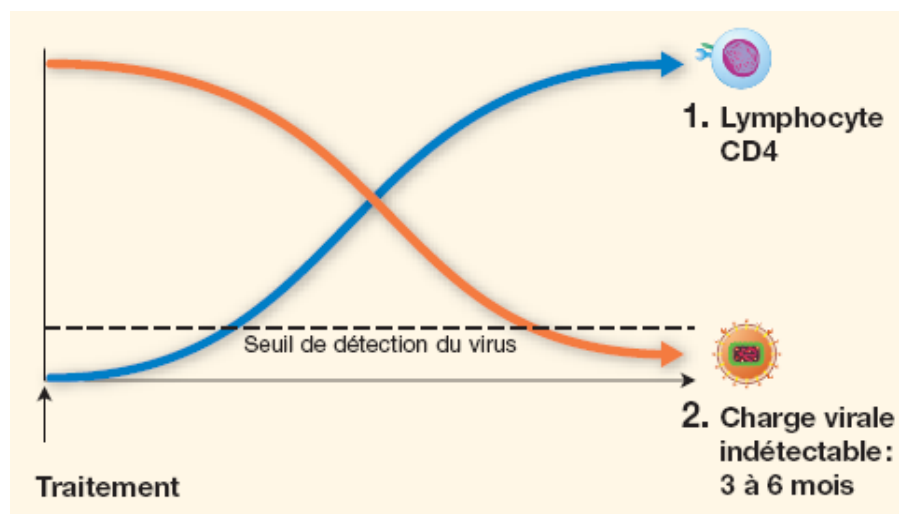
Régimes préférés de première ligne, alternatives & situations particulières

Enfants

Poids	Régimes de première ligne
3–5,9 kg	ABC/3TC + LPV/r
6–9,9 kg	ABC/3TC + LPV/r
10–13,9 kg	ABC/3TC + LPV/r
14–19,9 kg	ABC/3TC + LPV/r
20–24,9 kg	ABC/3TC + DTG
25–29,9 kg	ABC/3TC + DTG
≥ 30 kg	TDF/3TC/DTG

Le traitement antirétroviral

Suivi clinique & immunovirologique





Surveillance du traitement & effets indésirables

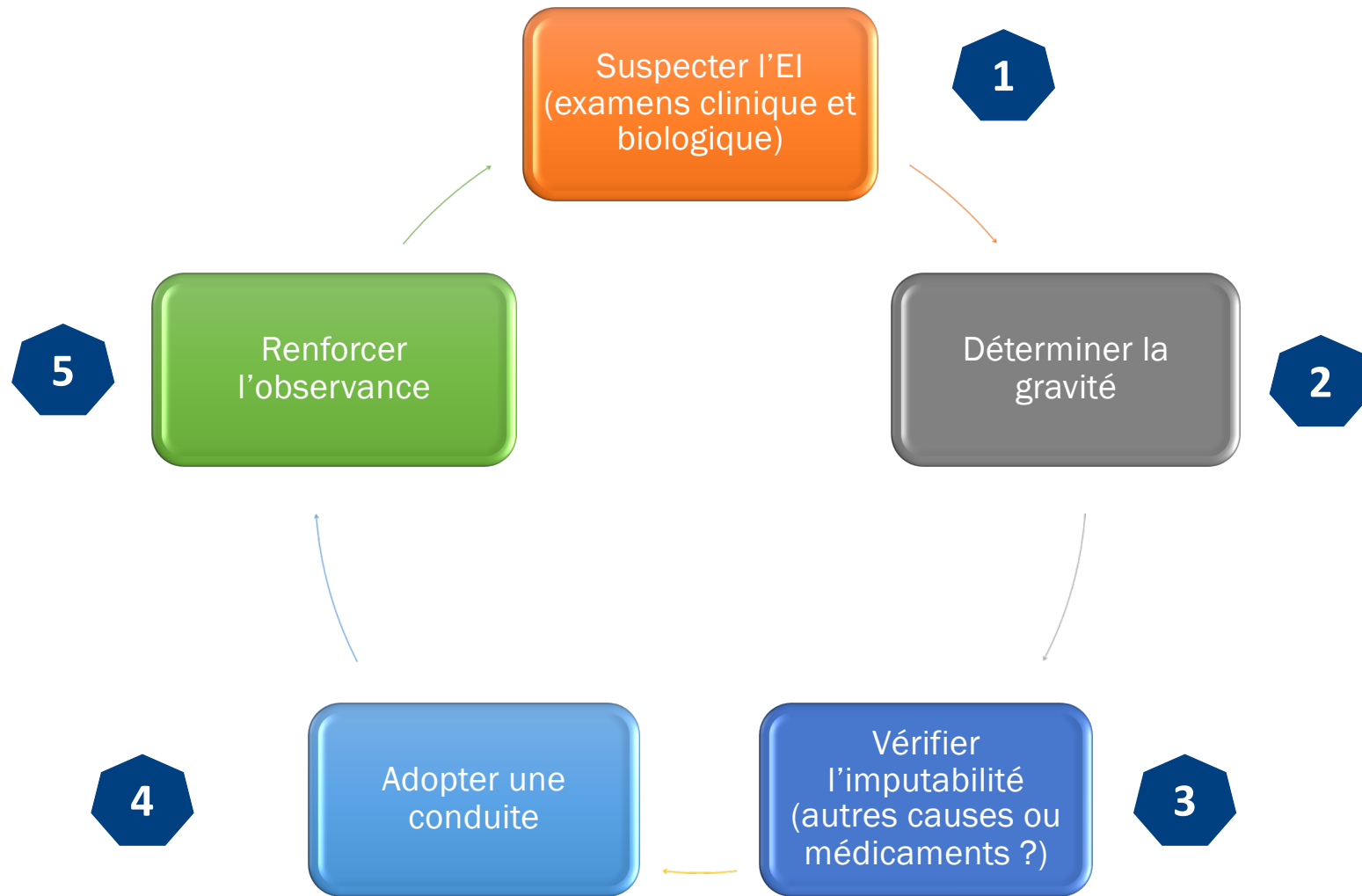
- Au moment du choix du protocole thérapeutique, il est important de fournir au patient des informations simples et claires sur les modalités de surveillance du traitement ainsi que les effets indésirables potentiels à court, à moyen et à long terme.
- La tolérance du traitement antirétroviral est fonction des molécules mais aussi des comorbidités que présente le patient au moment de l'initiation.
- L'observance au traitement dépend de l'appréciation que le patient donne aux effets indésirables même s'ils sont bénins et des informations préalablement fournies.

Qu'est ce qu'un effet indésirable ?

- L'effet indésirable (ou secondaire) se définit comme **l'ensemble des anomalies cliniques, biologiques ou métaboliques liées à la prise d'antirétroviraux ou à l'interaction avec des médicaments associés.**
- Le traitement antirétroviral peut être responsable d'effets indésirables (EI) :
 - Pouvant survenir à différents moments du traitement : immédiat, à moyen ou à long terme.
 - Ayant une traduction clinique et/ou biologique variable.
 - Ayant un degré de gravité différent : bénin, modéré, sévère ou très sévère (hospitalisation, invalidité, décès).



Que faire en présence d'un effet indésirable ?



Comment apprécier la gravité des effets indésirables ?

Grade I : EI bénin, rapidement résolutif.
Aucune intervention médicale n'est nécessaire.

Aucun changement
du TAR

Grade II : EI modéré mais persistant.
Une intervention médicale minimale est souvent
nécessaire.

Poursuivre le TAR +
traitement
symptomatique

Grade III : EI sévère, entraînant une limitation marquée de
l'activité, nécessitant une intervention médicale avec une
possible hospitalisation ou une prolongation de
l'hospitalisation mais pas de mise en jeu du pronostic vital
à moyen terme.

Substituer l'ARV en
cause sans arrêt du
TAR

Grade IV : EI très sévère avec limitation extrême de
l'activité et mise en jeu du pronostic vital.
L'intervention médicale est urgente en milieu hospitalier.

Arrêter tous les ARV.
Traiter
symptomatiquement
puis réintroduire un
nouveau TAR.



Une attention particulière doit être accordée à la gestion des effets indésirables à chaque consultation afin d'optimiser l'observance thérapeutique.



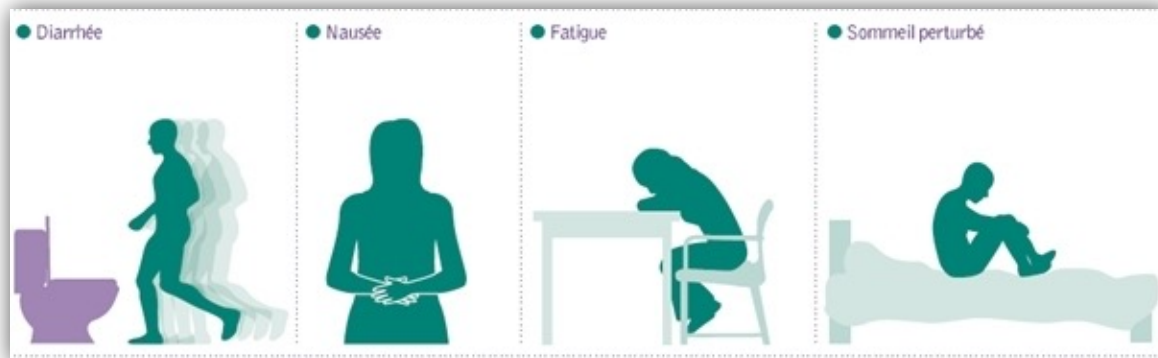
Principaux effets indésirables des ARV les plus utilisés

	ARV	Foie	Rein	Os	CV	Métaboliques	Hématologiques	SNC	Peau	GI	Musculaires
INTIS	ABC				✓				✓		
	AZT					✓	✓		✓	✓	✓
	TDF		✓	✓							
INNTIS	EFV	✓				✓		✓			
	NVP	✓							✓		
IPs	ATV/r	✓	✓		✓	✓					
	DRV/r	✓			✓	✓			✓		
	LPV/r	✓			✓	✓				✓	
INSTIs	DTG	✓						✓	✓		
	RAL	✓						✓	✓		✓

Effets indésirables les plus rapportés

Les principaux effets indésirables à court terme (1 mois)

- Les plus fréquents
 - Digestifs : nausées et surtout diarrhée (avec les IP : surtout le ritonavir et LPV/r)
 - Neuropsychiatriques : impact de la prise d'un traitement et effets propres de EFV, DTG.
- Les plus redoutés
 - Cutanés : réactions d'hypersensibilité (allergies) avec l'ABC et les INNTI (EFV et NVP).
 - Hépatiques avec les INNTI (surtout avec NVP, moins fréquemment avec EFV).



Toxicité de l'Abacavir (ABC)

- Syndrome d'hypersensibilité grave et parfois fatal avec céphalées, fièvre, myalgies, troubles digestifs (diarrhées, vomissements, douleurs abdominales), **exanthème**, toux, dyspnée, hépatite.
- Son incidence est d'environ **5 %**.
- Il survient le plus souvent dans les 6 premières semaines (11^e jour en médiane).
- L'hypersensibilité est **rapidement résolutive** après l'arrêt de l'abacavir.



L'apparition d'une éruption sous ABC doit faire arrêter immédiatement la molécule et proscrire sa réintroduction.

Toxicité de l'Abacavir (ABC)

- Le risque de **syndrome d'hypersensibilité** est plus élevé chez les patients porteurs de **l'allèle HLA B*5701**.
- La prévalence globale de cet allèle est estimée à 6% (< 1% chez les personnes d'origine africaine).
- Patients porteurs de l'allèle HLA B*5701 : **haut risque (>70%) de développer une réaction d'hypersensibilité**.
- Patients non porteurs de l'allèle HLA B*5701 : **faible risque (<1%) de développer une réaction d'hypersensibilité**.
- L'ABC est plus prescrit chez les enfants que les adultes en première ligne.
- La pratique du test HLA avant l'initiation d'un traitement à base d'ABC n'est pas recommandé.

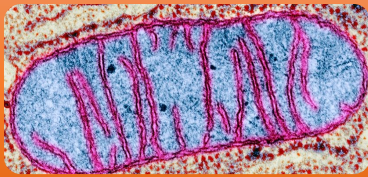


Une surveillance attentive au cours des premières semaines après initiation de l'ABC est indispensable.

Toxicité de l'Efavirenz (EFV)

- **Troubles neuropsychiatriques :**
 - Immédiats :
 - Survenant chez **plus de 50 %** des patients à l'initiation du traitement : **Céphalées, insomnie, troubles de la concentration, cauchemars voire hallucinations.**
 - Surviennent dès la première ou la seconde prise d'EFV et s'estompent durant le premier mois de traitement, justifiant l'interruption du traitement dans 2 à 6% des cas.
 - Il est important de **prévenir les patients de ces troubles à l'initiation du traitement** et leur expliquer qu'ils vont disparaître au bout de 2 à 4 semaines.
 - A plus long terme : Syndromes dépressifs.
- **Eruption cutanée** (exanthème) :
 - Précocité : En moyenne 11 jours après l'introduction de l'EFV.
 - Le plus souvent, modérée et d'évolution spontanément résolutive sans nécessiter l'arrêt du traitement.
 - Survenue plus fréquente en cas d'intolérance préalable à la NVP.

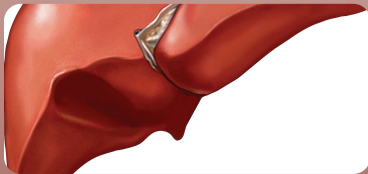
Principaux effets indésirables à moyen ou long terme (> 6 mois)



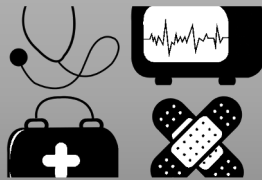
Hématologique (anémie): AZT
Musculaire (myopathies): AZT
Rénale (tubulopathie, Fanconi) : TDF



TDF (surtout si indice de masse corporelle faible)



Surtout NVP (3 premiers mois), moins souvent EFV.
Inhibiteurs de protéase (stéatose?)



Inhibiteurs de protéase (glucose, cholestérol, triglycérides)

Effets indésirables de la classe des IP

- **Lipodystrophie :**
 - Survient plusieurs mois de traitement.
 - Correspond à des anomalies de répartition de la graisse.
 - Comporte essentiellement, une lipohypertrophie : accumulation de graisses sous-mentonnière « double menton » et au niveau cervical « bosse de bison », augmentation du volume mammaire, augmentation du périmètre abdominal, adiposité péri viscérale intra-abdominale.
- **Augmentation du risque cardio-vasculaire :** de façon proportionnelle à la durée d'exposition à cette classe, indépendamment de leur impact lipidique.

Double menton



Bosse de bison



Lipodystrophie associée aux IP

Double menton

Bosse de bison

Hypertrophie
mammaire

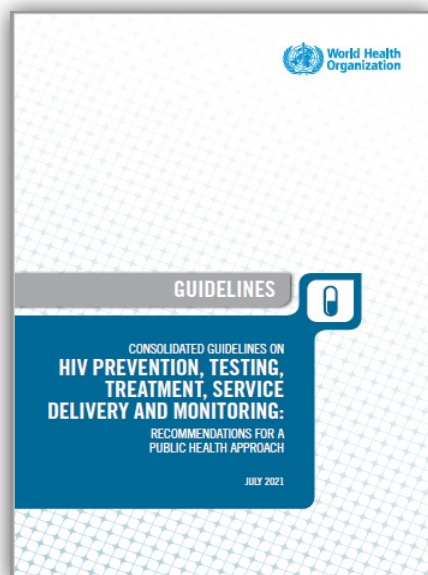
Augmentation du
périmètre abdominal





Effets indésirables du Dolutégravir

- SIRC chez personnes débutant un TAR avec un taux de CD4 < 200/mm³.
- Effets neuropsychiatriques : céphalées, **insomnie** et troubles du sommeil. Plus rarement, des vertiges, des sensations de fourmillement, une dépression, une anxiété et des troubles de la concentration.



Effets indésirables majeurs	Facteurs de risque	Conduite proposée
Insomnie	Age 60 ans	Prise du DTG le matin Changer le DTG par RAL, IP/r ou EFV
Hépatotoxicité	Co-infection VHB ou VHC	Changer DTG par EFV ou IP/r
Réaction d'hypersensibilité		
Gain pondéral	Taux de CD4 bas ou CVP élevée. Femme. Origine africaine. Utilisation concomitante du TAF	Surveillance rapprochée du poids. Mesure diététiques. Changer DTG par EFV ou IP/r

Effets indésirables Dolutégravir Vs Efavirenz 400

Dolutegravir-based and low-dose efavirenz-based regimen for the initial treatment of HIV-1 infection (NAMSAL): week 96 results from a two-group, multicentre, randomised, open label, phase 3 non-inferiority trial in Cameroon



Alexandra Calmy, Tamara Tovar Sanchez, Charles Kouanfack, Mireille Mpoudi-Etame, Sandrine Leroy, Ségolène Perrineau, Martial Lantche Wandji, Darius Tetsa Tata, Pierette Omgba Bassega, Thérèse Abong Bwenda, Marie Varloteaux, Marcel Tongo, Eitel Mpoudi-Ngolé, Alice Montoyo, Noémie Mercier, Vincent LeMoing, Martine Peeters, Jacques Reynes, Eric Delaporte for The New Antiretroviral and Monitoring Strategies in HIV-infected Adults in Low-Income Countries (NAMSAL) ANRS 12313 Study Group*

	Dolutegravir group (n=310)	Efavirenz-400 mg group (n=303)	Total (n=613)
WHO AIDS Clinical Staging System	12 (4%)	12 (4%)	24 (4%)
Serious adverse events,* seriousness criteria	28 (9%)	21 (7%)	49 (8%)†
Tuberculosis‡	14 (5%)	17 (6%)	31 (5%)

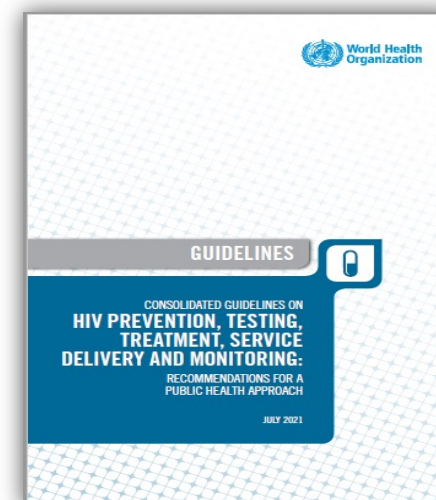
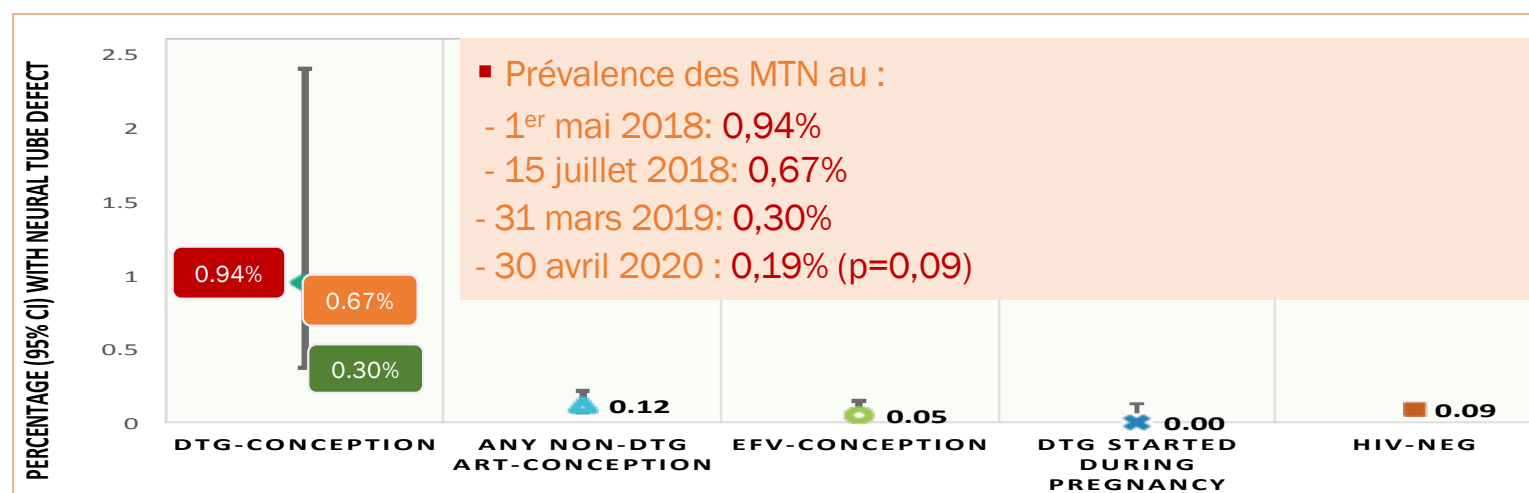
Data are n (%). *Development Safety Update Report (DSUR), period from July, 2018, to July, 2019. †Cumulative tuberculosis cases—DSUR. ‡Some serious adverse events presented several seriousness criteria.

Table 2: Overall safety outcomes at week 96

- Incidence des états de stress, de l'anxiété et de la dépression était similaire dans le groupe DTG et EFV400

Etude TSEPAMO

L'incidence des malformations du tube neural (MTN) chez les nouveau-nés de mères exposées aux ARVs



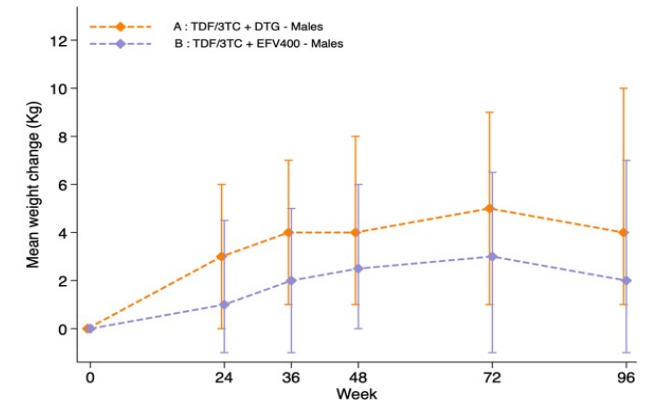
Le risque potentiel d'anomalies du tube neural chez les femmes en âge de procréer et recevant le DTG est plus faible qu'initialement observé et n'affecte pas son utilisation sur ce terrain.

Pas de différence entre le DTG et l'EFV concernant l'incidence des autres complications de la grossesse (fausse couche, mort née, prématurée, faible poids de naissance).

Gain pondéral et Dolutégravir

Dolutegravir-based and low-dose efavirenz-based regimen for the initial treatment of HIV-1 infection (NAMSAL): week 96 results from a two-group, multicentre, randomised, open label, phase 3 non-inferiority trial in Cameroon

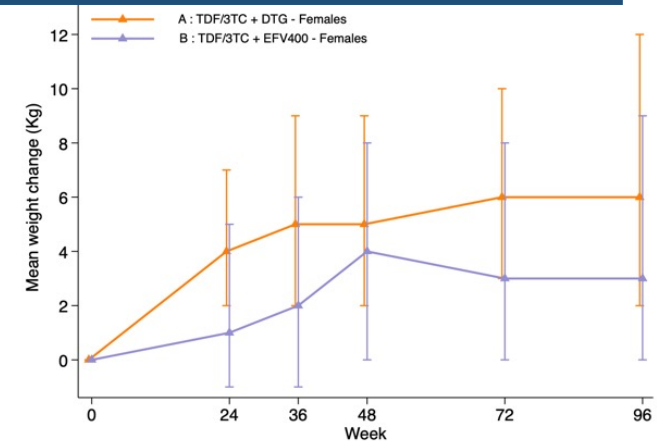
Alexandra Calmy, Tamara Tovar Sanchez, Charles Kouanfack, Mireille Mpoudi-Etame, Sandrine Leroy, Ségolène Perrineau, Martial Lantche Wandji, Darius Tetsa Tata, Pierette Omgba Bassega, Thérèse Abong Bwenda, Marie Varloteaux, Marcel Tongo, Eitel Mpoudi-Ngolé, Alice Montoyo, Noémie Mercier, Vincent LeMoing, Martine Peeters, Jacques Reynes, Eric Delaporte for The New Antiretroviral and Monitoring Strategies in HIV-infected Adults in Low-Income Countries (NAMSAL) ANRS 12313 Study Group*



Gain pondéral : 5 kg dans le groupe DTG Vs 3 kg dans le groupe EFV400 ($p < 0,001$).
Incidence de l'obésité : 22% dans le groupe DTG Vs 16% dans le groupe EFV400 ($p = 0,043$)

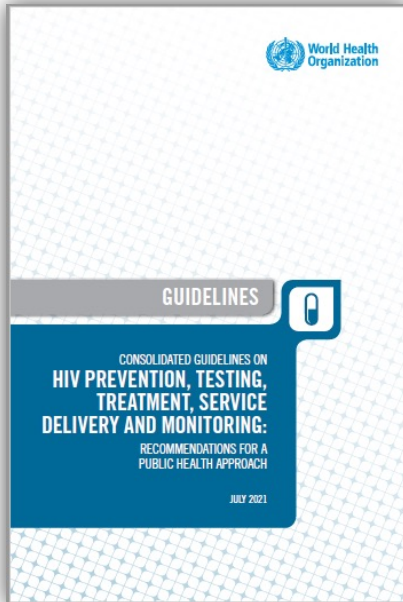
Dolutegravir-based and low-dose efavirenz-based regimen for the initial treatment of HIV-1 infection (NAMSAL): week 96 results from a two-group, multicentre, randomised, open label, phase 3 non-inferiority trial in Cameroon

Alexandra Calmy, Tamara Tovar Sanchez, Charles Kouanfack, Mireille Mpoudi-Etame, Sandrine Leroy, Ségolène Perrineau, Martial Lantche Wandji, Darius Tetsa Tata, Pierette Omgba Bassega, Thérèse Abong Bwenda, Marie Varloteaux, Marcel Tongo, Eitel Mpoudi-Ngolé, Alice Montoyo, Noémie Mercier, Vincent LeMoing, Martine Peeters, Jacques Reynes, Eric Delaporte for The New Antiretroviral and Monitoring Strategies in HIV-infected Adults in Low-Income Countries (NAMSAL) ANRS 12313 Study Group*



Kouanfack C et al NEJM 2019; Calmy A et al Lancet 2020

Considérations spécifiques sur le DTG et la prise de poids en grossesse. Etude TSEPAMO



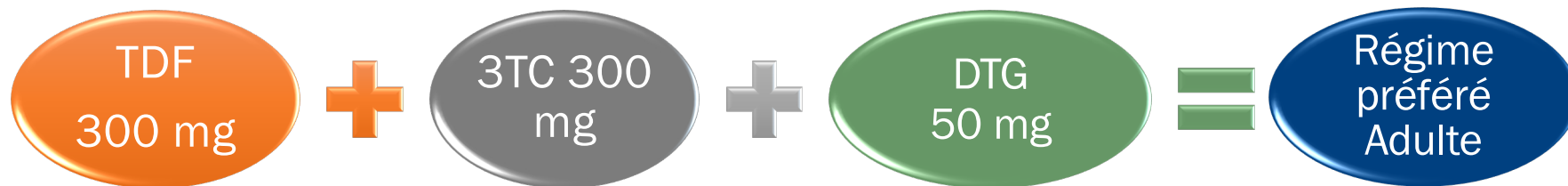
- **Le poids de base était plus fortement associé aux complications de la grossesse que le gain de poids pendant la grossesse.**
- Un faible poids de base (<50 kg) était associé à un risque accru d'accouchement prématuré.
- Un poids initial élevé (>90 kg) était associé à un risque accru de macrosomie (poids de naissance >4 kg) et d'hypertension maternelle.
- Le risque de développer une hypertension pendant la grossesse est plus élevé chez les femmes recevant le DTG par rapport à celles recevant l'EFV toutes catégories de poids confondues.
- L'hypertension gestationnelle était moins fréquente que chez les femmes séronégatives pour le VIH.

Conclusion

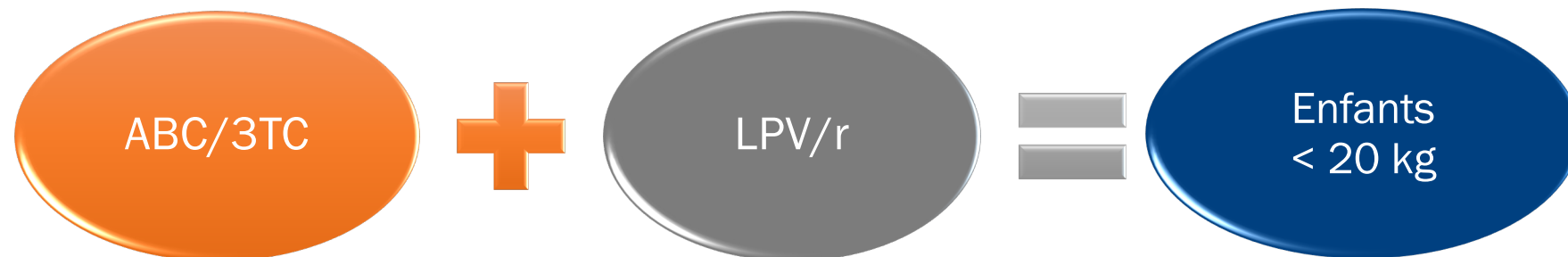
Tester et traiter

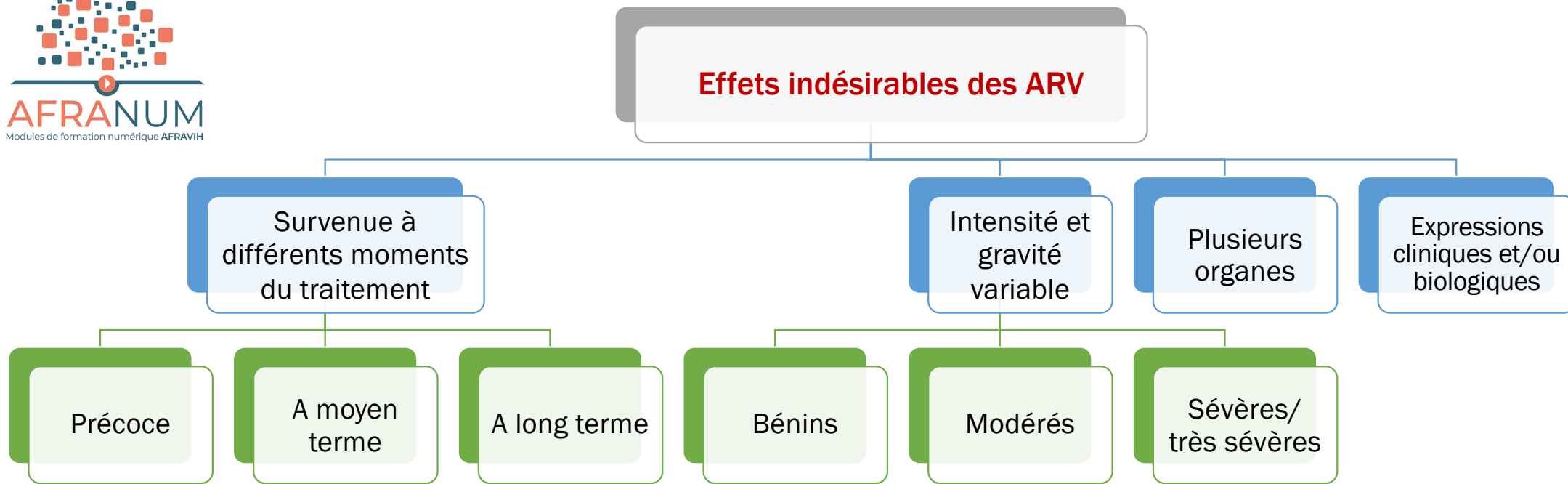
Initier rapidement un
TAR

Optimiser le TAR pour les
adultes, les adolescents
et les enfants



Conclusion





- Surveillance des effets indésirables :
 - Est une étape importante de la prise en charge des PVVIH.
 - Doit être assurée à chaque visite.
 - Minimiser leurs impacts : morbidité, réduction de la qualité de vie, interruption du traitement, échec du traitement, coûts additionnels pour le système de santé.



**Merci pour
votre attention**