

Séminaire DES-C Janvier 2019

Infection VIH

Cas clinique 3

- A l'occasion d'une visite, en 2012 (traitement ARV TDF/FTC + DRV/r, CV <20 c/ml, CD4 : 502/mm³, 28%) vous réalisez une radiographie thoracique. Celle-ci met en évidence des séquelles de tuberculose. Le patient vous indique ne jamais avoir reçu de traitement anti-tuberculeux. Quel bilan complémentaire, quelle prise en charge vis-à-vis de la tuberculose et des ARV ?

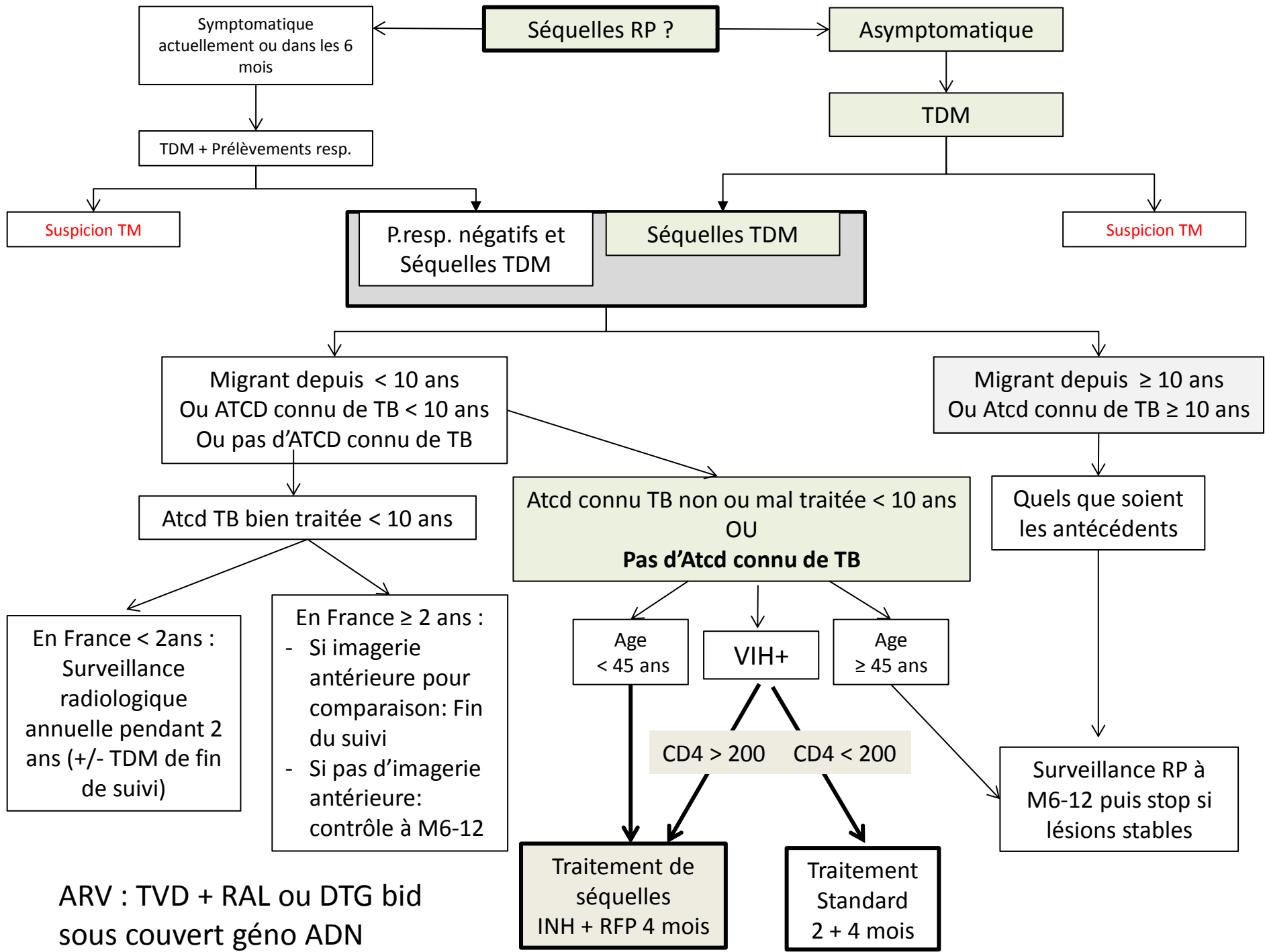
Diagnostic et CAT devant des séquelles de TB

- Risque de réactivation chez les non ID: 2,4 à 12,8/1000 personne-années
- 70% des réactivations ont lieu durant **les 10 premières années**
- Diagnostic de séquelles : pas IDR (contrairement aux recommandations de l'ATS= séquelles radiographiques + IDR > 5 mm) car risque de faux négatif non négligeable
- Ne pas traiter de séquelles si traitement antérieur conforme au standard (= INH 12 mois, bithérapie pendant 1 an, **INH et RFP pendant au moins 6 mois**)
- Incidence des récurrences plus élevée chez patients avec **antécédent connu de TB non ou mal traitée** versus pas d'antécédent connu
- Peu de données sur les récurrences de tuberculose chez les ID (anti TNF, diabète, IR, corticothérapie, transplantation d'organes, VIH)

***Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, et al : HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure : a cohort study in South African mineworkers. Lancet 2001; 358: 1687-93**

***Korenromp EL, Scano F, Williams BG, et al : Effects of HIV infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment : an analytical review. Clin Infect Dis 2003 ; 37: 101-12**

Patients VIH + : Pas plus de risque de réactivation mais réinfections plus importantes



ARV : TVD + RAL ou DTG bid
sous couvert géno ADN

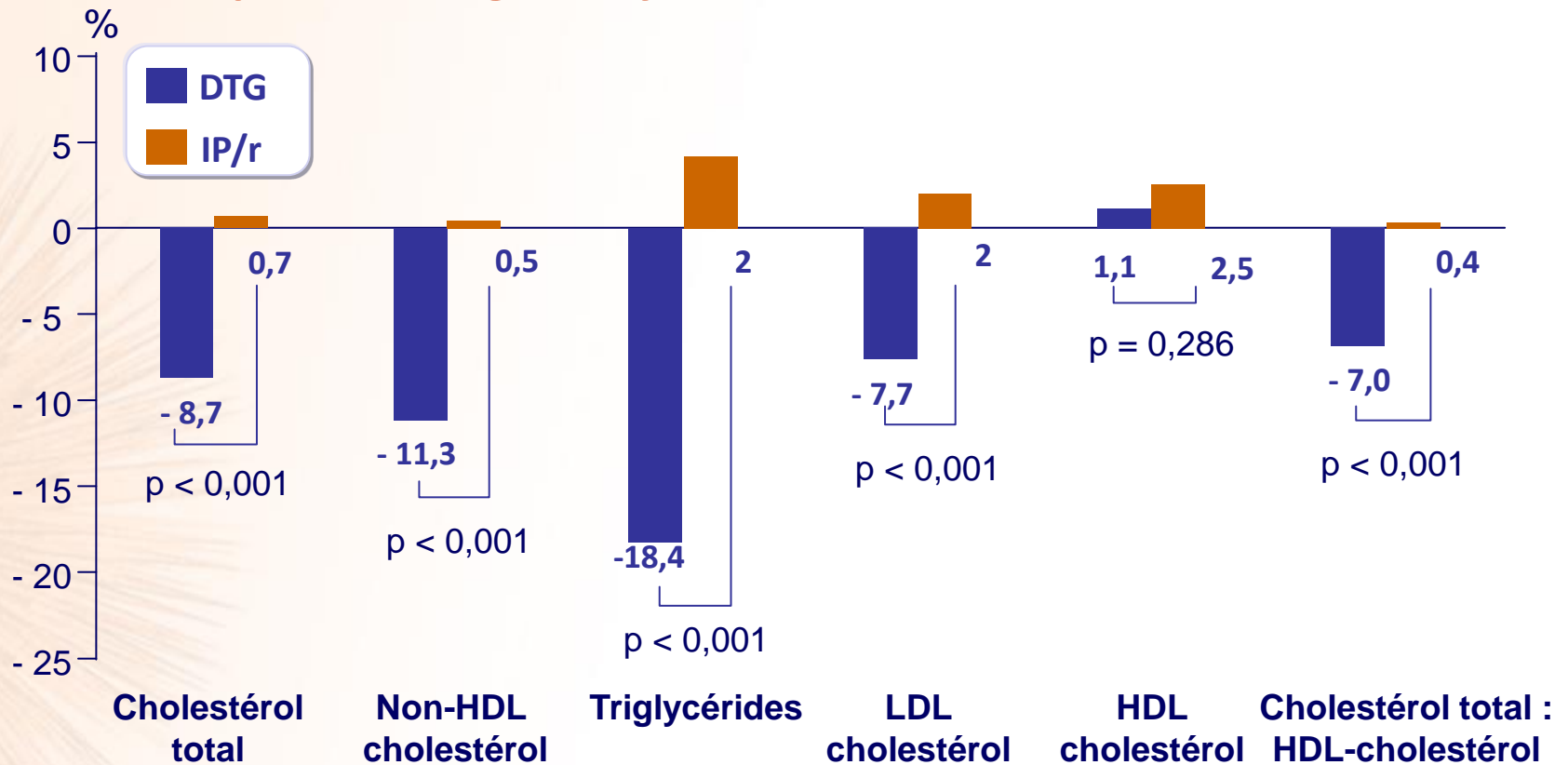
Q2. Poursuite DRV/r et ajout statine

Drug–Drug Interactions With ART and Lipid-Lowering Therapy

Antiretroviral	Contraindicated	Titrate Dose	No Dose Adjustment
EFV		Atorvastatin Simvastatin Pravastatin Rosuvastatin	Pitavastatin
RPV			Atorvastatin Pitavastatin
ATV/RTV ATV/COBI	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin Rosuvastatin	Pitavastatin
DRV/RTV DRV/COBI	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin Pravastatin Rosuvastatin	Pitavastatin
EVG/COBI/TAF/FTC	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin	
EVG/COBI/TDF/FTC	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin Rosuvastatin	
DTG			All
RAL			All

Etude NEAT 022 : switch pour DTG vs poursuite IP/r chez des patients avec risque cardiovasculaire élevé

Lipides plasmatiques à jeun (mmol/l) : pourcentage moyen de modification à S48



- Pas de modification dans l'utilisation d'hypolipémiants (environ 30 % dans chaque groupe, à la fois à J0 et à S48)

Q2.1

- Surdosage probable manidipine
 - hypoTA
 - Vasodilatation périphérique
- *« Comme pour les autres antagonistes calciques de la famille des dihydropyridines, l'isoenzyme P450 3A4 joue vraisemblablement un rôle de catalyseur dans le métabolisme de la manidipine. »*
- *« La prudence est de rigueur en cas de co-administration de manidipine avec les inhibiteurs du CYP3A4 »*
- *« Surdosage : vasodilatation périphérique excessive avec hypotension marquée et tachycardie réflexe »*
- Modification classe thérapeutique (sartan ou inhibiteur EC)

AI444040 Study: DCV + SOF \pm RBV for genotypes 1, 2 and 3

HCV RNA < 25 IU/ml

Drug regimen	Genotype		N	HCV RNA < 25 IU/ml	
				SVR ₁₂	SVR ₂₄
SOF 1W + DCV + SOF 23W	2 + 3	Naïve	16	88%	88%
DCV + SOF 24W	2 + 3	Naïve	14	93%	100%
DCV + SOF + RBV 24W	2 + 3	Naïve	14	86%	93%
SOF 1W + DCV + SOF 23W	1a + 1b	Naïve	15	100%	93%
DCV + SOF 24W	1a + 1b	Naïve	14	100%	100%
DCV + SOF + RBV 24W	1a + 1b	Naïve	15	100%	100%
DCV + SOF 12W	1a + 1b	Naïve	41	100%	95%
DCV + SOF + RBV 12W	1a + 1b	Naïve	41	95%	93%
DCV + SOF 24W	1a + 1b	Failure on prior PI therapy	21	100%	-
DCV + SOF + RBV 24W	1a + 1b	Failure on prior PI therapy	20	95%	-

- All patients had HCV RNA < 25 IU/ml at end of treatment, except 1 in group B (DCV + SOF 24W)

Q3. Echec SOF/DCV VHC en 2014

- Possible interaction DCV-DRV/r (boost + inhibiteur NS5A) :
 ↘ASC DRV de 10%, ↗ASC daclatasvir de 41%.
 - Reco 2014 (association DCV + DRV/r déconseillé) : dose DCV 30 mg/j (demi-dose)
 - RCP 2015 : pas d'ajustement de dose (60 mg/j). Dosage DCV à J7 : résiduelle basse (pas d'augmentation dose car baisse ARN VHC > 3 log)
- Durée traitement insuffisant : 12 semaines, arrêt RBV M2
- Inobservance
- Emergence R à daclatasvir. NB : pas d'émergence de R à SOG
 - Séquençage NS5A : mutations entraînant résistance à daclatasvir et ledipasvir

Q4. Echec DCV/SOF, géno 1a, fibrose

TRT VIH : DRV/r

- TRT préférentiel : sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Vosevi®) 12 semaines (RECO AFEF)
 - POLARIS-1 ¹ : RVS = 96% (93% si cirrhose) ; pas d'impact des NS5A RAS
- Alternatives
 - Sofosbuvir + glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®) 12 semaines (RECO AFEF, pas d'étude !)
 - Sofosbuvir + elbasvir/grazoprevir (Zepatier®) + ribavirine 16 semaines
 - REVENGE ² : SVR = 100%
 - Glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®) 16 semaines (mais non recommandé) [AFEF 12 semaines ! : RVS = 83%]
 - MAGELLAN-1 ³ : RVS = 96%

	Sofosbuvir (SOF) / Velpatasvir(VEL)	Sofosbuvir (SOF) / Velpatasvir(VEL)/ Voxilaprévir (VOX)	Grazoprévir (GZR) / Elbasvir (EBR)	Glécaprévir (GLE) / Pibrentasvir (PIB)
Tenofovir (TDF)	Possible STP +surveillance rénale	Possible STP +surveillance rénale	Possible	Possible
Ténofovir (TAF)	Possible	Possible	Possible	Possible
Emtricitabine (FTC)	Possible	Possible	Possible	Possible
Lamivudine (3TC)	Possible	Possible	Possible	Possible
Abacavir (ABC)	Possible	Possible	Possible	Possible
Etravirine (ETR)	Déconseillé	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
Doravirine (DORA)	Possible	Possible	Possible	Possible
Rilpivirine (RPV)	Possible	Possible	Possible	Possible STP RPV++ + surveillance ECG
Atazanavir/r (ATV/r)	Possible STP ATV + surveillance bilirubine	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
Darunavir/r (DRV/r)	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
Raltegravir (RAL)	Possible	Possible	Possible	Possible
Dolutegravir (DTG) Bictégravir	Possible	Possible	Possible	Possible
Elvitegravir/Cobicistat (EVG/c)	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée

Q4.2 Vous ne retrouvez pas de génotype de résistance VIH dans le dossier du patient (ARN VIH indétectable depuis 2006). Comment adaptez/modifiez vous le traitement ARV pendant le traitement VHC ?

- Switch pour TDF/FTC + dolutégravir
- Switch pour BIC/FTC/TAF

- Génotype ADN prés witch
- Monitoring CV VIH
- Dosages INI

Q5. Surveillance post-guérison VHC

- Echographie hépatique couplée au doppler : semestrielle
 - Même si amélioration du fibroscan
 - Risque CHC diminue par rapport aux patients sans guérison
- Suivi de l'hypertension portale : selon la situation pré-thérapeutique
- Pas de fibroscan
- Pas d'alphafoetoprotéine

- Pas de PCR VHC, sauf si comportement à risque (sexuel, usage drogue IV)

NB : le patient a fait un CHC 2 ans après la guérison du VHC alors que fibroscan normalisé, transas, gGT, Ph alc normales, TP 100%, AFP < 4 ng/ml

Q6. 2018 : Toujours sous TVD + DRV/r

- Son traitement comporte par ailleurs :
 - Mirtazapine 15 mg x 2/j **INTERACTION POTENTIELLE** → Antidépresseur IRS
 - Bromazepam 3 mg/j
 - Tofranil® 50 mg x 2/j **INTERACTION POTENTIELLE** → ⚠ dose ou autre tricyclique
 - Ramipril 5 mg/j
 - Kardegic 75 mg/j
 - Simvastatine 20 mg/j **CONTRE-INDIQUÉ** → Rosuvastatine titrage
 - Ezétimibe 1 cp/j
 - Esomeprazole 20 mg/j
- Historique multiéchecs INTI et INNTI, pas de génotype plasma historique, CV < 50 c/ml > 10 ans.
 - Géno ADN : 3 TAMs + M184V (S TDF+TAF, R possible ABC), pas de R INNTI, IP, INI
- Malgré historique, on peut discuter STR
 - ABC/3TC/DTG : NON, car R 3TC ± ABC
 - TAF/FTC/BIC : ± car pas d'étude switch contexte TAM + M184V
 - TAF/FTC/RPV : NON, car historique R INNTI (réversion mutations ?)I + IPP, et risque TAF « monothérapie »
 - DTG/RPV : envisageable, malgré ATCD historique INNTI. Arrêt impératif IPP. Si échec : risque émergence R RPV, revenir à TAF/FTC + DRV/r
 - DTG/RPV + 3TC : idem mais 2 cp, sécurisation (activité résiduelle 3TC sur M184V)

Q7.1

- Facteurs favorisant d'un TNC VIH et diagnostic différentiel chez ce patient
 - Nadir CD4 < 200
 - Observance imparfaite ARV ?
 - Age > 50 ans
 - Consommation produits psycho-actifs ?
 - Dépression
 - Diabète, syndrome métabolique ?
 - Terrain vasculaire : Pathologie cérébro-vasculaire
 - Faire doppler Vx cou, discuter IRM-FLAIR
 - Tumeur cérébrale : non
 - IO cérébrale : non

Silent Cerebral Small-Vessel Disease Is Twice as Prevalent in Middle-Aged Individuals With Well-Controlled, Combination Antiretroviral Therapy–Treated Human Immunodeficiency Virus (HIV) Than in HIV-Uninfected Individuals

Antoine Moulignier,¹ Julien Savatovsky,² Lambert Assoumou,^{3,a} François-Xavier Lescure,^{4,a} Cédric Lamirel,^{5,a} Ophelia Godin,³ Nadia Valin,⁶ Roland Tubiana,^{3,7} Ana Canestri,⁸ Pascal Roux,² Jean-Claude Sadik,² Laurence Salomon,⁹ Marie Abrivard,⁹ Christine Katlama,^{3,7} Yazdan Yazdanpanah,⁴ Gilles Pialoux,⁸ Pierre-Marie Girard,^{3,6} and Dominique Costagliola³; for the Microvascular Brain Retina and Kidney (MicroBREAK) Study Group^b

IRM avec séquences 3D-FLAIR

Maladie petits vaisseaux cérébraux; aOR VIH+ vs VIH- = 2.3

Older age, hypertension, and lower CD4 cell count nadir were independently associated with a higher risk of CSVD among PLHIV

Q7.2 : Outre la PL, quel autre bilan demandez vous ?

- Bilan neuro-psychologique complet (5 domaines : processus attentionnels, fonctions exécutives, mémoire épisodique, vitesse de traitement de l'information, performances visuospatiales, langage et praxies.)
- Si TNC confirmés
 - TSH
 - Bilan métabolique
 - Vit B12
 - Syphilis
 - IRM (tumeur, infection, pathologie vasculaire +++)

Q7.3 Dissociation CV VIH LCS/plasma +

