

# Du Test and Treat au Same Day Treatment

Réunion du COREVIH

Rouen, 11/12/2018

Dr Anna Fournier

# Recommandations



- ▶ OMS 2015 : mise sous traitement des personnes infectées par le VIH « le plus tôt possible »
- ▶ OMS 2017 : premier traitement antirétroviral dans les 7 jours après la confirmation de l'infection VIH et le jour même si la personne est prête. Ce délai rapide est d'autant plus important que le stade de la maladie est avancé.
- ▶ ANRS, Pr Morlat Avril 2018 : traitement précoce quel que soit le taux de CD4 au diagnostic du VIH.

<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/hiv-treat-all-recommendation/fr/>

<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/advanced-HIV-disease/en/>  
Rapport ANRS/CNS, Initiation d'un premier traitement ARV. Avril 2018

# Recommandations indiscutables

- ▶ Initiation dans les 24-48 heures au cours de la primo-infection **(All)**
  - ▶ primo-infections symptomatiques ou asymptomatiques
- ▶ Patients à risque de perte de vue : usagers de drogues
- ▶ Femmes enceinte
- ▶ Patients à fort risque de transmission : population éligible pour la PreP
- ▶ Patients immunodéprimés

# Cascade de soins

**UNAIDS target**

90.0%

90.0%

90.0%

**= 72.9%**

diagnosed

on treatment

virally suppressed

**TasP trial (1<sup>st</sup> January 2016)**

*Control*

93.4%

46.0%

93.6%

**= 40.2%**

*Intervention*

92.3%

49.2%

93.4%

**= 42.4%**

# Patients immunodéprimés CD4 <200/mm<sup>3</sup> et risque d'IRIS

- ▶ Pronostic clinique est d'autant meilleur que le traitement est initié à un niveau moins bas de CD4 (AI)
- ▶ MAIS il est recommandé de dépister une infection opportuniste (IO) latente (AI)
- ▶ ARV sans délai en cas de complication liée au VIH ou une infection ne relevant d'aucun traitement spécifique (AI/BII)
- ▶ ARV dans les deux semaines suivant le début du traitement d'une tuberculose non méningée, IO à *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii*, CMV, autres virus du groupe Herpes (AI)
- ▶ Attendre au moins quatre semaines en cas de tuberculose et cryptococcose neuroméningée (AI).

# Recommandations ouvertes à discussion

- ▶ ANRS, Pr Morlat Avril 2018 : **traitement précoce** quel que soit le taux de CD4 au diagnostic du VIH.
- ▶ « Lorsque le niveau de CD4 est  $> 500/\text{mm}^3$  et stable, le traitement peut être différé en cas de **non-adhésion immédiate du patient au projet thérapeutique**. Le médecin, en lien avec une équipe d'éducation thérapeutique et/ou un groupe de soutien, s'efforcera alors de préparer le patient à la mise en route ultérieure du traitement. »

# Risques du traitement précoce

- ▶ Défaut d'observance
  - ▶ Manque de compréhension de la maladie et bénéfices mal perçus
  - ▶ Défaut de PEC des barrières au traitement
  - ▶ Manque d'éducation thérapeutique
- ▶ Emergence de virus résistants en cas d'interruption de traitement : comment vont agir les PDV précoces?
- ▶ Ignorer une contre-indication ou la bonne association (INNTI, Hépatite B, Insuffisance rénale)

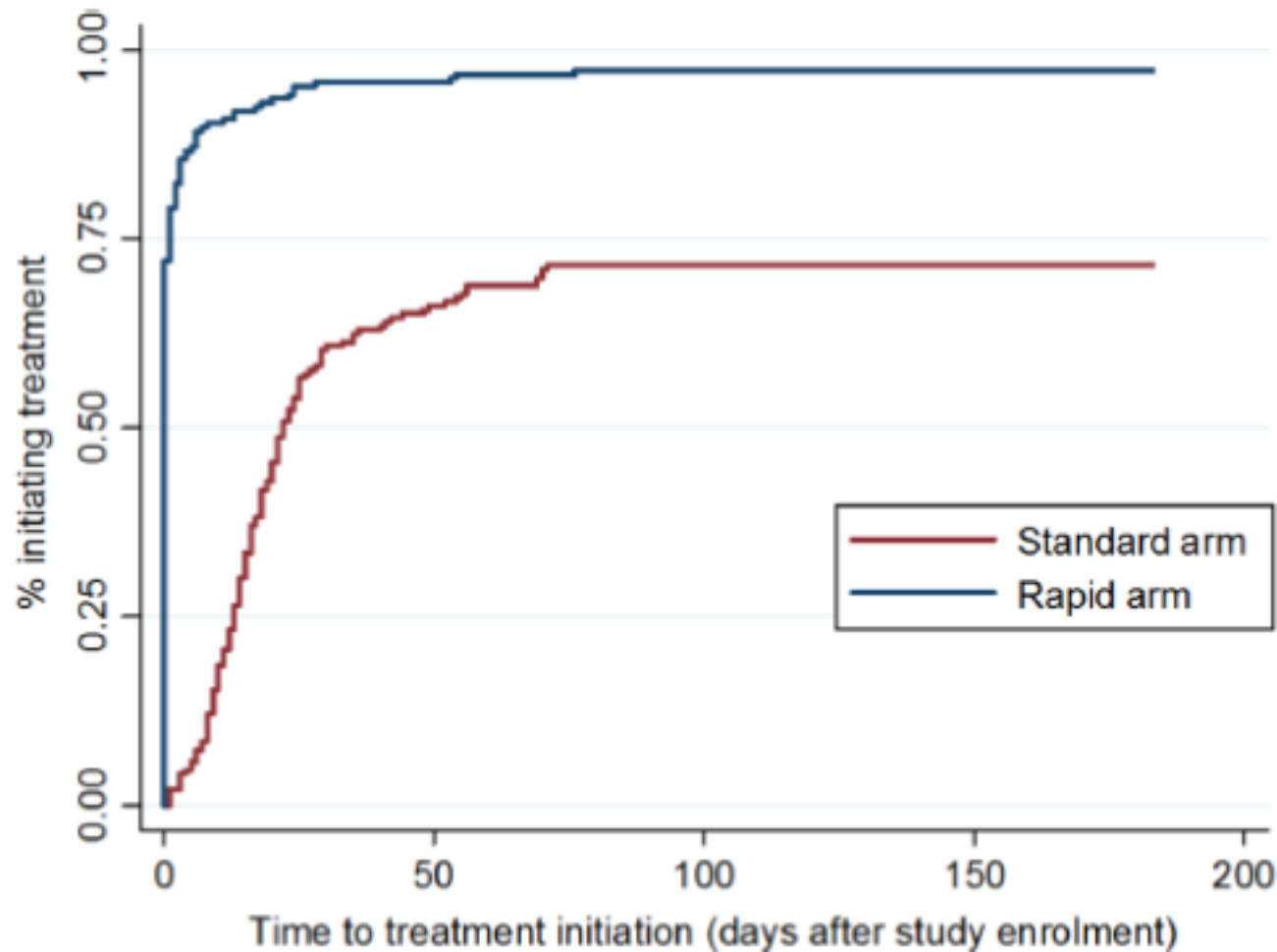
# Revue de la littérature

- ▶ Essais randomisés
  - ▶ RapIT en Afrique du Sud
  - ▶ Same Day ART study en Haiti
  - ▶ START-ART en Ouganda
  - ▶ CASCADE au Lesotho
- ▶ Etude non randomisée
  - ▶ RAPID protocol in San Francisco

Rosen S, PLOS Med 2016  
Koenig SP, PLOS Med 2017  
Geng E, Lancet HIV 2016  
Labhardt ND, JAMA 2018  
Pilchner C, JAIDS 2017



# Initiating Antiretroviral Therapy for HIV at a Patient's First Clinic Visit: The RapIT Randomized Controlled Trial



2 hôpitaux  
Patients au stade 3-4 ou  $CD4 < 350/mm^3$   
41% inclus le jour du diagnostic  
47% inclus après un premier bilan CD4

**Fig 3. Time to ART initiation, by study arm.** Cumulative incidence of ART initiation in each study arm, by number of days since study enrollment.

**Table 2. ART initiation, 10-mo retention in care, and 10-mo viral suppression.**

<b>Outcome</b>	<b>Standard arm(%) n = 190</b>	<b>Rapid arm(%) n = 187</b>
Initiated $\leq$ 90 d and suppressed by 10 mo (primary outcome)	96 (51%)	119 (64%)
Of those <u>not</u> initiated $\leq$ 90 d and suppressed by 10 mo	94 (49%)	68 (36%)
Not initiated	54 (28%)	5 (3%)
Initiated but not suppressed	40 (21%)	63 (34%)
Of those initiated but not suppressed:		
Retained, unsuppressed viral load test reported	11 (6%)	17 (9%)
Retained, no viral load test reported	14 (7%)	16 (9%)
Transferred to another clinic	1 (1%)	6 (3%)
Died	3 (2%)	0 (0%)
Lost to follow-up	11 (6%)	24 (13%)
Initiated $\leq$ 90 d	136 (72%)	182 (97%)
Initiated $\leq$ 90 d and retained at 10 mo (secondary outcome)	121 (64%)	151 (81%)
Of those not initiated $\leq$ 90 d and retained at 10 mo:		
Initiated but not retained	15 (8%)	31 (17%)
Not initiated	54 (28%)	5 (3%)

# Effect of Offering Same-Day ART vs Usual Health Facility Referral During Home-Based HIV Testing on Linkage to Care and Viral Suppression Among Adults With HIV in Lesotho

## The CASCADE Randomized Clinical Trial

Niklaus D. Labhardt, MD; Isaac Ringera, RN; Thabo I. Lejone, MIH; Thomas Klimkait, PhD; Josephine Muhairwe, MD; Alain Amstutz, MD; Tracy R. Glass, PhD

Evaluation ARV donnés au domicile

6660 maisons et 11590 personnes dépistées

Equipe : 1 infirmière, 2 acteurs communautaires

441 HIV + 278 inclus

98% prêt à débiter le traitement au domicile

Suivi mensuel au centre de santé

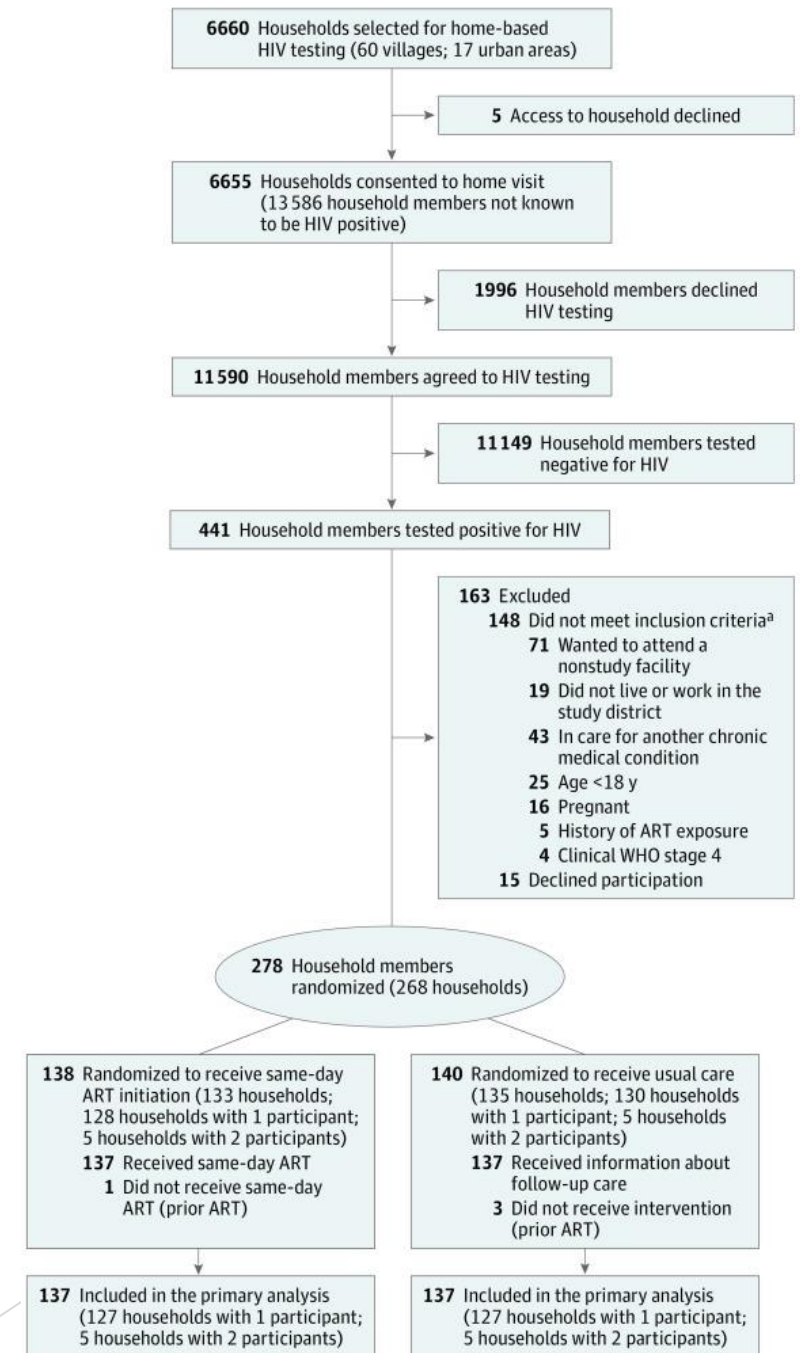


Table 2. Primary and Secondary End Points of the Trial and Post Hoc Analyses

	No. (%) of Participants		Absolute Difference, % (95% CI)	P Value
	Same-Day ART (n = 137)	Usual Care (n = 137)		
<b>Primary Outcomes</b>				
Linkage to care at 90 d after enrollment	94 (68.6)	59 (43.1)	25.6 (13.8 to 36.3)	<.001
Viral load <100 copies/mL, 11-14 mo after enrollment <sup>a</sup>	69 (50.4)	47 (34.3)	16.0 (4.4 to 27.2)	.007
<b>Secondary Outcomes and Post Hoc Analyses</b>				
Viral load <100 copies/mL 6 mo after enrollment	51 (37.2)	36 (26.3)	11.0 (-0.1 to 21.6)	.05
<b>12-Month outcomes</b>				
Lost to follow-up	12 (8.8)	10 (7.3)	1.5 (-5.2 to 8.2)	.66
Died <sup>b</sup>	2 (1.5)	0		
<b>Physiological changes, median (IQR)</b>				
Body weight, kg (n = 90) <sup>c</sup>	-1 (-5 to 1.5)	-1.5 (-5 to 2)		.84
Hemoglobin, g/dL (n = 78) <sup>c</sup>	1.4 (0.4 to 2.3)	0.8 (-0.2 to 2.1)		.14
New WHO stage 3 or 4 event (n = 156) <sup>b,d</sup>	0	2 (2.9)		
<b>Attended care</b>				
11-14 mo after enrollment	87 (63.5)	66 (48.2)	15.3 (3.6 to 26.5)	.01
At any point >11 mo after enrollment	88 (64.2)	68 (49.6)	14.6 (2.9 to 25.8)	.02

# Au total

2 études apportant les mêmes conclusions :

- ▶ meilleure suppression virale
- ▶ meilleure rétention dans le soin ou identique
- ▶ meilleure survie ou identique

Exemples de faisabilité : le temps avant mise sous ART peut-être raccourci et le parcours du patient simplifié.

Ces études n'attendent pas le taux de CD4 pour débiter le traitement.

Etude inovante de débiter le traitement en dehors de l'hôpital (Labhardt ND, JAMA. 2018)

Intérêt majeur pour les patients ne bénéficiant pas de couverture médicale,

MAIS ne sont pas connus les effets à long terme de ces interventions (résistances, suivi, coût)

ET il n'y a pas eu d'étude randomisée dans les pays développés.



# Continuum of care



Total: 0 - (57) - 194 days!  
Should we try for 0?

# Contexte locorégional

Etude de cohortes parisienne et caennaise suivies entre 2010 et 2016

- ▶ Risque de rupture de soin pour les patients VIH pris en charge > M6

Bichat : HR=1.30; 95%CI=1.10-1.54

Caen : HR=1.14; 95% CI=1.08-1.21

- ▶ Absence de traitement ARV :

Bichat : HR=3.67, 95%CI=2.90-4.66

Caen : HR=2.78; 95% CI=1.66-4.63

# Contexte locorégional

Patients diagnostiqués depuis 2014, délai médian avant 1<sup>ère</sup> visite

Bichat (130 patients) : 7 jours (étendue, 0-141), [écart interquartile, 0-21]

Caen (26 patients) : 9 jours (0-184), [EIQ, 0-24]

Délai médian avant mise sous ARV

Bichat : 33 jours (étendue, 0-242), [EIQ, 18-74]

Caen : 25 jours (1-370), [EIQ, 14-70]

Centre Bichat



Centre Caen





# Etude same-day-treatment Nord-Ouest

- ▶ **Intervention** : Prise en charge et mise sous ARV le jour du diagnostic du VIH.
- ▶ **Objectif principal** : obtenir une suppression virologique (ARN-VIH plasmatique < 50 copies/ml) après 24 semaines de traitement.

# Objectifs secondaires (1)

- ▶ définir la proportion de participants ayant un ARN-VIH plasmatique < 50 copies/ml à J0, S1, S2, S4, S12, S24, S36 et S48.
- ▶ Définir la variation du taux de lymphocytes T CD4 entre les données à J0, S1, S2, S4, S12, S24, S36 et S48.
- ▶ Définir la proportion de participants ayant dû interrompre ou modifier leur traitement dû à une résistance initiale ou à un événement indésirable
- ▶ Evaluer le nombre de complication liée au traitement précoce : IRIS

## Objectifs secondaires (2)

- ▶ Définir la proportion de participants infectés par un virus ayant développé une résistance en cas d'échec virologique
- ▶ Evaluer l'observance du traitement durant l'étude par : des auto-questionnaires, le dosage des concentrations plasmatiques des médicaments, si possible par piluliers
- ▶ Evaluer la rétention dans le soin (pourcentage de patients suivi chez l'infectiologue et le médecin traitant à M6, M12 et M18)
- ▶ Evaluer l'acceptabilité, par les participants, de l'initiation précoce d'un traitement antirétroviral (par interview et questionnaires standardisés auprès des patients et des acteurs de l'intervention, échelle de qualité de vie)
- ▶ Évaluer la satisfaction des médecins (par auto-questionnaire)
- ▶ Evaluer le retentissement social (statut marital, emploi, discriminations)

# Méthodologie

Etude prospective interventionnelle.

Randomisation de la période d'intervention, « stepped wedge » qui permet de mettre en place progressivement l'étude, centre après centre (période de 3 mois par exemple).

- ▶ **Nombre de participants prévu** : 150 participants au total
- ▶ **Nombre de centres investigateurs prévus** : Bichat, Avicenne, Jean Verdier, Saint-Denis, Lille, Amiens, Rouen et Caen.

# Interventions

Interventions auprès des centres de dépistage et auprès des centres hospitaliers spécialisés.

But : - amélioration des liens entre les centres de dépistage et les hôpitaux afin de diminuer le délai avant la 1<sup>ère</sup> consultation spécialisée.

- optimiser le délai avant la mise sous antirétroviraux.

Interventions auprès des patients pour prévenir les barrières à une prise en charge précoce.

# Exemples d'interventions

- ▶ Plages de consultations sans RDV pour améliorer la disponibilité des infectiologues
- ▶ Attribuer un médecin traitant si manquant et RDV avec lui la semaine suivant la prise en charge initiale (Liste de médecins généralistes acceptant de suivre des PVVIH)
- ▶ Traducteur présent dès la première visite si besoin ou utilisation d'un système d'interprétariat téléphonique
- ▶ Brochures, documentations, éducations dans les centres de dépistage, laboratoires et pour les médecins traitants
- ▶ Etablir un référent biologiste dans chaque centre
- ▶ Ordonnance de préparation du traitement à domicile par IDE
- ▶ Rédiger dans chaque centre un parcours de soins très précoce pour les diagnostiqués
- ▶ Etat des lieux participatif avec les équipes paramédicales, acteurs des COREVIH, CeGIDD, CDAG, associations et autres groupes impliqués dans la prise en charge globale du patient.

# Critère d'évaluation principal

- ▶ Proportion de participants ayant un ARN-VIH plasmatique < 50 copies/mL à la semaine 24

# Critères d'inclusion

- ▶ âge > 18 ans
- ▶ personne nouvellement diagnostiquée infectée par le VIH par sérologie ELISA 4e génération positive, test rapide TROD VIH positif pu autotest VIH positif
- ▶ naïf de traitement antirétroviral
- ▶ consentement éclairé signé
- ▶ Pas d'autre critère pour évaluer la stratégie en pratique courante



# Déroulement de l'étude

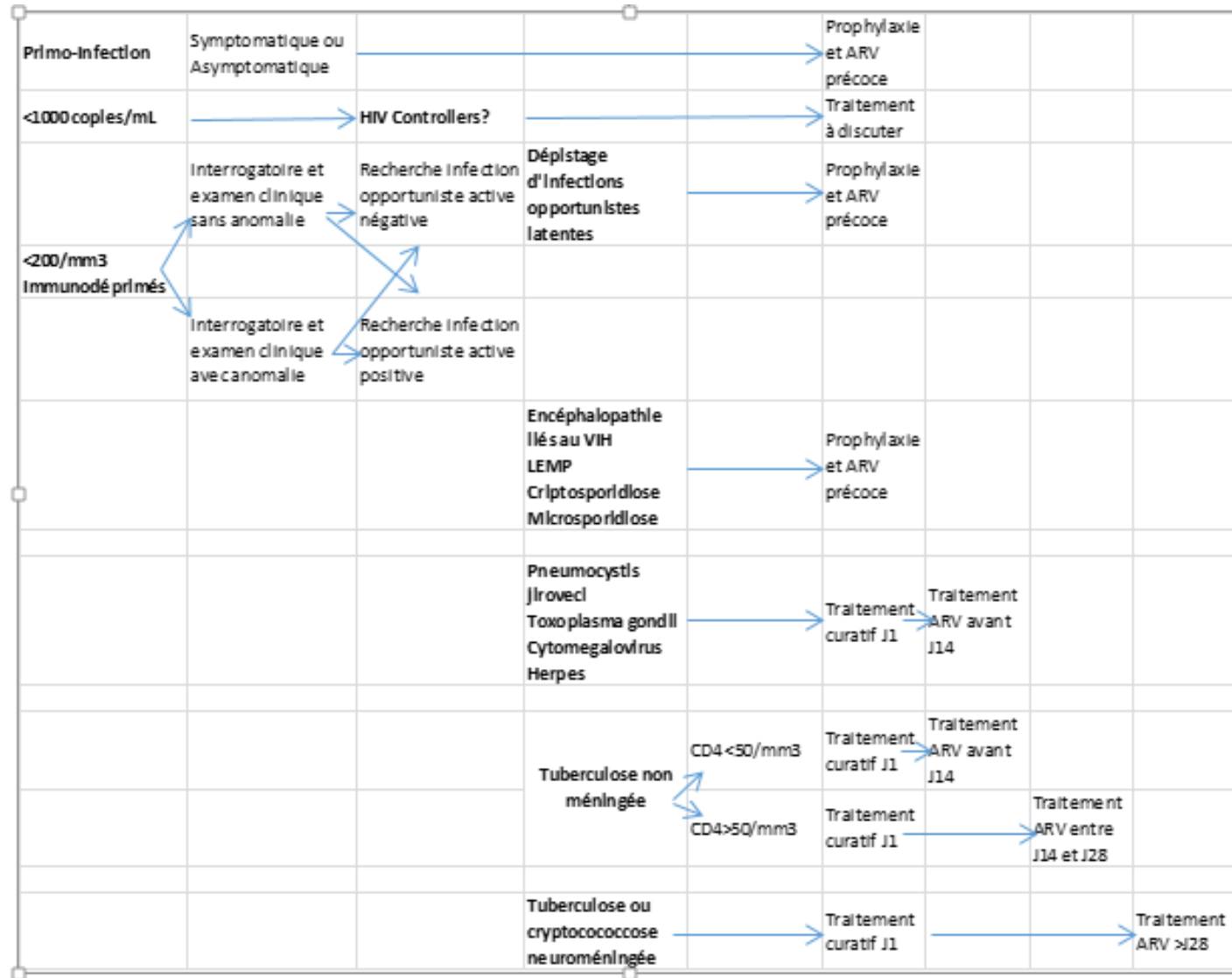
Orientation vers un infectiologue de tous les patients avec un diagnostic VIH (+) par test sanguin (ELISA 4G) effectué en laboratoire ou au moyen d'un test rapide (TROD) ou avec un autotest.

Information claire de notre intervention, de l'intérêt d'un traitement rapide, des effets nocifs possibles. Recueil du consentement.

Examen clinique et bilan sanguin à J1.

Recherche d'une contre-indication à un traitement rapide : signe d'infection opportuniste de localisation neuroméningée, de tuberculose, de pneumocystose, de toxoplasmose ou d'infection à un virus du groupe Herpès, (Cf algorithme).

# Algorithme de prise en charge selon les recommandations françaises



# Déroulement de l'étude

En cas d'anomalie clinique : exploration en urgence de toute suspicion clinique d'infection.

Traitement dès que possible selon résultats

Ces patients restent inclus dans l'étude.

En l'absence d'anomalie clinique : ARV prescrit sans attendre les résultats des analyses.

Suivi de l'obtention du traitement.

Les participants éligibles seront vus à J0, S1, S2, S4, S12, S24, S36 et S48.

Entretien d'éducation thérapeutique et prise en charge psychosociale à S1.

# Facteurs influençant le HIV care continuum

