

POST IAS ET EACS 2019

Merci au « Meilleur de... » 2019
(J. Reynes, F. Raffi, G. Peytavin,
J. Ghosn et C. Charpentier

Support de diapositives fourni par





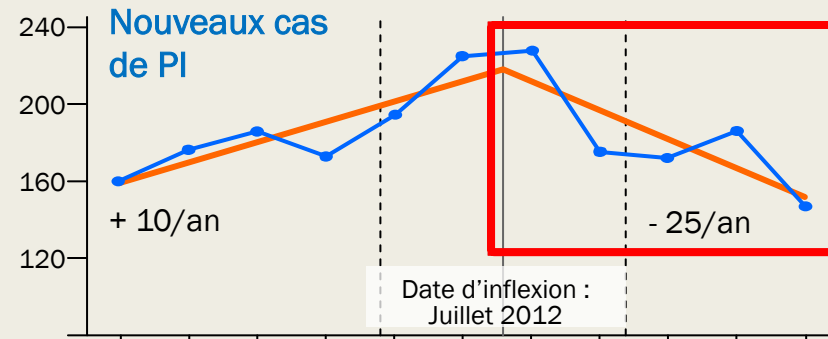
EPIDEMIOLOGIE

Diminution de l'incidence des primo-infections et des infections VIH récentes en France

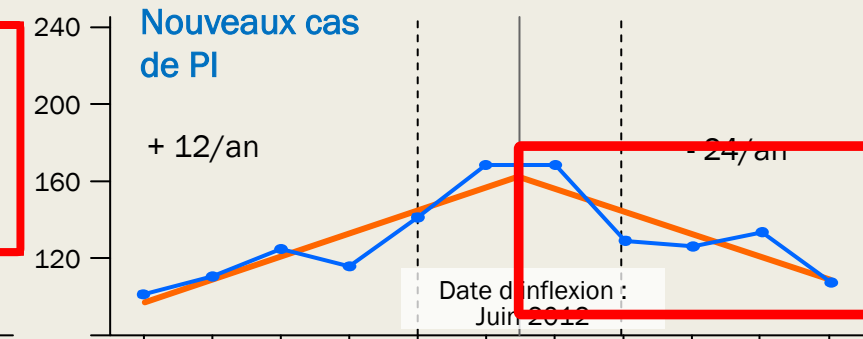
- Données de la cohorte Dat'AIDS (61 822 patients dont 20 263 nouveaux sur la décennie)
- Le traitement universel et l'atteinte des 2nd et 3^{ème} objectifs OMS-90 en France ont été associés à - 30 % des PI et IR entre 2013 et 2017

PI : primo-infections

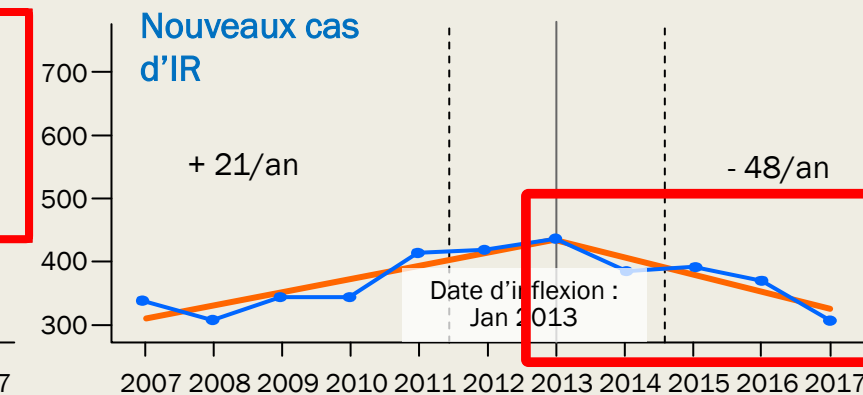
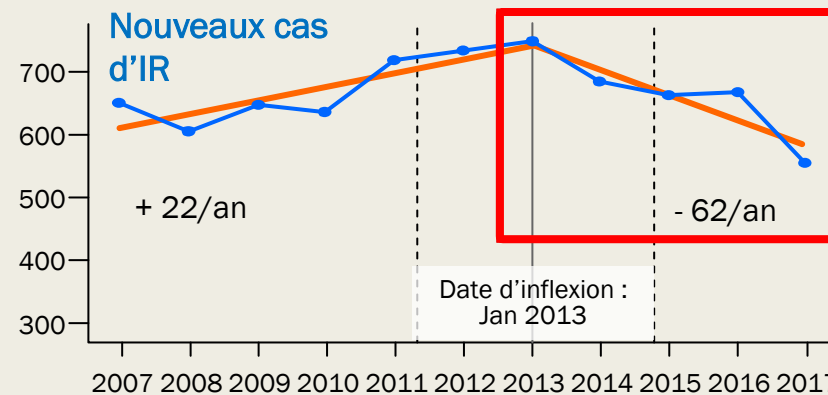
Cohorte entière

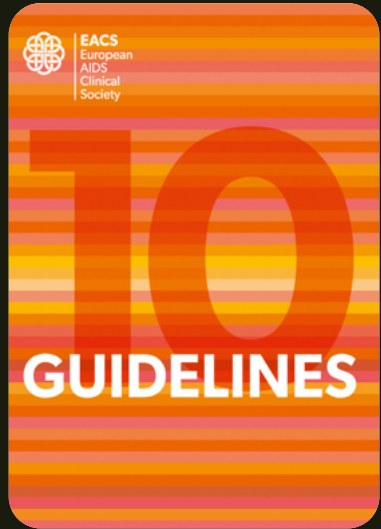


Cohorte HSH



IR : Infections récentes CD4 > 500/mm³ au diagnostic





NOUVELLES RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES

Octobre 2019

Les grandes tendances en 1^{ère} ligne

- Des anti-intégrases « Pr préférées »
 - **DTG ou BIC**
 - ou RAL en alternative de 2nd choix
 - Avec **ABC/3TC ou TAF-TDF/FTC**
- Disparition des « boosts »
- Apparition de la **bithérapie DTG-3TC**
- Possible également (mais pas « préférées »)
 - **Doravirine ou Rilpivirine**
 - **DRV/r**



Les bithérapies recommandées

- DTG + RPV
- DTG + 3TC
- DRV/r + 3TC
- ATV/r + 3TC

Avec moins de données

- DRV/r + RPV

A noter l'absence de la bithérapie Raltégravir - Etravirine

PREP : PRÉVENIR

Objectif de l'étude ANRS-Prévenir : montrer une réduction de **15%** de l'infection à VIH chez es HSH d'Île de France entre 2016 et 2020

Caractéristiques à l'inclusion (n = 3 057)

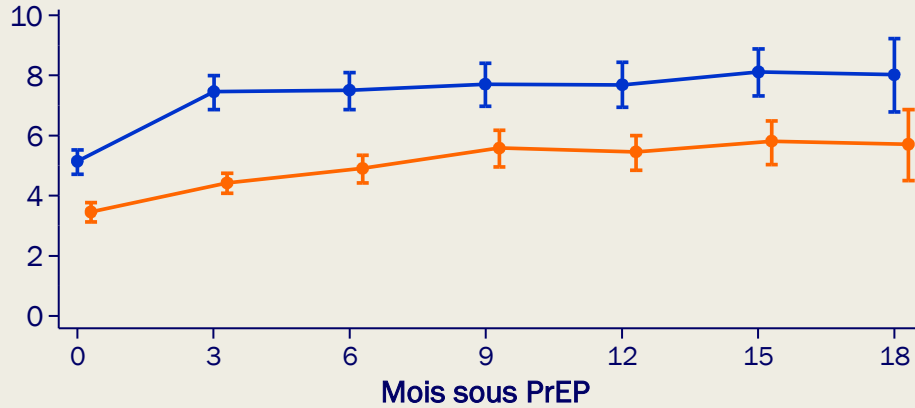
Médiane, IQR ou n (%)	PrEP en continu n = 1 546 (50,8 %)	PrEP à la demande n = 1 499 (49,2 %)	p
Age (années)	35 (28 - 43)	36 (30 - 44)	< 0,001
HSH	1 513 (97,9)	1 488 (99,3)	0,001
Hommes ou femmes hétérosexuels	20 (1,3)	10 (0,7)	
Transgenres	12 (0,8)	1 (0,1)	
Niveau baccalauréat	902 (58,3)	958 (63,9)	0,004
Ayant un emploi	1 054 (68,2)	1 057 (70,5)	0,660
Pas de partenaire sexuel régulier	870 (56,4)	803 (53,9)	0,165
Ayant déjà pris la PrEP	844 (54,6)	858 (57,2)	0,142
Utilisation de chemsex*	218 (14,1)	204 (13,6)	0,715
Rapports sexuels non protégés dans les 4 dernières semaines	2 (0 - 6)	2 (0 - 4)	< 0,001
Partenaires sexuels dans les 3 derniers mois	12 (6 - 25)	10 (5 - 15)	< 0,001

* Lors du dernier rapport sexuel : cocaïne, GHB, MDMA, méphédrone

Etude ANRS-Prévenir : efficacité de la PrEP en continu et à la demande en vie réelle

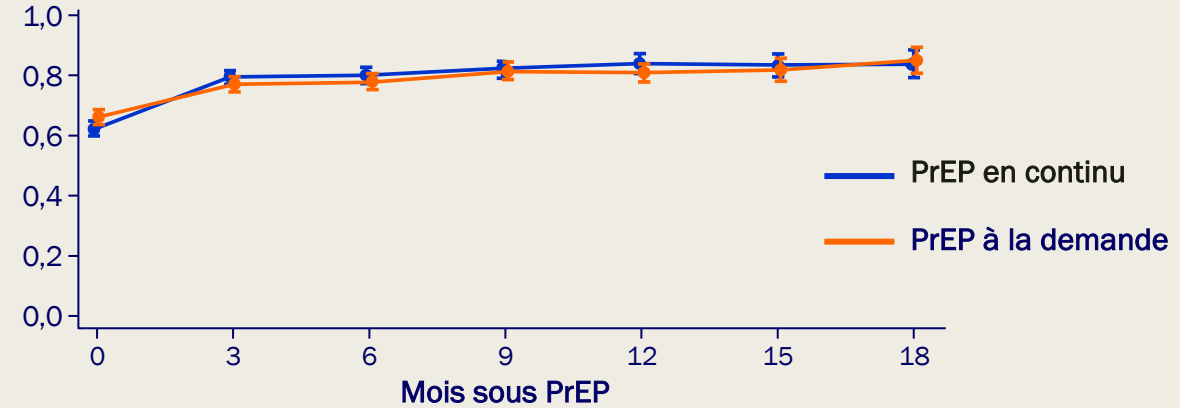
Evolution du comportement sexuel chez les participants à l'étude ANRS-Prévenir

Rapports sexuels dans les 4 dernières semaines (moyenne, IC 95 %)



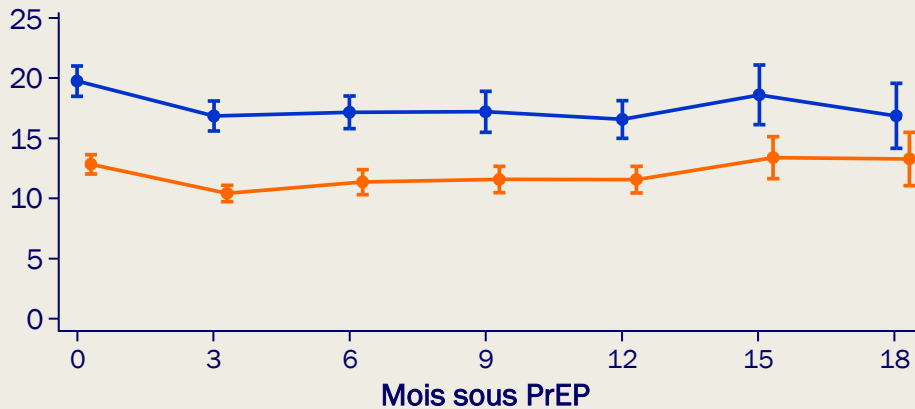
n = 2 939 2 126 1 676 1 294 1 053 734 495

% de non-utilisation du préservatif pour le dernier rapport sexuel



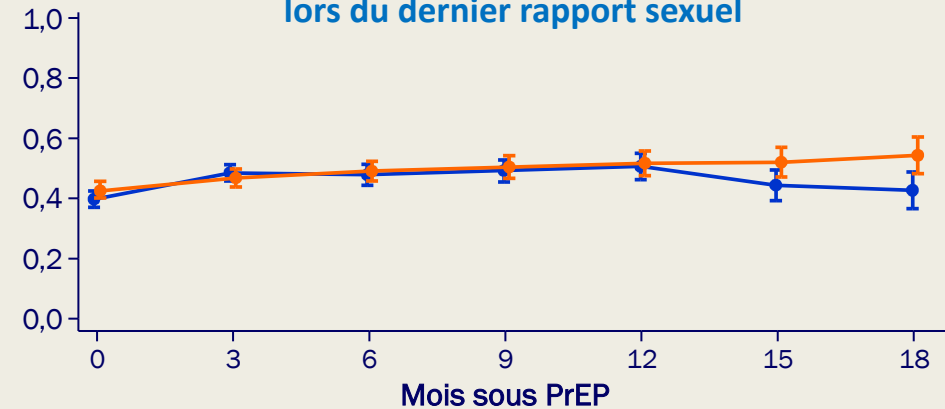
n = 3 044 2 255 1 756 1 349 1 099 768 548

Partenaires sexuels dans les 3 derniers mois (moyenne, IC 95 %)



n = 2 959 2 065 1 664 1 285 1 049 730 496

% de pénétration anale réceptive sans préservatif lors du dernier rapport sexuel

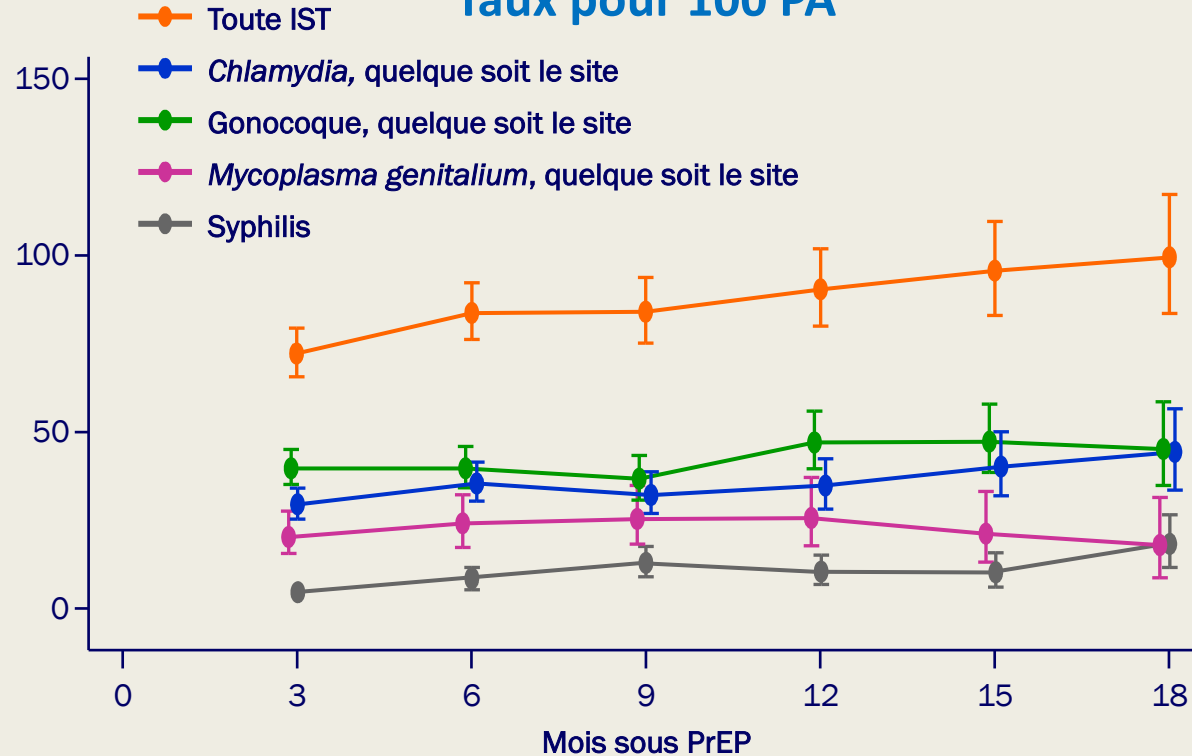


n = 3 044 2 255 1 756 1 349 1 099 768 518

Etude ANRS-Prévenir : efficacité de la PrEP en continu et à la demande en vie réelle

Incidence des IST bactériennes

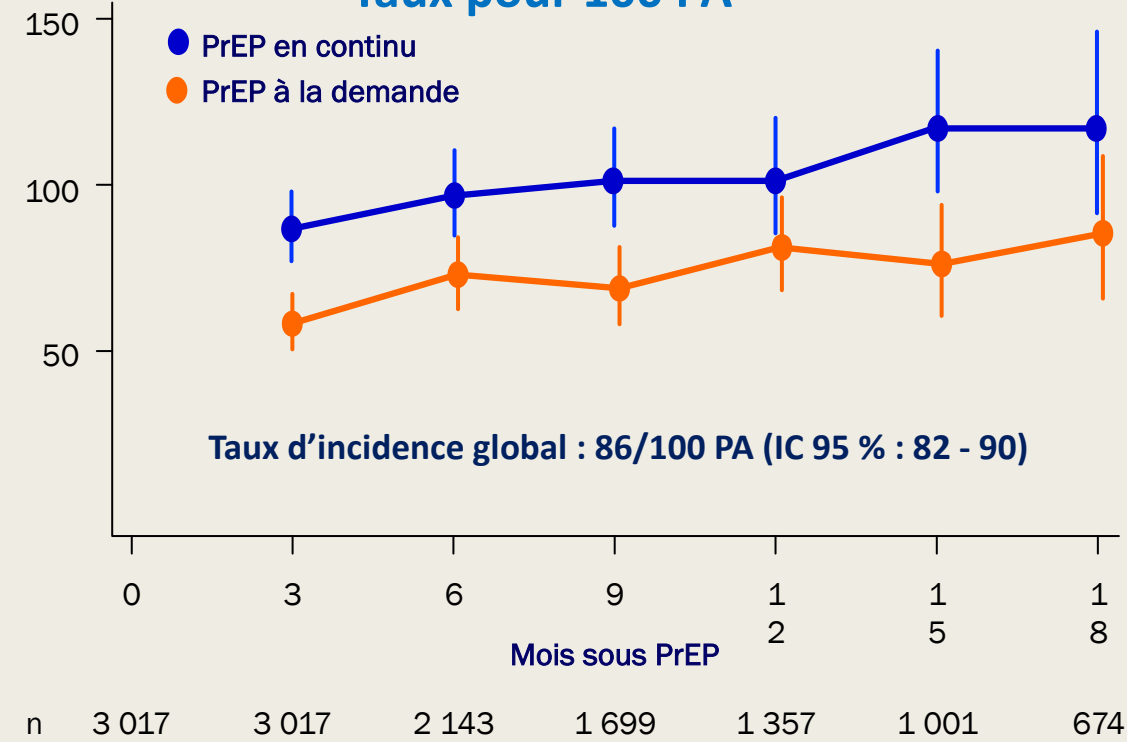
Taux pour 100 PA



↗ de l'incidence de + 38 % par an ($p < 0,001$)

Incidence des IST bactériennes selon schéma PrEP

Taux pour 100 PA



PrEP en continu : incidence > PrEP à la demande

- Survenue de 23 hépatites virales incidentes (dont 20 VHC et 3 VHA), 10 PrEP en continu, 13 PrEP à la demande
- Taux d'incidence global d'hépatite virale : 1,04/100 PA (0,66 - 1,56)

Arrêt de la PrEP dans

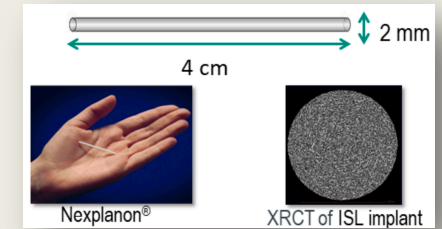
- L'arrêt de la PrEP est relativement fréquent
 - → *1/3 des sujets après 2 ans 1/2*
- L'arrêt de la PrEP est plus fréquent
 - *chez les jeunes*
 - *moins éduqués*
 - *n'étant pas sous PrEP lors de l'inclusion dans la cohorte*



PREP

Divers

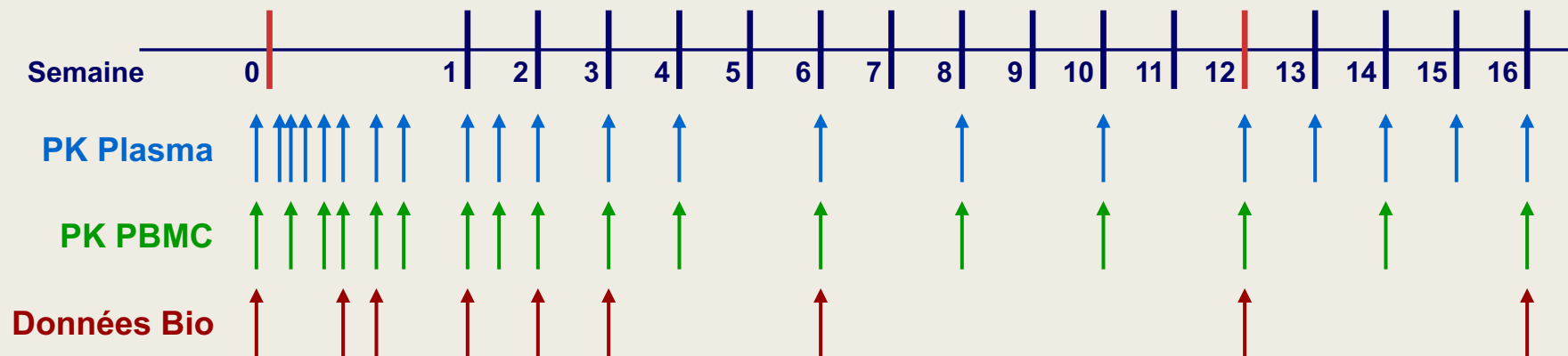
Implants SC d'islatravir (MK-8591) en PrEP



■ Objectifs

- Efficacité et tolérance de ISL formulé dans un implant SC
- Etudes PK plasma d'ISL et PBMC d'ISL-TP
- Etude PK/PD : durée pendant laquelle la concentration d'ISL-TP > 0,05 pmol/10⁶ PBMC

Schéma de l'étude PrEP d'ISL chez volontaires sains

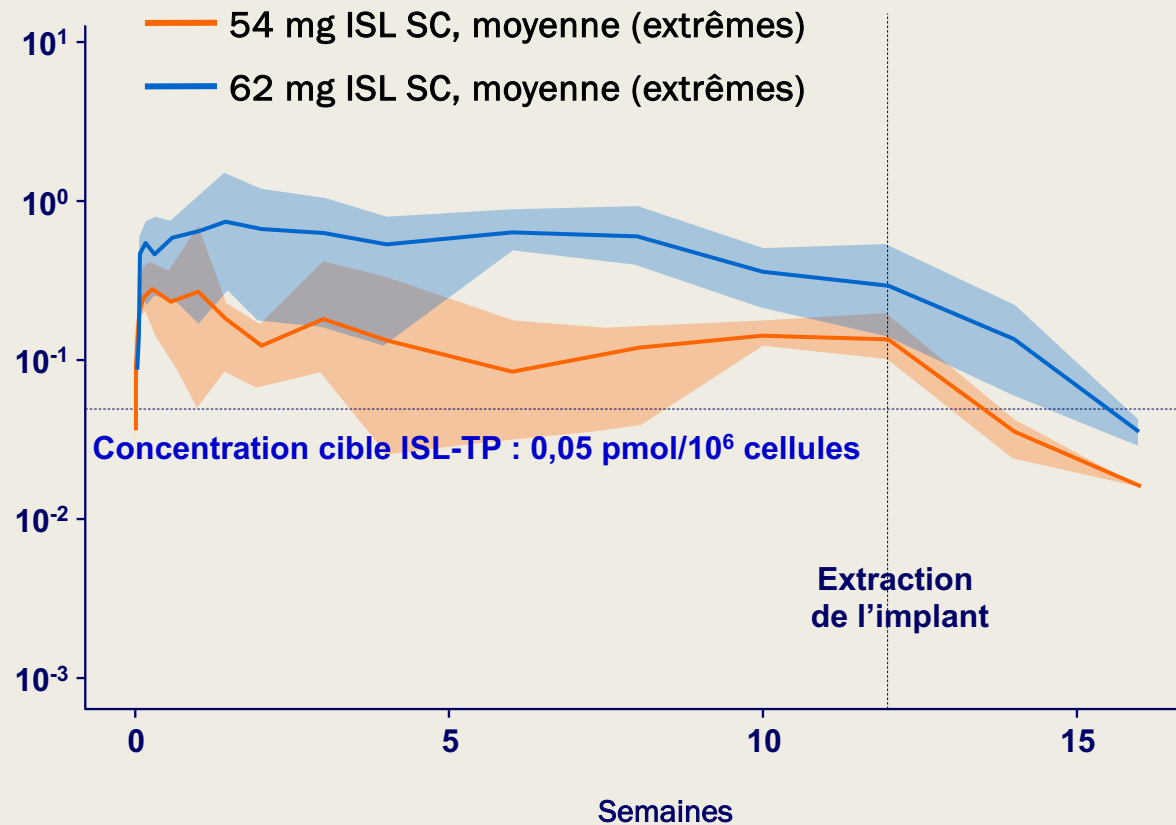


• Méthode

- Etude en double insu, contre PCB, chez des volontaires sains, en 2 groupes A : 54 mg (n = 6 ISL SC + 2 PCB) et B : 62 mg (n = 6 ISL SC + 2 PCB)
- Implant 12 semaines (type Implanon®/Nexplanon®), sur la face antérieure du membre supérieur non dominant, suivie de 4 semaines d'observation
- Tolérance

Implants SC d'islatravir (MK-8591) en PrEP

Profils PK intracellulaires d'ISL-TP (pmol/10⁶ PBMC)



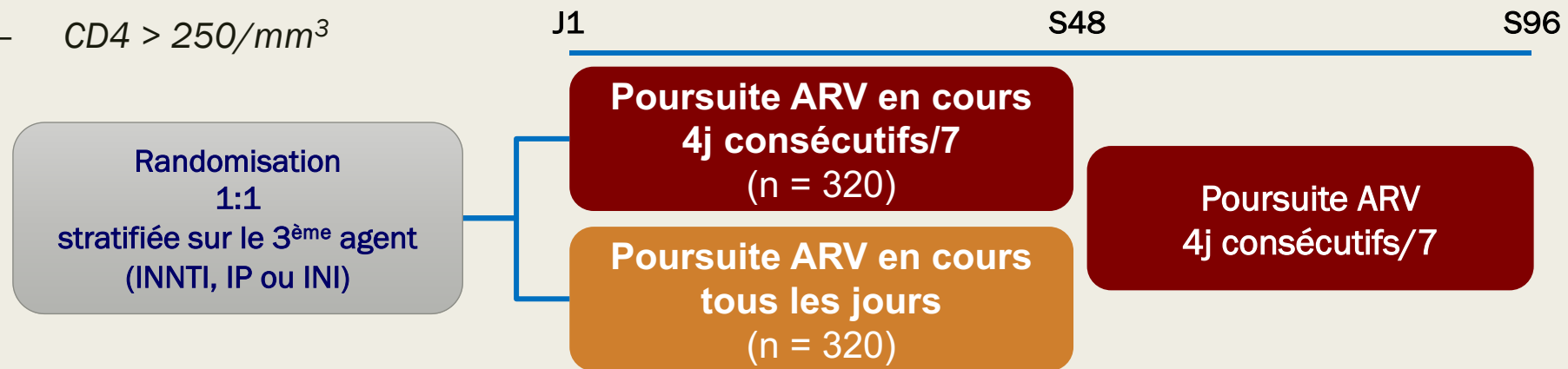
➔ Développement d'une PrEP en administration annuelle d'islatravir en implant SC



ALLÈGEMENT : QUATUOR

Essai QUATUOR (ANRS 170) : traitement ARV 4j/7 en switch (1)

- **Essai de phase 3**, randomisé (1:1), multicentrique, sans insu
- **Critères d'inclusion**
 - Adultes VIH+ ≥ 18 ans
 - Sous traitement ARV avec 2 INTI+ INNTI ou IP ou INI, stable ≥ 4 mois
 - Sans résistance aux ARV en cours (génotype plasma historique ou génotype ADN à la pré-inclusion)
 - Au moins 3 CV < 50 c/ml au cours des 12 derniers mois
 - $CD4 > 250/mm^3$



- **Objectif principal** : non infériorité de la stratégie 4j/7 : succès thérapeutique à S48 (Kaplan-Meier), borne inférieure de l'IC 95 % de la différence = - 5 % en ITT et en per-protocole
- **Définition de l'échec thérapeutique** : CV confirmée > 50 c/ml, arrêt ou modification de la stratégie pendant > 30 j

Essai QUATUOR (ANRS 170) : traitement ARV 4j/7 en switch (2)

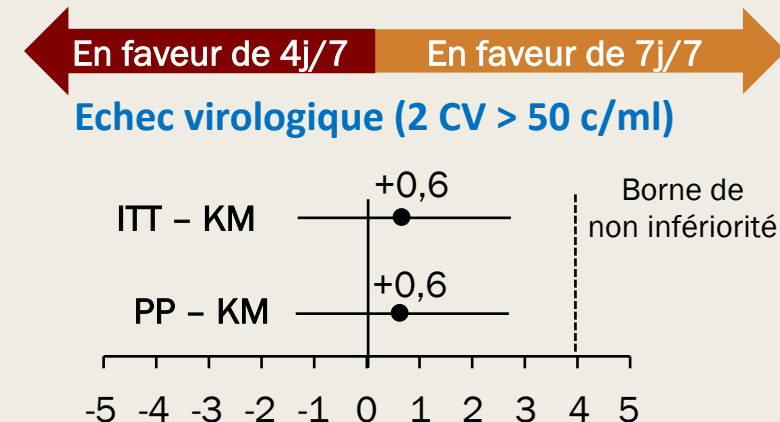
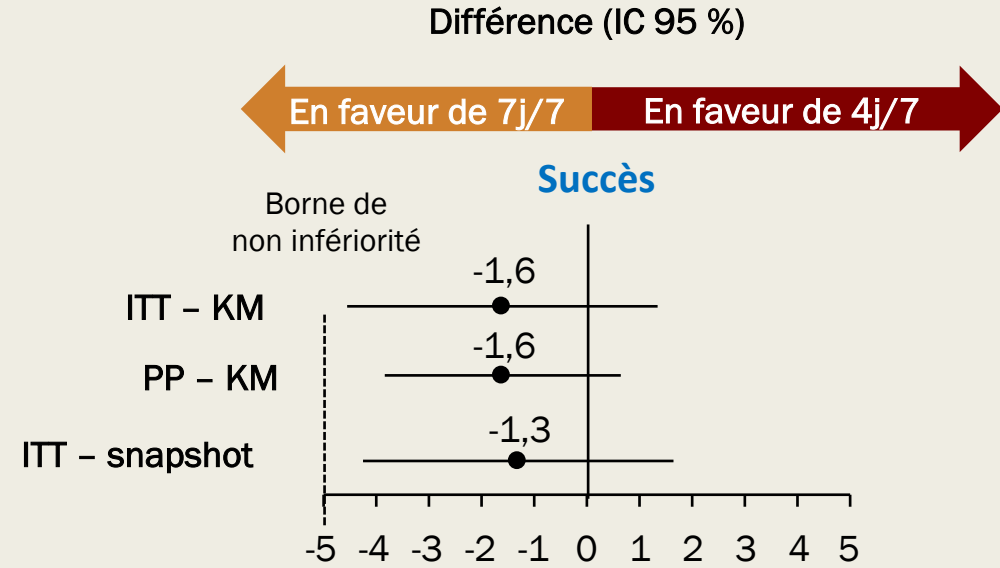
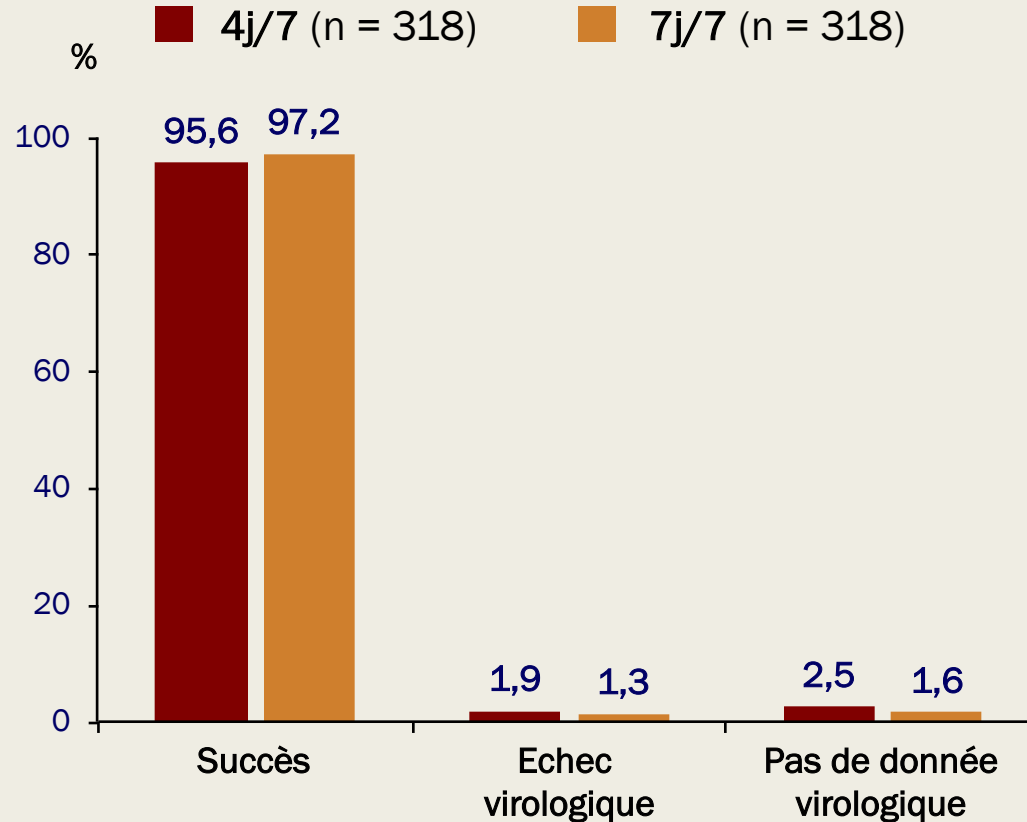
Caractéristiques à l'inclusion et devenir des patients

	4j/7 (n = 318)	7j/7 (n = 318)
Age, médiane (IQR), ans	50 (41 - 55)	49 (41 - 56)
Femme, %	15,1	15,4
Durée traitement ARV à l'inclusion, années, médiane	6,5	7,4
Durée CV < 50 c/ml, années, médiane (IQR)	5,1 (3,0 - 8,6)	6,5 (3,5 - 10,3)
CD4/mm ³ au screening, médiane	693	687
Nadir CD4/mm ³ , médiane	313	289
Schéma ARV à la pré-inclusion, % INI : DTG / EVG/c/ RAL INNTI : RPV / EFV / ETR IP : DRV/r / ATV/r / LPV/r INTI : TDF/FTC ou TAF/FTC / ABC/3TC	47,8 : 23 / 20 / 4.4 46,5 : 37,1 / 7,5 / 1,9 5,7 : 5,1 / 0,6 / 0 72,3 / 27,7	47,8 : 23,9 / 21,4 / 1,9 46,5 : 34,6 / 10 / 1,9 5,7 : 3,8 / 1,3 / 0,6 73 / 27
Devenir à S48 Interruption de la stratégie, n Déviation au protocole, n	5 0	5 3

Essai QUATUOR (ANRS 170) : traitement ARV 4j/7 en switch (3)

Résultats à S48 (analyse principale : ITT, Kaplan-Meier)

**Succès : CV < 50 c/ml
sans interruption de la stratégie**



Essai QUATUOR (ANRS 170) : traitement ARV 4j/7 en switch (6)

■ Conclusions (provisoires)

- *Non infériorité sur le critère principal de jugement (succès thérapeutique) à S48*
- *Taux d'échec virologique sous INI : 2 % sous 4j/7 vs 0,7 % sous INI 7j/7*
 - Émergence de résistance aux INI dans 2 des 3 échecs du groupe 4j/7
- *Nécessité de données complémentaires*
 - Blips
 - Réservoirs
 - Paramètres activation immune
 - Poursuite du suivi à S96 de tous les patients à 4j/7 entre S48 et S96

■ Quelle extrapolation hors essai clinique encadré ?

Blips lors du suivi

	4j/7	7j/7
J0	6	4
Après J0	13	17

Echec virologique (2 CV > 50 c/ml) en ITT,

	4j/7	7j/7
IP	0	0
INI	3 (2,0 %)	1 (0,7 %)
INNTI	3 (2,0 %)	3 (2,0 %)



PRISE DE POIDS



COHORTE NA-ACCORD

En attendant les données Dat'aids...

Prise de poids et traitement par INI en 1^{ère} ligne : Cohortes NA-ACCORD

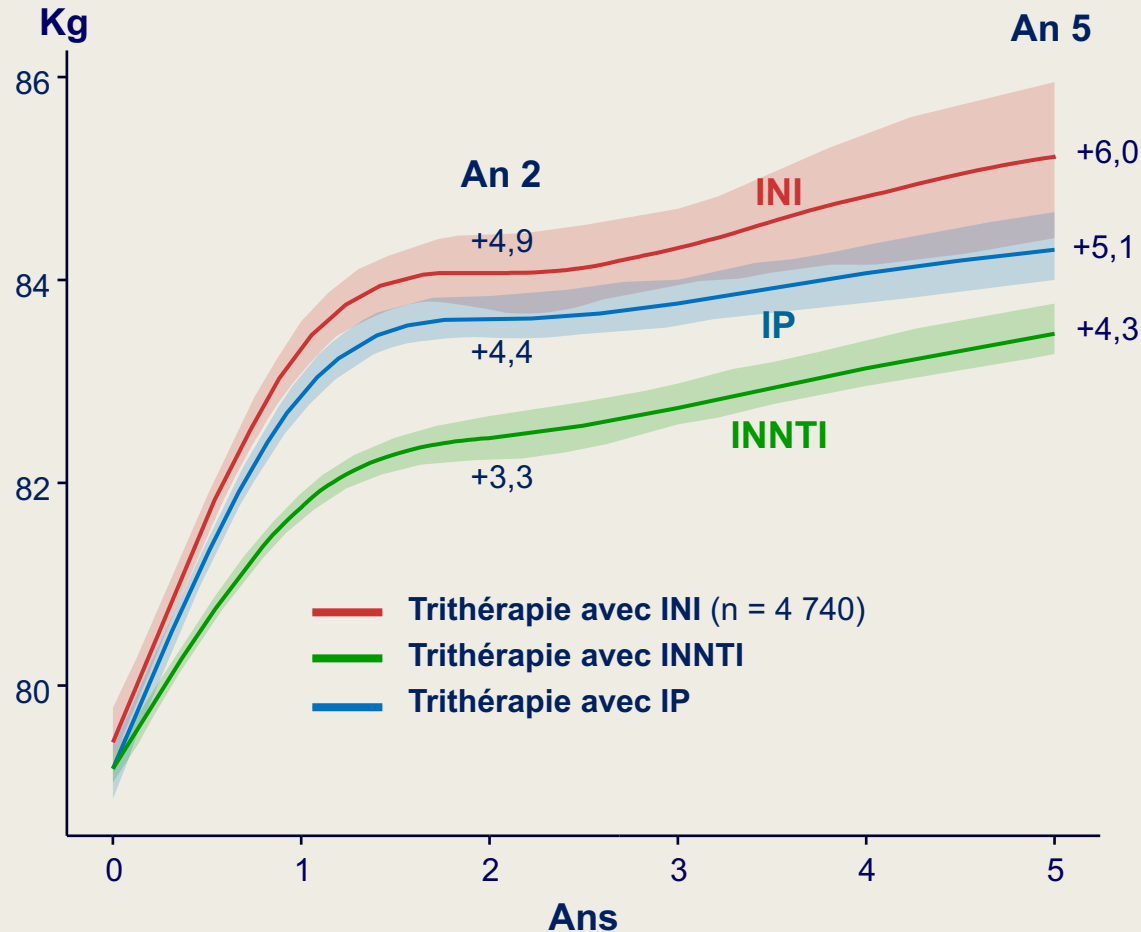
- Etude observationnelle, prospective, 17 cohortes nord-américaines
- Evolution du poids chez les patients débutant une 1^{ère} ligne de trithérapie (INNTI, IP boosté ou INI) entre 2007 et 2016
- Modèle multivarié linéaire à effets mixtes, ajusté sur âge, sexe, ethnicité, poids initial, CD4, CV, année début ARV et site
- Données censurées si échec virologique, switch ARV, perdu de vue

Caractéristiques de la population (n = 24 001)

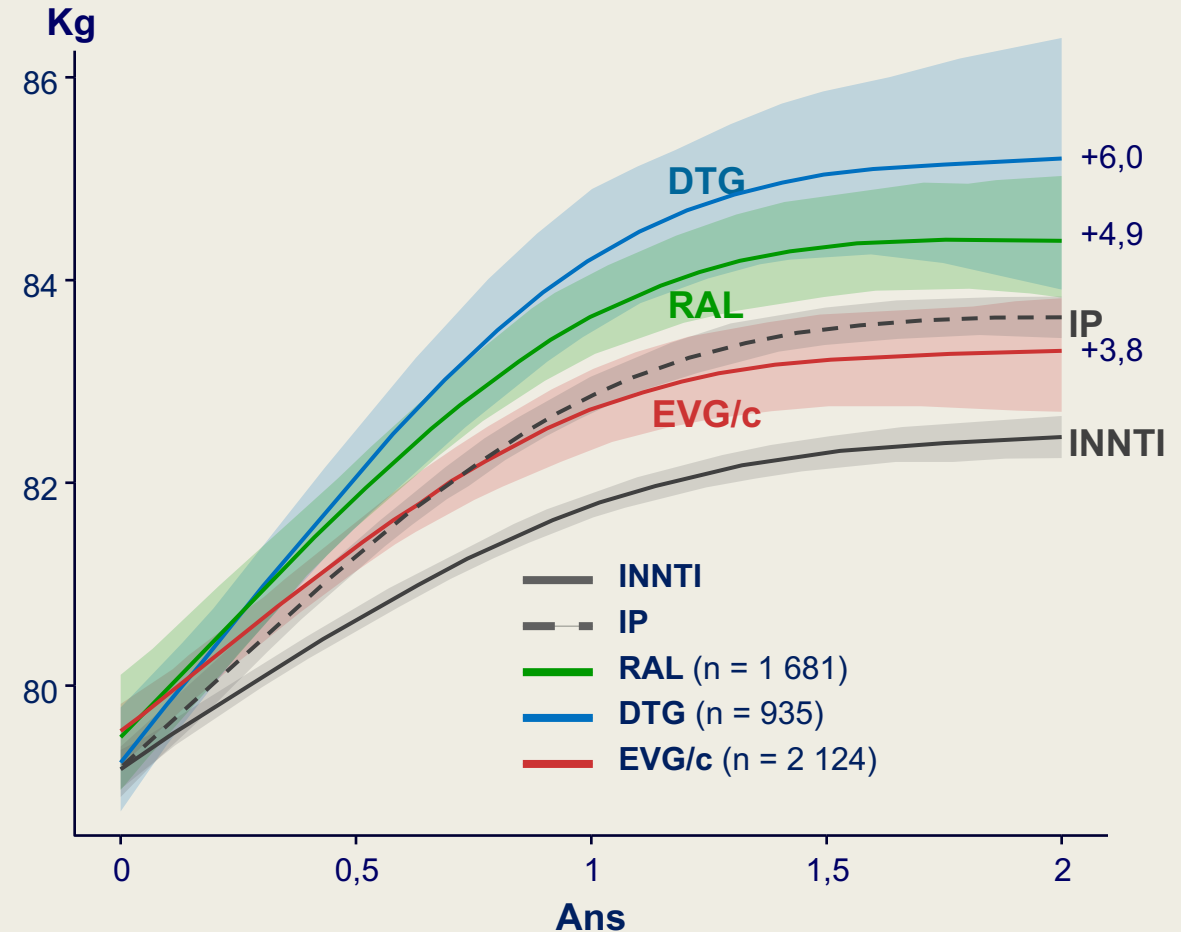
	INNTI (n = 11 825)	IP (n = 7 436)	INI (n = 4 740)	p
Age médian, années	43	42	39	< 0,05
Homme, %	90	80	86	< 0,05
Ethnicité noire, %	42	43	40	< 0,05
Date début traitement ARV, médiane	2010	2010	2014	< 0,05
IMC (kg/m ²), médiane	25	25	25	< 0,05
CD4/mm ³ , médiane	312	262	360	< 0,05
CV, log ₁₀ c/ml, médiane	4,6	4,7	4,6	< 0,05

Prise de poids et traitement par INI en 1^{ère} ligne : Cohortes NA-ACCORD

Poids prédit (5 premières années après début ARV)



Poids prédit (2 premières années après début INI)



Pas d'effet du sexe, ni de l'ethnicité (blanche vs non blanche)

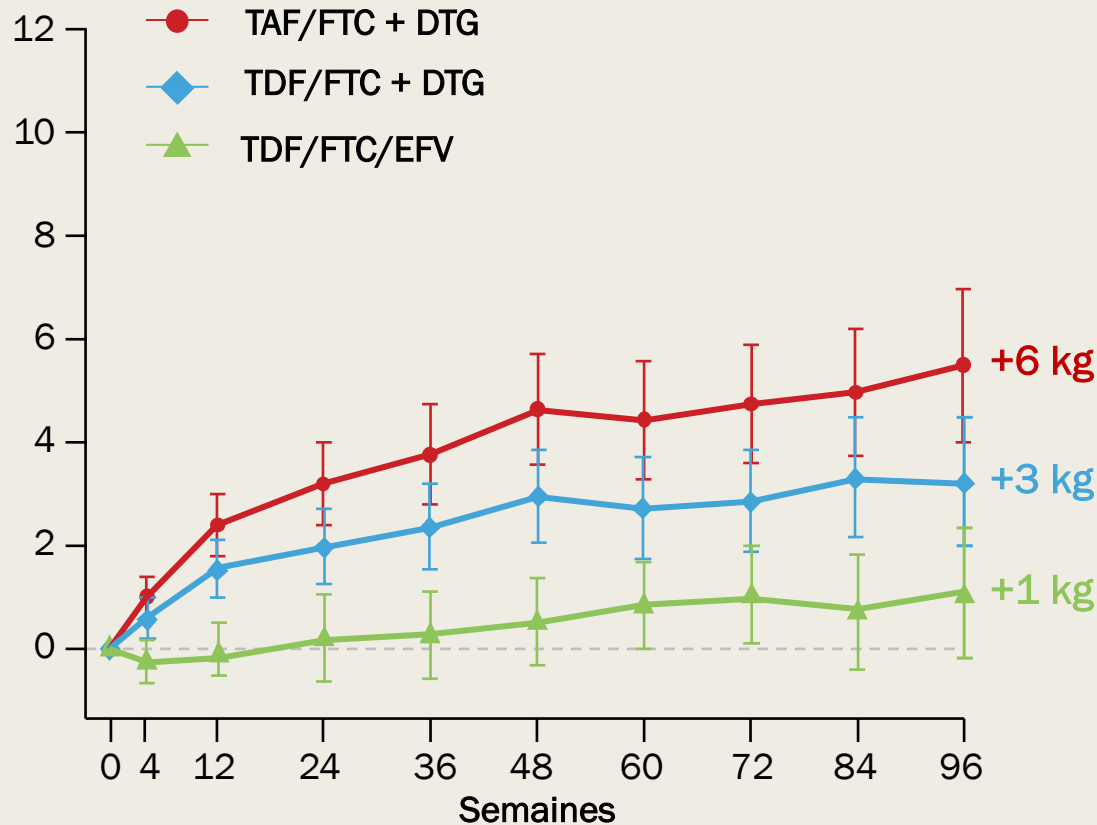


ESSAI ADVANCE

Essai ADVANCE : TAF/FTC + DTG vs TDF/FTC + DTG vs TDF/FTC/EFV en 1^{ère} ligne - Evolution du poids

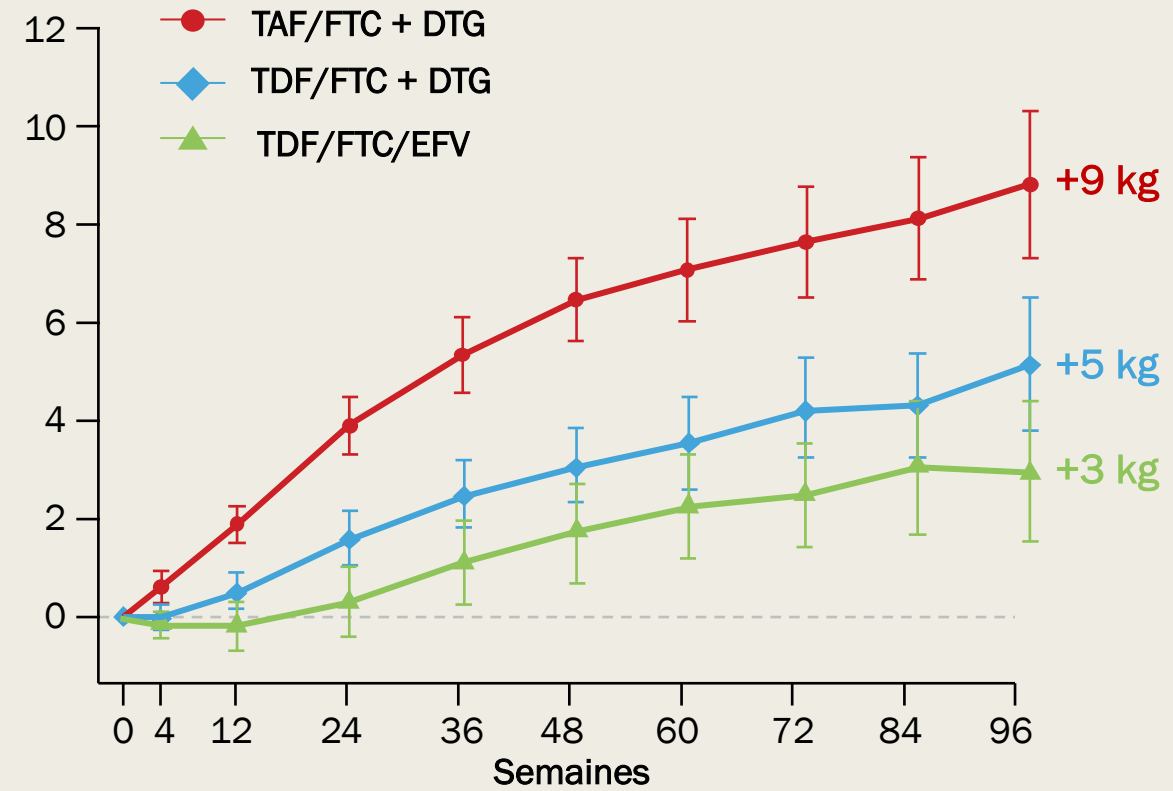
Modification moyenne du poids (kg)

Hommes



n = 430418403 387 376 374 369 356 308 243

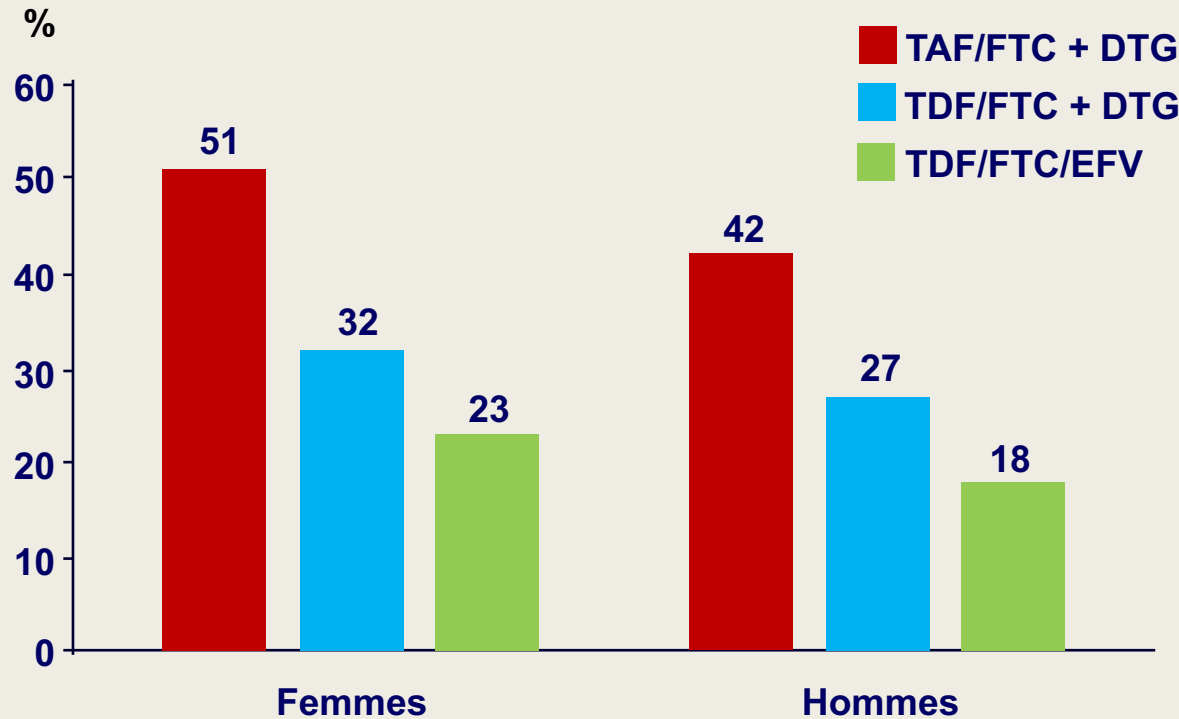
Femmes



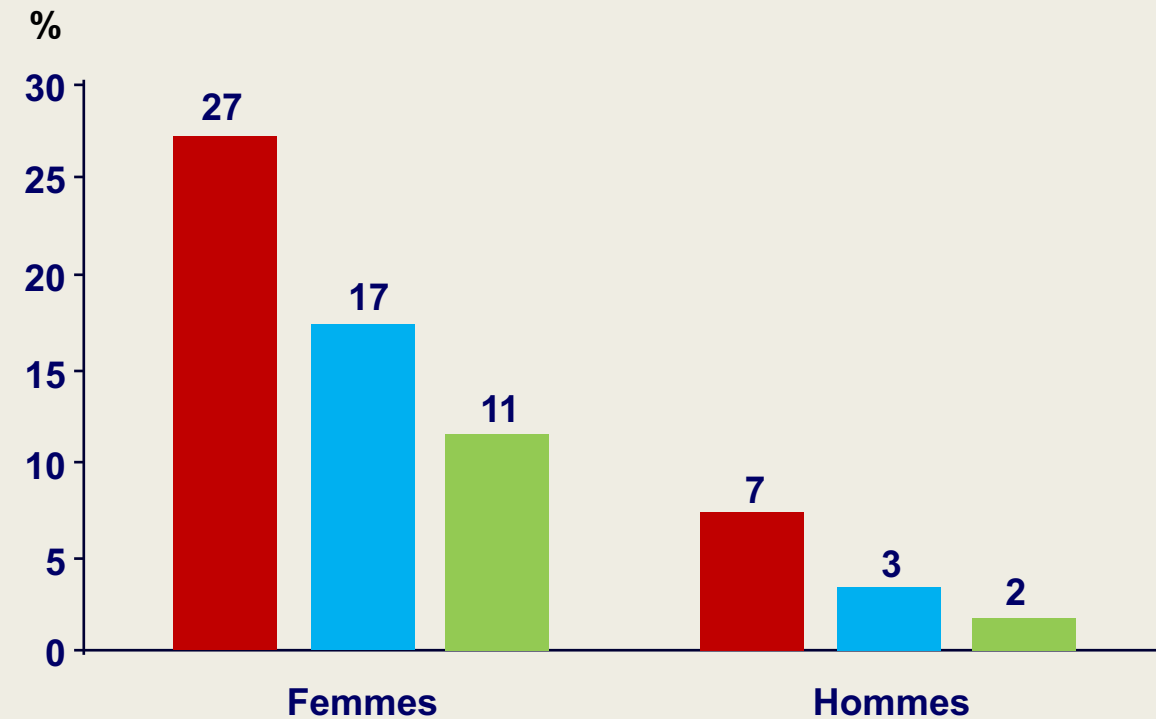
n = 622604596 561 545 530 516 509 439 347

Essai ADVANCE : TAF/FTC + DTG vs TDF/FTC + DTG vs TDF/FTC/EFV en 1^{ère} ligne - Evolution du poids

Prise de poids > 10 % à S96



Survenue obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) à S96



- Analyse multivariée : prise de poids ≥ 10 % associée à DGT + TAF/FTC, CD4 à J0, CV à J0, femme, âge, poids à J0

- Facteurs associés à l'émergence d'une obésité en analyse multivariée : TAF/FTC + DTG, CD4 et CV à l'inclusion, IMC à l'inclusion (+/- le sexe féminin)

Essai ADVANCE : TAF/FTC + DTG vs TDF/FTC + DTG vs TDF/FTC/EFV - syndrome métabolique

Syndrome métabolique

	TAF/FTC + DTG (n = 350)	TDF/FTC + DTG (n = 351)	TDF/FTC/EFV (n = 351)
Prévalence à l'inclusion	5 %	6 %	4 %
Syndrome métabolique incident			
à S48	7 %	5 %	3%
à S96	9 % *	5 %	3% *

* p = 0,025

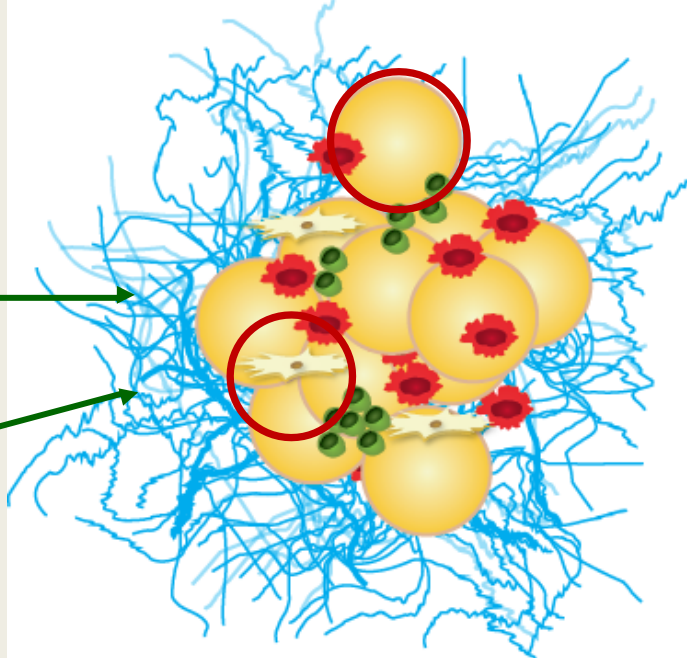
Effet des INI sur le tissu adipeux

Modèle proposé

VIH

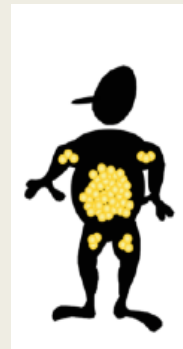


DTG
RAL



- ↑ Adipogenèse
- ↑ Production matrice extra-cellulaire
- ↓ Adiponectine
- ↑ Résistance à l'insuline

Fibrose et dysfonction



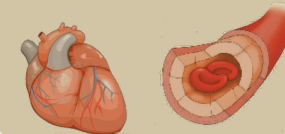
Prise de poids



?

Complications cardio-métaboliques

Maladies
CV



Diabète



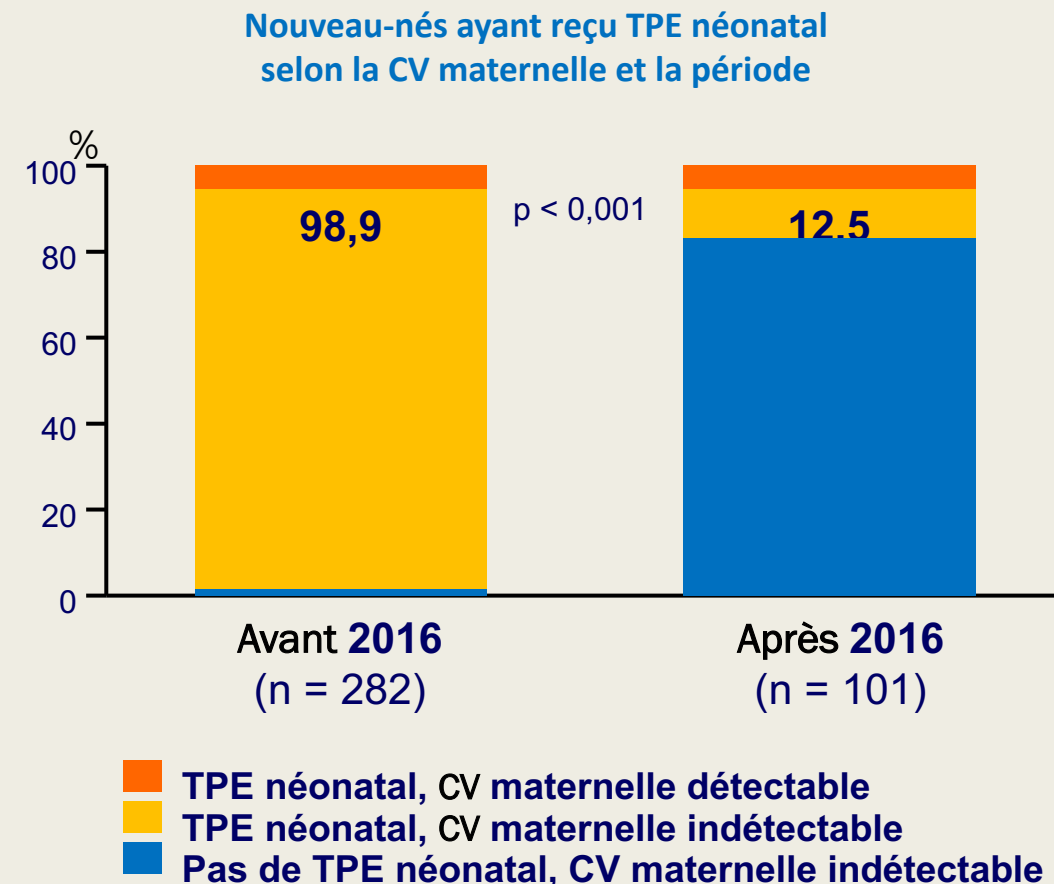
NAFLD - NASH



GROSSESSES

Faut-il arrêter le TPE chez le nouveau-né en cas de CV indétectable chez la mère ?

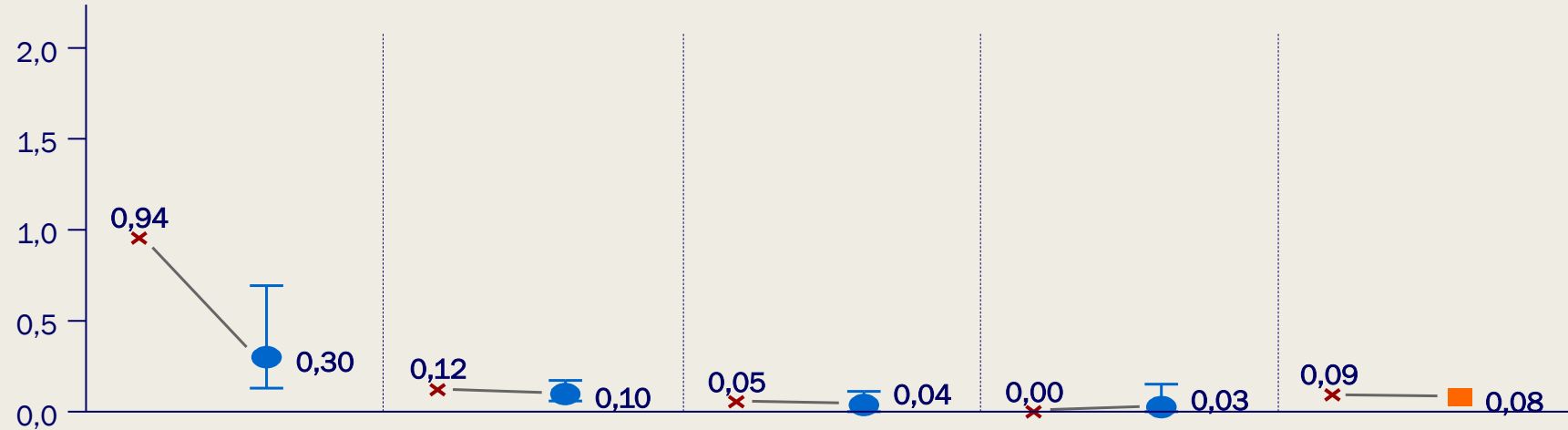
- **Expérience Suisse**
 - *TPE N-Né plus recommandé depuis 2016*
 - *87 N-Né depuis, sans TPE : pas de transmission*
- **Données EPF**
 - *0,4 à 0,5 % de transmission quand la CV de la mère est indétectable, avec TPE*
- **Rappel**
 - *Meilleure tolérance et pratique de la NVP 15 jours par rapport à l'AET 4 semaines*



Etude Tsepamo : anomalies congénitales et exposition à DTG au moment de la conception

Anomalie de fermeture du tube neural, % (IC 95)

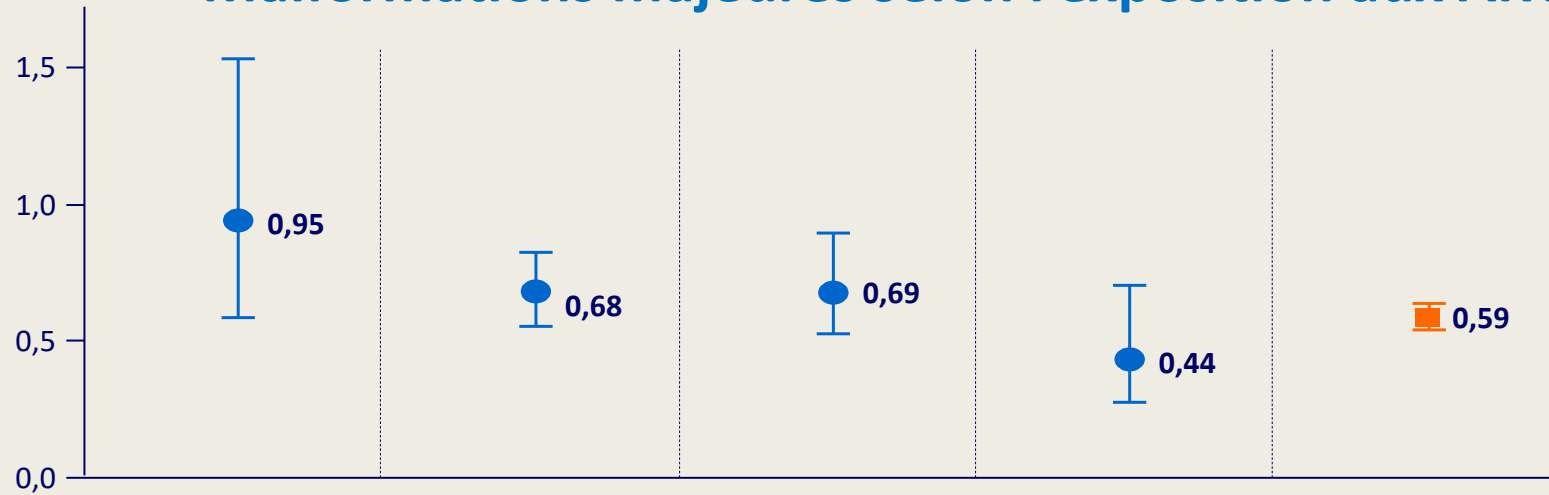
Evolution des pourcentages entre les données au 31 mars 2018 (x) et les données définitives au 31 mars 2019 (●)



	DTG à la conception	Sans DTG à la conception	EFV à la conception	DTG débuté pendant la grossesse	VIH-
AFTN selon exposition	5/1 683	15/14 792	3/7 959	1/3 840	70/89 372
% avec AFTN (IC 95 %)	0,30 (0,13 - 0,69)	0,10 (0,06 - 0,17)	0,04 (0,01 - 0,11)	0,03 (0 - 0,15)	0,08 (0,06 - 0,10)
Différence de prévalence, % (IC 95 %)	Réf	0,20 (0,01 - 0,59)	0,26 (0,07 - 0,66)	0,27 (0,06 - 0,67)	0,22 (0,05 - 0,62)

Etude Tsepamo : anomalies congénitales et exposition à DTG au moment de la conception

Malformations majeures selon l'exposition aux ARV, %



	DTG à la conception	Sans DTG à la Conception	EFV à la Conception	DTG débuté pendant la grossesse	VIH-
Malformations majeures, n	16	101	55	17	528
Nombre d'exposition	1 683	14 792	7 959	3 840	89 372
Malformations majeures, % (IC 95 %)	0,95 (0,59 ; 1,54)	0,68 (0,56 ; 0,83)	0,69 (0,53 ; 0,90)	0,44 (0,28 ; 0,71)	0,59 (0,54 ; 0,64)
Différence de prévalence, % (IC 95 %)	Réf.	0,27 (-0,13 ; 0,87)	0,26 (-0,16 ; 0,87)	0,51 (0,06 ; 1,12)	0,36 (-0,01 ; 0,95)

Aucune différence entre EFV et DTG à la conception pour : tout événement indésirable à la naissance, prématurité (< 37 SA), prématurité sévère (< 32 SA), petit (< 10^{ème} percentile) et très petit poids (< 3^{ème} percentile) rapporté au terme, mort-né, décès néonatal à l'hôpital < 28 jours après la naissance, spina bifida, détresse néonatale

Grossesses et femmes en âge de procréer



- Chez les femmes enceintes quel que soit le stade de grossesse
 - *RAL (400x2) + TDF/ 3TC ou FTC*
 - *DRV/r + TDF/ 3TC ou FTC*
- Chez les femmes enceintes > 8 semaines
 - *DTG*
 - *+ ABC/3TC ou TDF/FTC ou 3TC*



Pas de données TAF et grossesse
Pas de données Doravirine et

Grossesses : ce qui est déconseillé !

DRUG	Reason
INSTI	
DTG	Higher risk of neural tube defects if used preconception. Should be switched to another drug

Table 2. Antiretroviral drugs not recommended in women who become pregnant while on ART

DRUG	Reason
NRTI	
TAF	Insufficient data about safety and efficacy in pregnancy
INSTI	
RAL qd	Insufficient data about safety and efficacy in pregnancy
BIC	Insufficient data about safety and efficacy in pregnancy
DTG	Higher risk of neural tube defects if used periconception
EVG/c	Lower levels during pregnancy
NNRTI	
DOR	Insufficient data about safety and efficacy in pregnancy
PI	
ATV/c	Lower levels during 2 nd and 3 rd trimester
DRV/c	Lower levels during 2 nd and 3 rd trimester
OTHER	
COBI	Low levels during 2 nd and 3 rd trimester of pregnancy, subtherapeutic levels of boosted drug should be expected

Non
disponible
en France



La rilpivirine et l'efavirenz ne sont pas dans les « déconseillés »...



TUBERCULOSE

Recommandations EACS Tuberculose

Schémas ARV recommandés en cas de tuberculose traitée par rifampicine

Schéma ARV	Remarques
Préféré : 2 INTI + 1 EFV	
TDF/FTC ou TDF/3TC + EFV 600 mg TDF/FTC/EFV	Au coucher ou 2 h après diner
ABC/3TC + EFV 600 mg	HLA 5701 négatif Ag HBs négatif CV < 100 000 c/ml Au coucher ou 2 h après diner
Alternative : 2 INTI + 1 INI	
TDF/FTC ou TDF/3TC + DTG 50 mg bid	
TDF/FTC ou TDF/3TC + RAL bid	
ABC/3TC + RAL bid	HLA 5701 négatif Ag HBs négatif

RAL 800 mg bid associé à un risque majoré de toxicité hépatique



Merci de votre attention !