

# Nouveautés VIH et Hépatites en 2015



SESSION DE FORMATION CONTINUE POUR LES PARTENAIRES ESTHER/AFETI DU BURUNDI

*DR CÉDRIC ARVIEUX – CHU DE RENNES*

# Plan



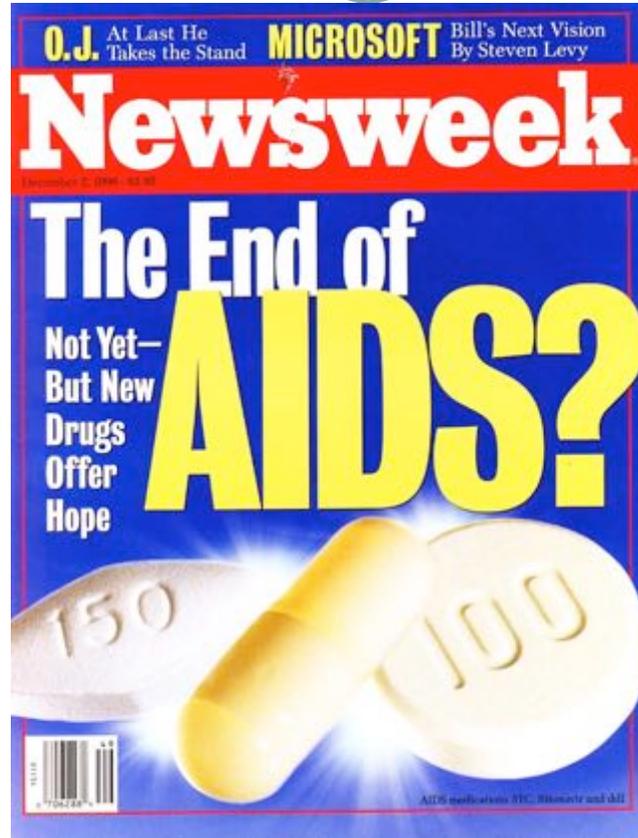
- Epidémiologie
- Dépistage/prévention
- Modèles de politiques et difficultés
- Traitements du VIH en 2015
- Grossesse
- Enfants
- IO
- Hépatite C
- Conclusions

# Epidémiologie



**VERS LA FIN DU SIDA EN 2013 ?**

On parlait déjà de la fin du SIDA en 1996 !



# L'objectif thérapeutique

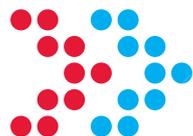


**Diagnostiqués**

**traités**

**avec CV indétectable**

# Où veut-on aller ?



## Fast-Track Targets

by 2020

**90-90-90**

Treatment

**500 000**

New infections among adults

**ZERO**

Discrimination

by 2030

**95-95-95**

Treatment

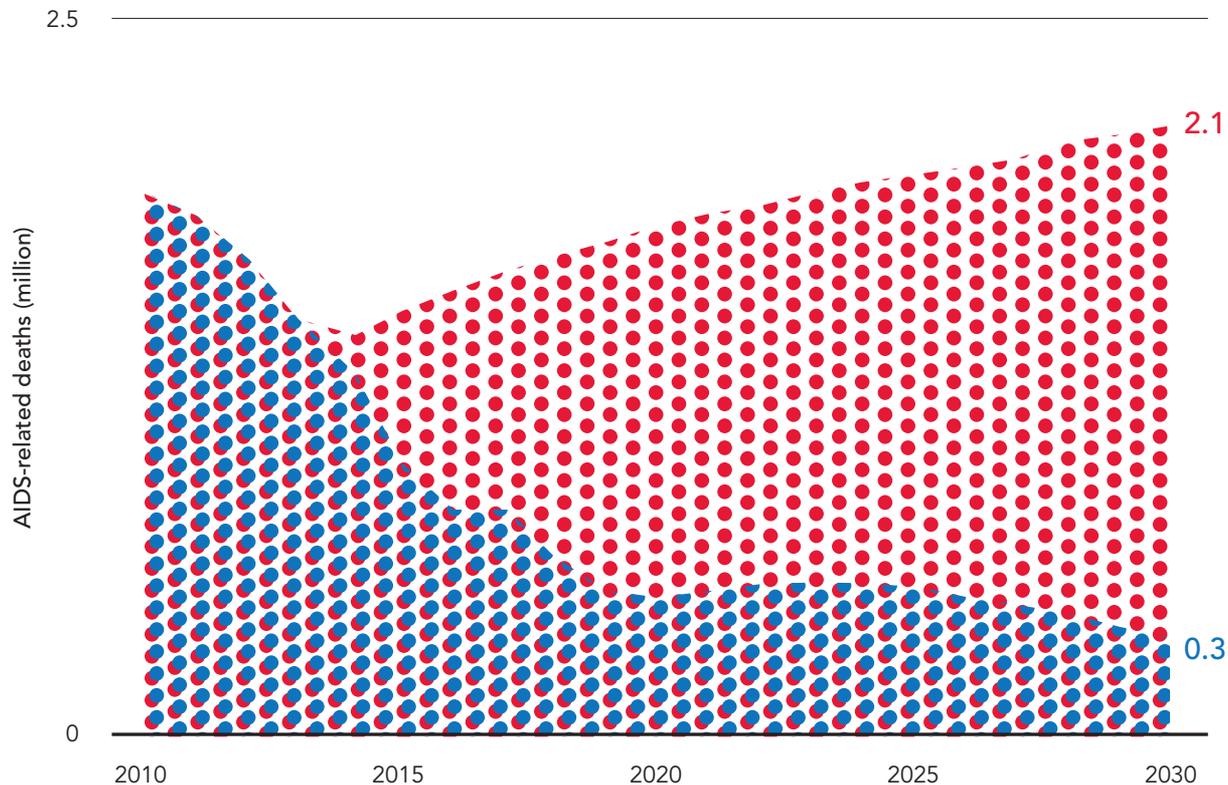
**200 000**

New infections among adults

**ZERO**

Discrimination

# Le problème essentiel

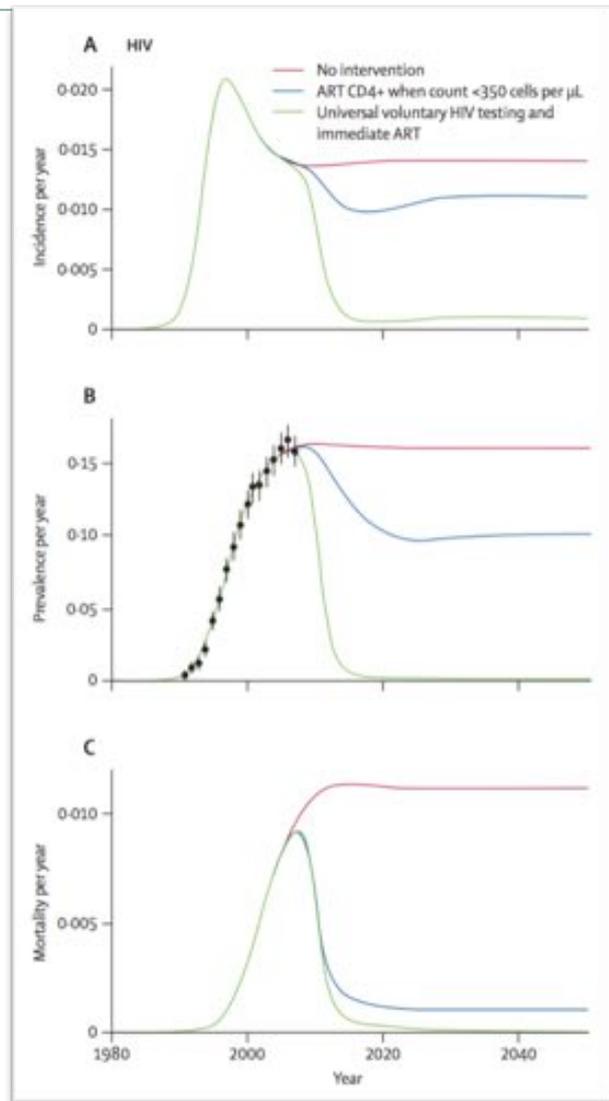


**21**  
**MILLION**

Total AIDS-related deaths  
averted 2015–2030

- Ambitious targets
- Constant coverage

# MODÉLISATION, AFRIQUE DU SUD



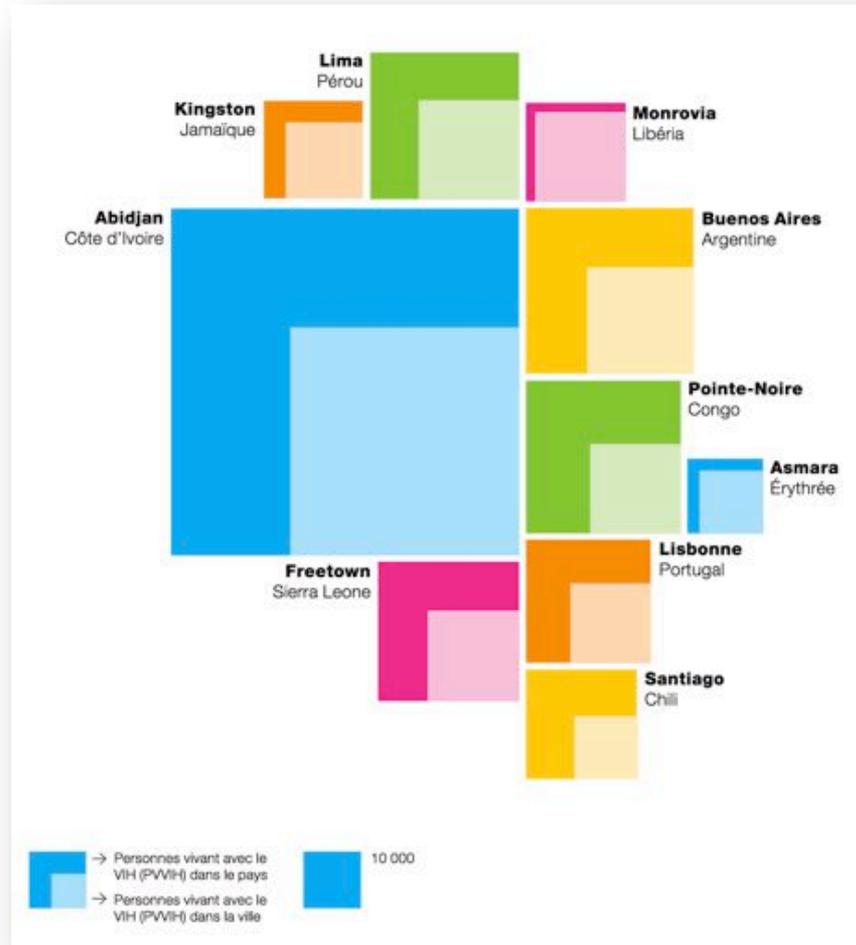
# Qu'a t'on appris récemment sur l'épidémie de VIH – SIDA ?



# Le début du voyage...



# Une concentration urbaine importante...



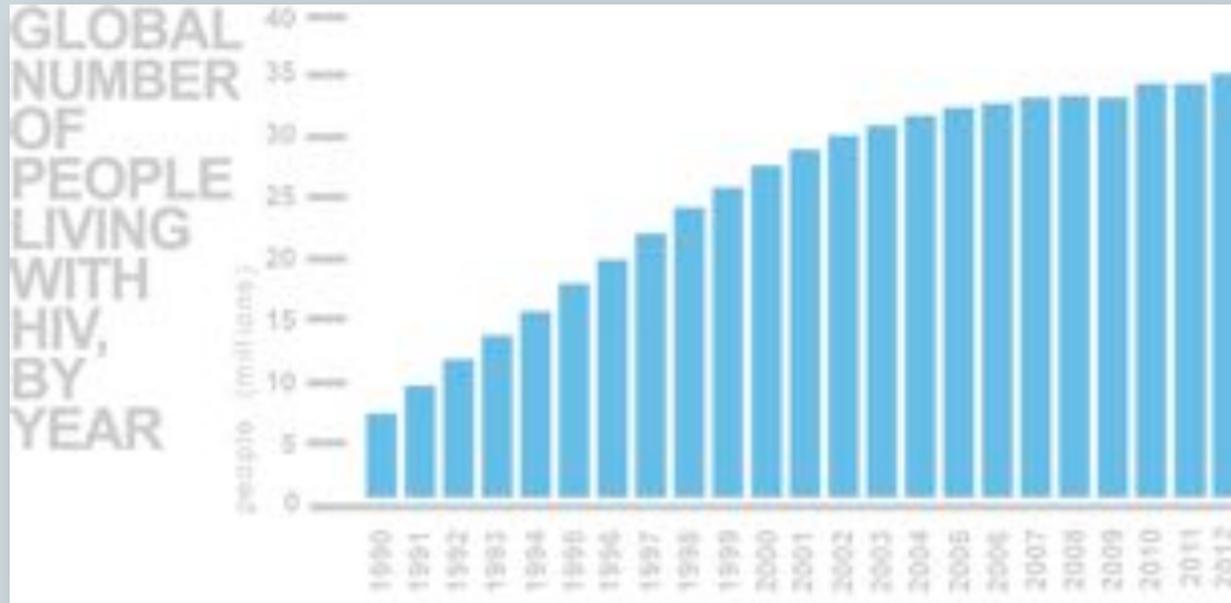
# Où en est-on aujourd'hui?



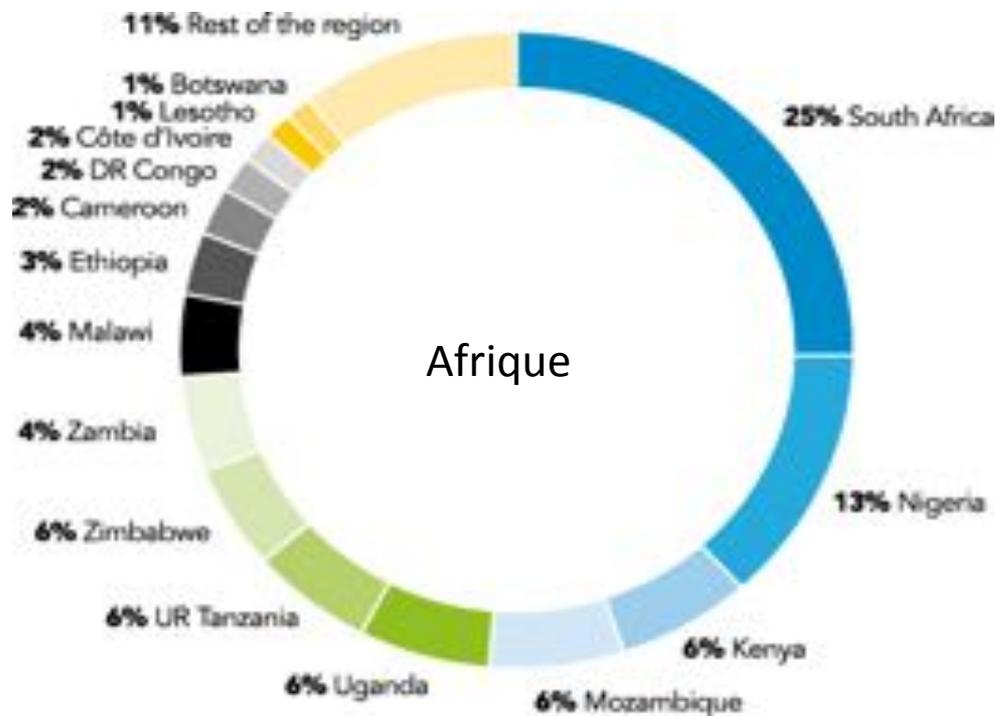
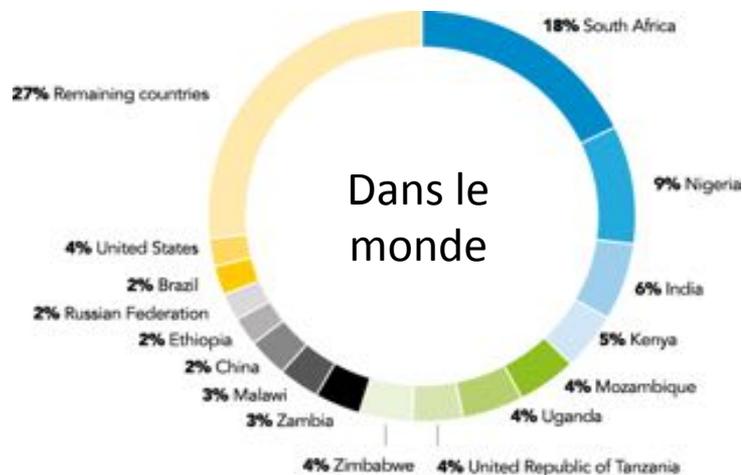
# Depuis le début de l'épidémie



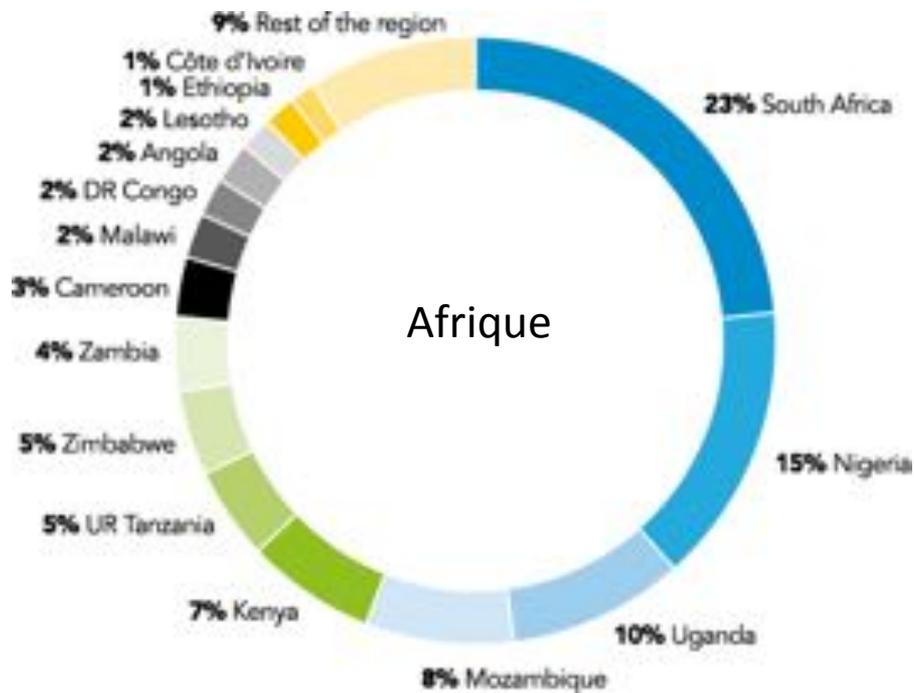
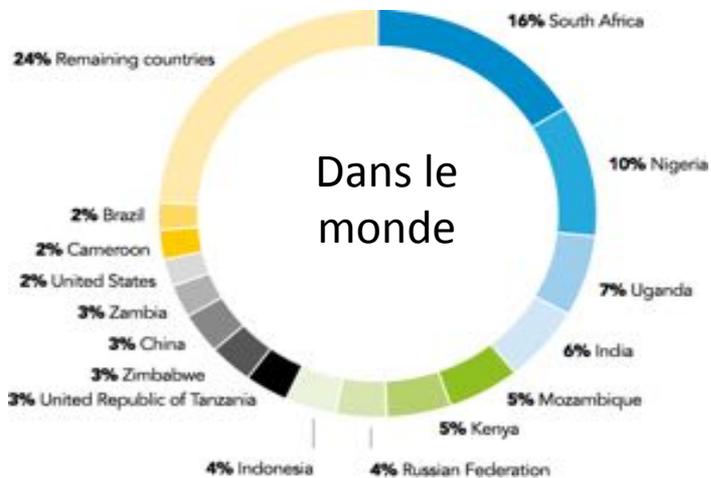
- 35 millions de morts, 35 millions de séropositifs



Quinze pays regroupent 75% de la population VIH+ du monde.



Quinze pays se partagent 75% de l'incidence 2013 (2.1 million)



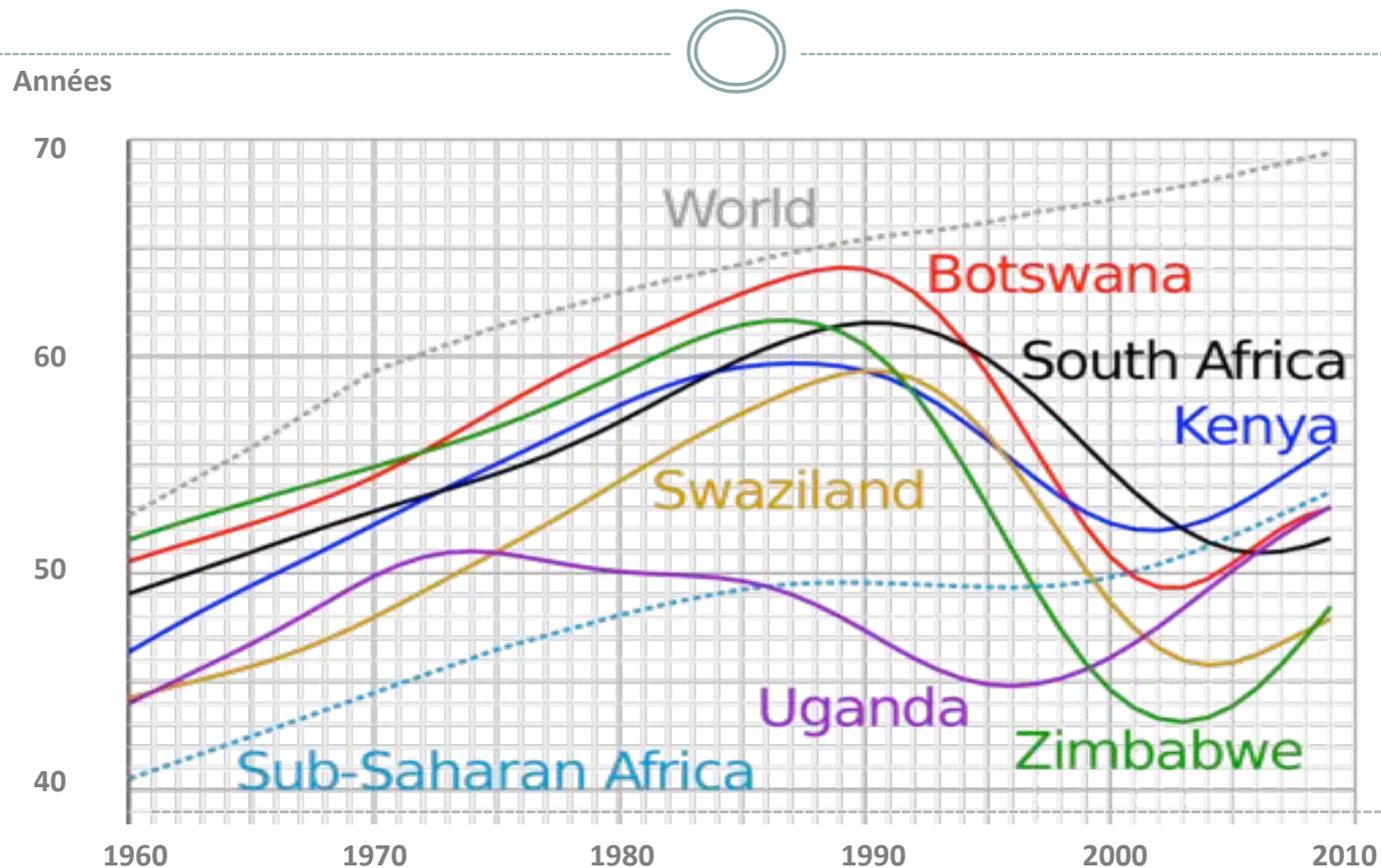
# Un impact majeur sur l'espérance de vie



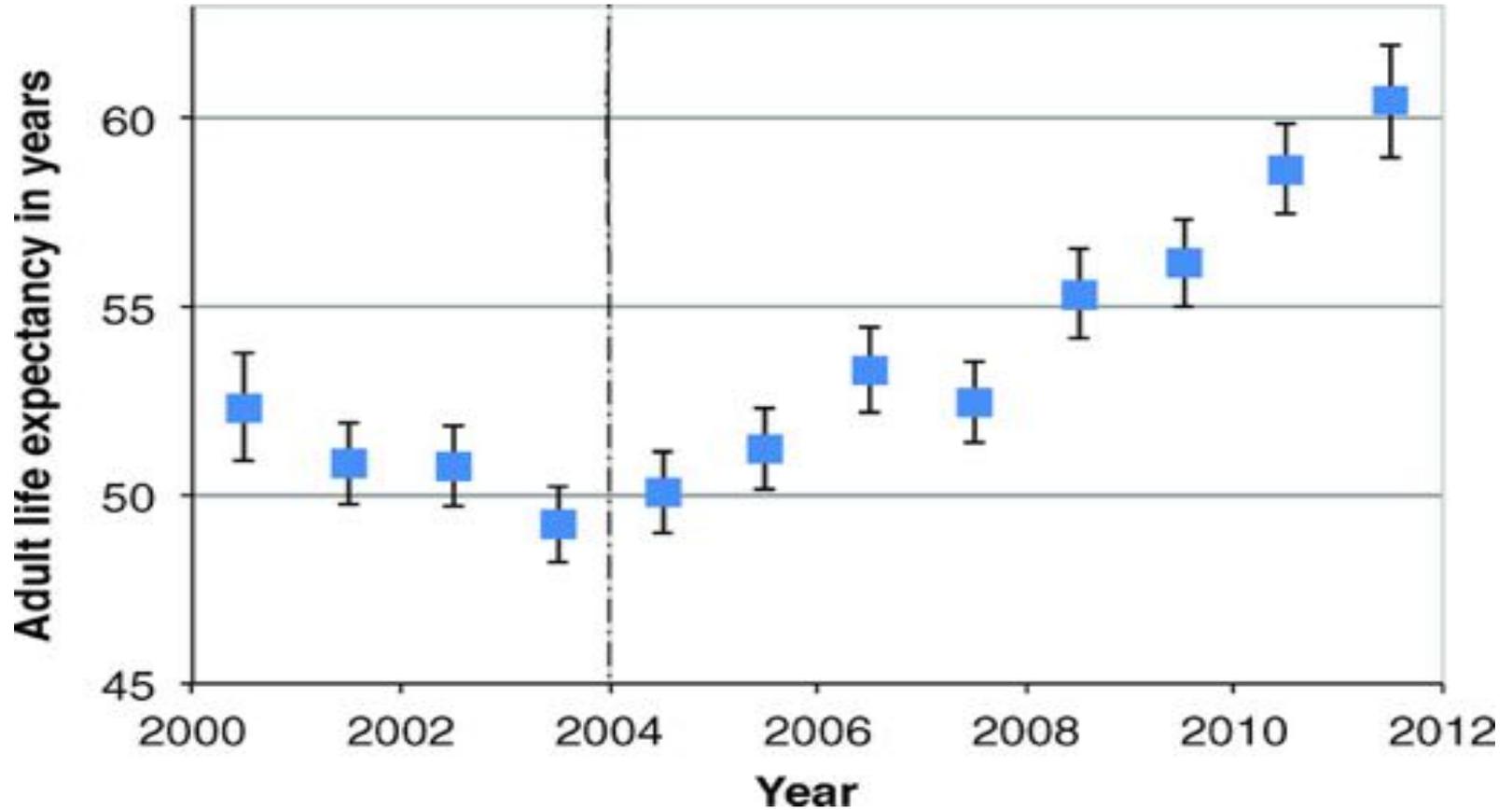
MAIS DÉJÀ UNE INVERSION DES COURBES...



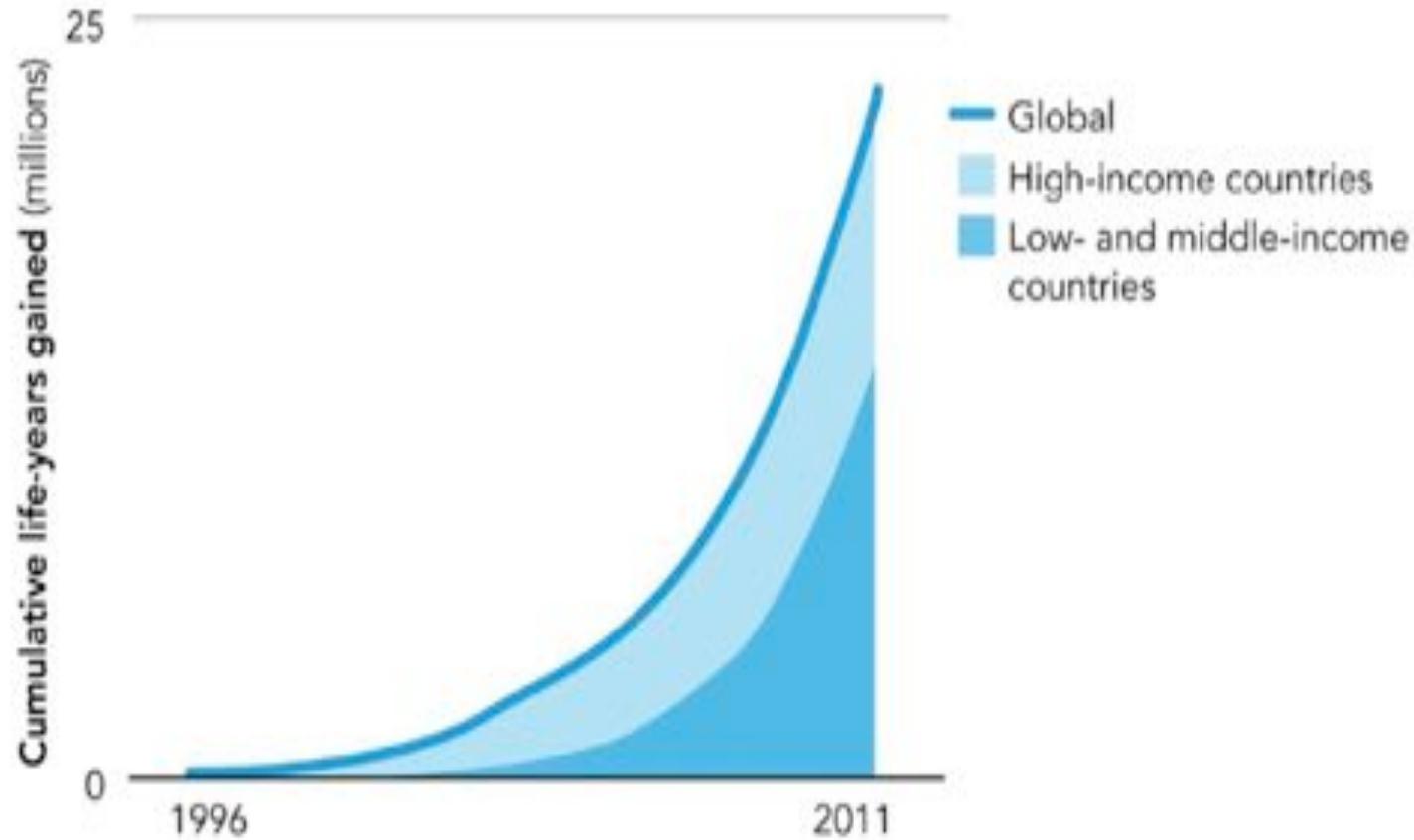
# Un impact majeur sur l'espérance de vie (1)



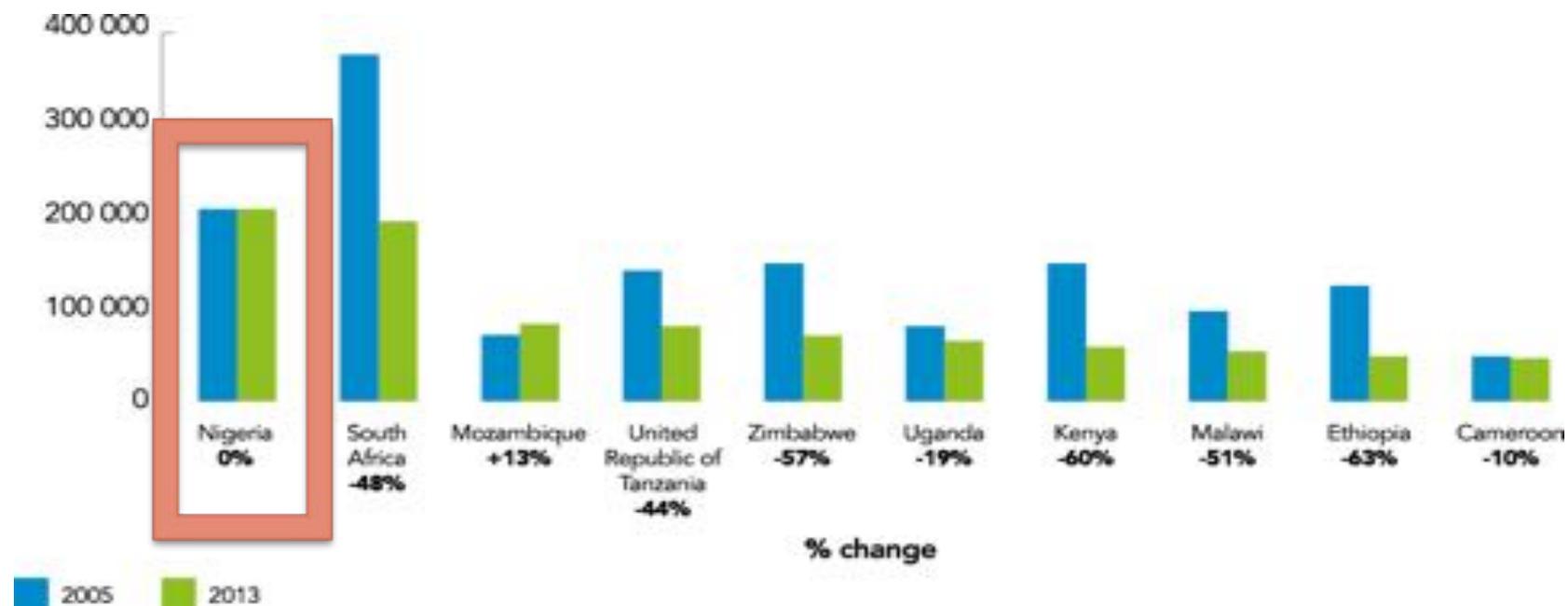
## Remontée de l'espérance de vie au Kwazulu Natal.



J Bor et al. Science 2013;339:961-965



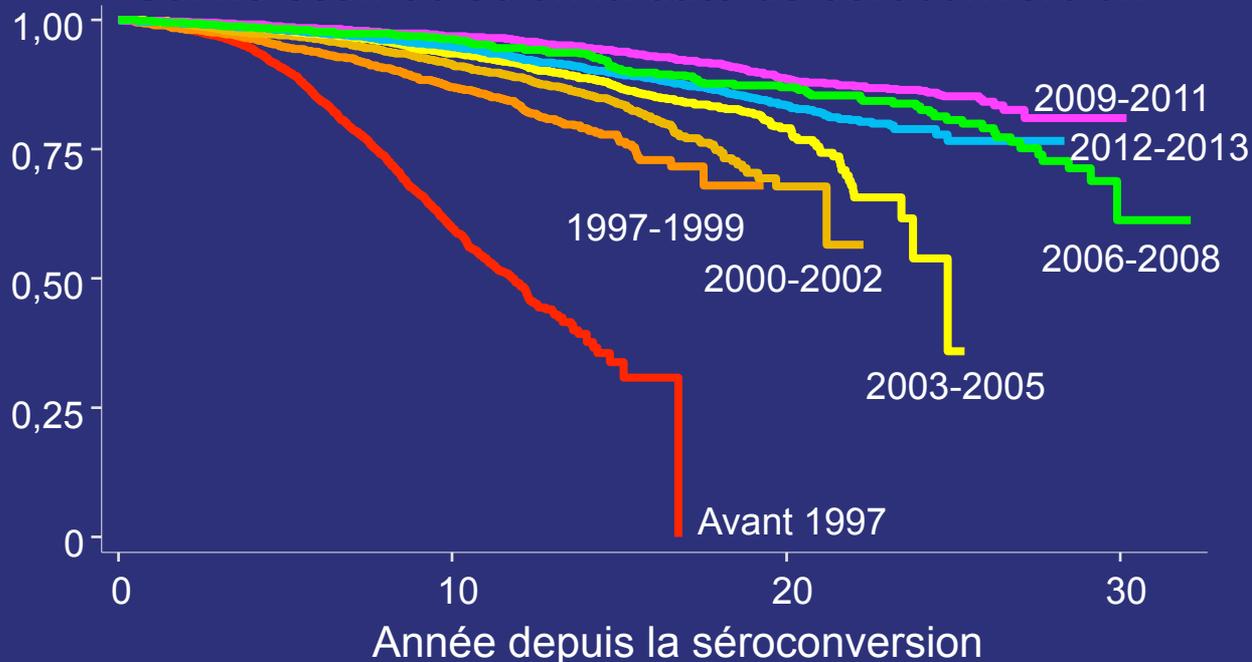
## Trends in AIDS-related deaths in sub-Saharan Africa, 2005 and 2013



# Survie après séroconversion VIH dans les pays à ressources élevées : Evolution de 1997 à 2013

- Cohorte CASCADE, 30 855 patients avec date de séroconversion correctement estimée (suivi : 234 249 années-personne)
- Modèle de Cox (Kaplan-Meier) estimant le délai entre séroconversion et décès, ajusté sur sexe, mode d'acquisition du VIH, âge à la séroconversion et primo-infection

## Survie estimée selon la date de séroconversion



## Probabilité de survie 10 ans après la séroconversion (IC 95 %)

< 1997	0,60 (0,58 - 0,62)
1997-1999	0,87 (0,85 - 0,88)
2000-2002	0,91 (0,90 - 0,92)
2003-2005	0,94 (0,93 - 0,95)
2006-2008	0,95 (0,94 - 0,96)
2009-2011	0,97 (0,96 - 0,97)
2012-2013	0,96 (0,95 - 0,97)

# La prévention



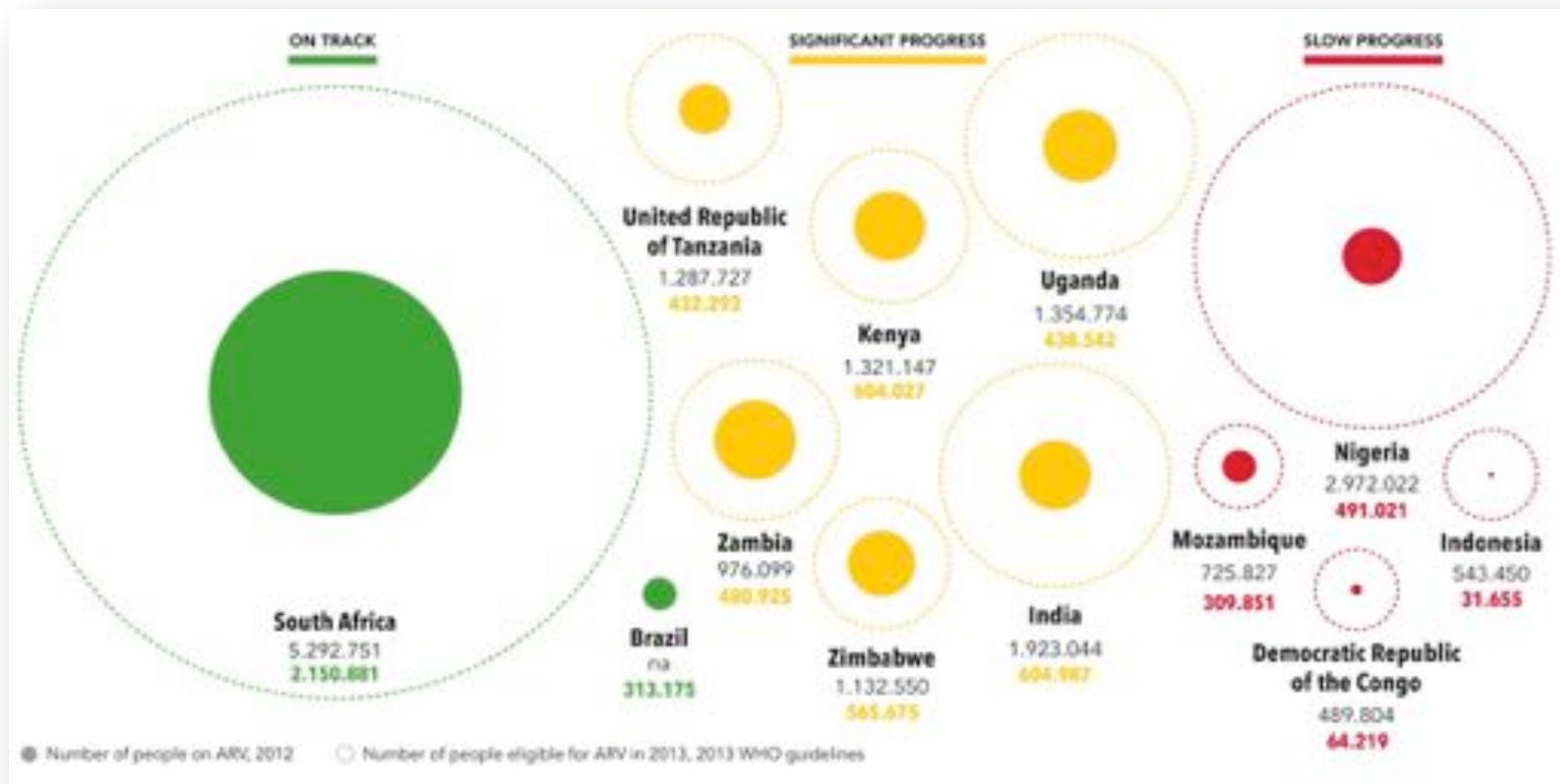
## Mind the Gap



AVAC Report 2014/15: Prevention on the Line  
[www.avac.org/report2014-15/graphics](http://www.avac.org/report2014-15/graphics)

# HIV Treatment access gap

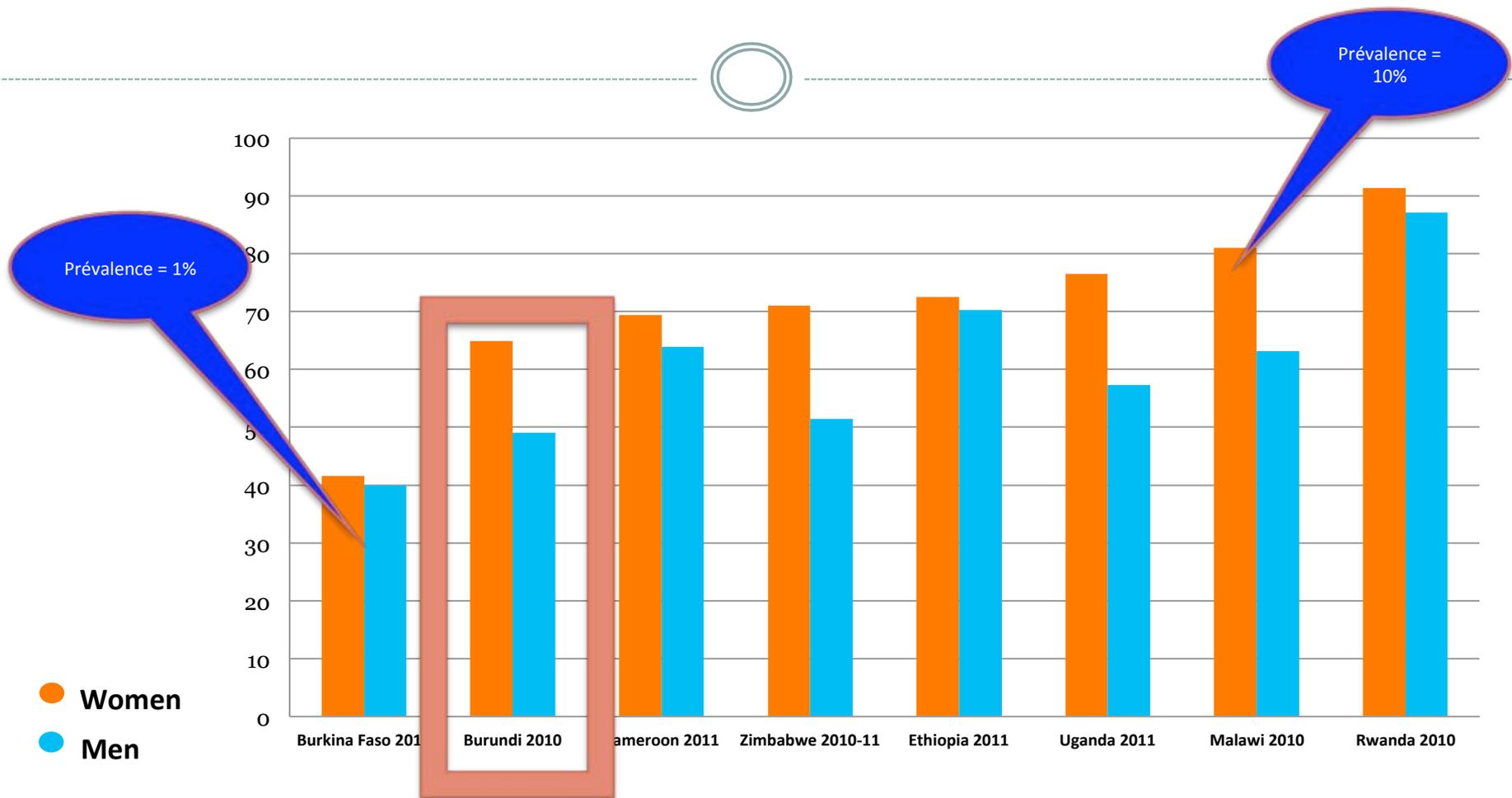
24



# Le dépistage



# % de la population dépistée au moins une fois



# Le traitement comme prévention



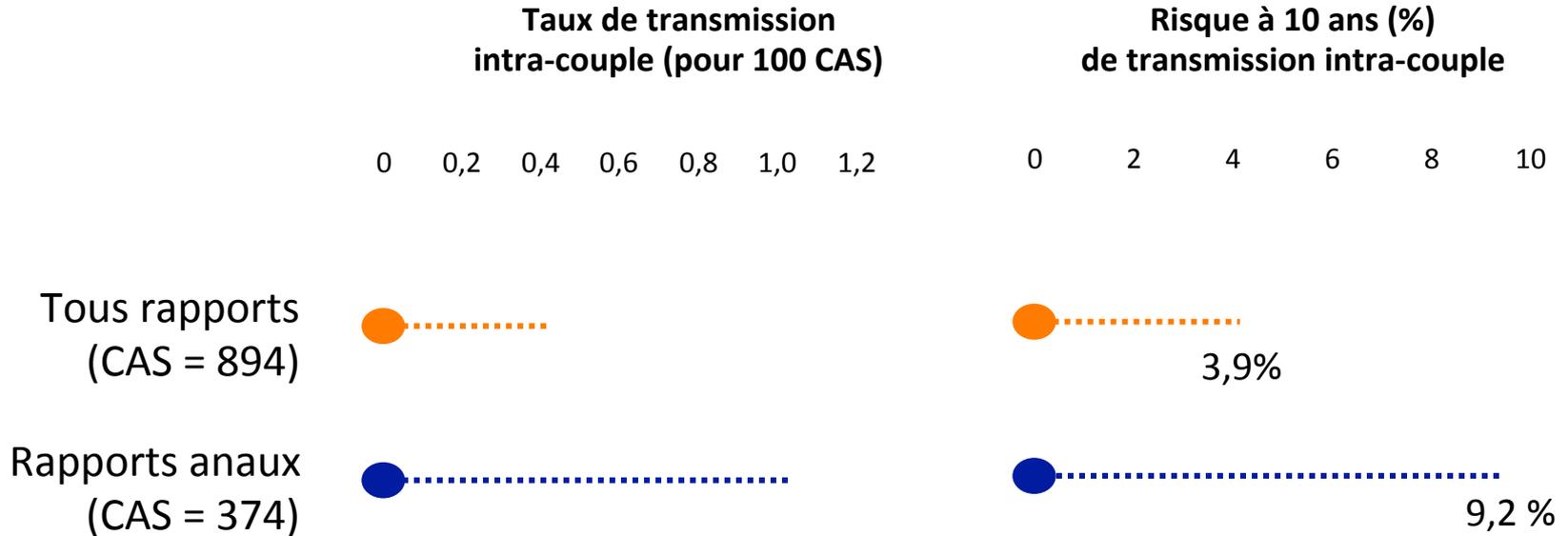
TASP



# PARTNER



## Taux de transmission du VIH au partenaire séronégatif



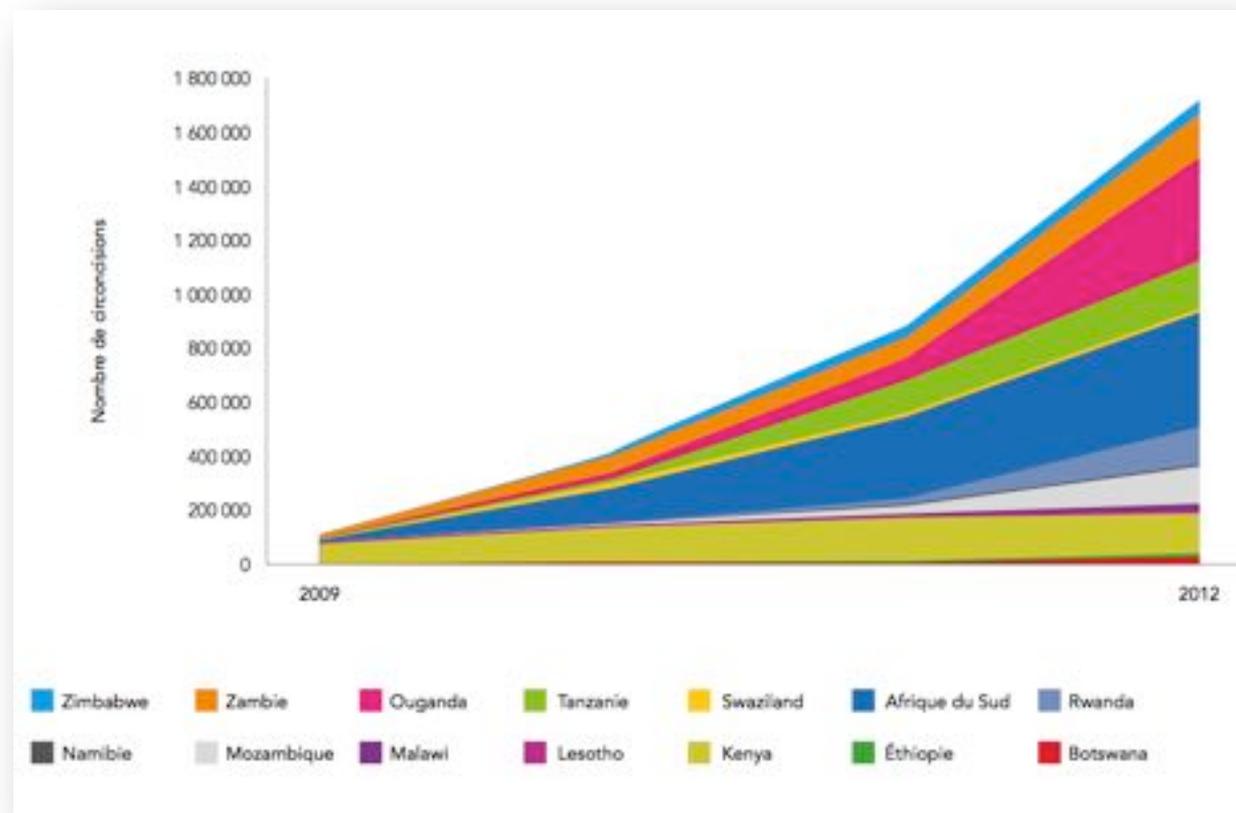
● Taux/risque estimé IC 95 %

CAS : couple-années de suivi

# La circoncision



# D'énormes progrès en peu de temps... très variable d'un pays à l'autre

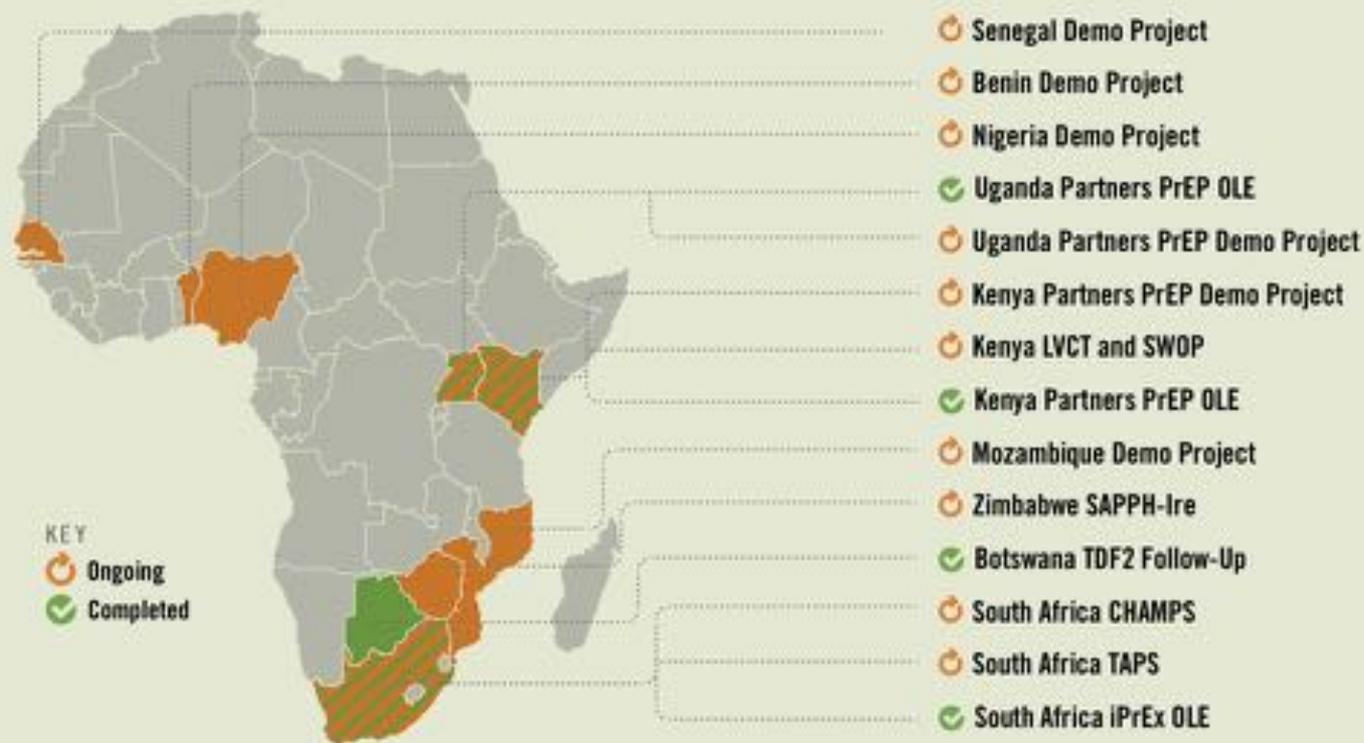


# La prévention pré-exposition



**PREP**

## What to Expect for PrEP in Africa in 2015

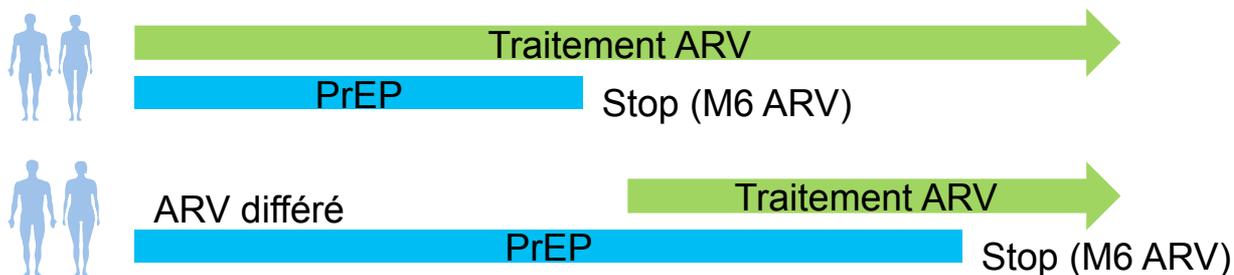


The above projects involve a range of populations, including sex workers, young people, gay men and other MSM and women and men in serodiscordant couples. Not all countries are gathering data in all populations, but the picture of what PrEP can mean in an African context will get clearer as data begin to come in.

# Traitements ARV et PrEP sont complémentaires

## Etudes Partners PrEP et Partners Demonstration Project

- Etude Partners PrEP
  - Incidence pour 100 années-personne
    - ✦ 1,71 ( 0,35 - 5,01) avant ARV
    - ✦ 1,79 (0,37 - 5, 22) dans les 6 premiers mois
    - ✦ 0,00 (0,00 - 2,20) après le 6<sup>ème</sup> mois
- Etude Partners Demonstration Project
  - ARV chez le partenaire VIH+
  - PrEP chez le partenaire VIH- : TDF/FTC 1/j jusqu'à M6 du J0 ARV du partenaire
    - ✦ RR de l'incidence de l'infection VIH = **96 %** (IC 95 % : 81-99) ;  $p < 0,0001$   
(2 infections observées contre 39 « attendues »)





# Mais c'est compliqué et lent...



EXEMPLE D'UNE POLITIQUE D'IMPLÉMENTATION DE  
PTME EN CÔTE D'IVOIRE



# Recommandations OMS Juin 2013



	Option A	Option B	Option B+
<b><u>Mère</u></b>	<p>Traitement ARV: si CD4=&lt; 350 cellules/mm3</p> <p>Prophylaxie: si CD4&gt;350 cellules/mm3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antepartum: AZT ≥ 14<sup>ème</sup> SA</li> <li>▪ Intrapartum: NVP ml + ZDV + 3TC</li> <li>▪ Postpartum: AZT+3TC pendant 7 jours</li> </ul>	<p>Traitement ARV: si CD4=&lt; 350 cellules/mm3</p> <p>Prophylaxie: si CD4&gt;350 cellules/mm3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 14<sup>ème</sup> SA</li> <li>▪ À 1 semaine après l'arrêt de l'allaitement</li> </ul>	<p>Traitement ARV</p>
<b><u>Enfant</u></b>	<p><b>Nevirapine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Naissance</li> <li>▪ Jusqu'à 1 semaine après l'arrêt de l'allaitement</li> </ul>	<p><b>Nevirapine Ou AZT</b></p> <p>(D) - Naissance (A) – 6<sup>ème</sup> semaine de vie</p>	<p><b>Nevirapine ou AZT</b></p> <p>(D) - Naissance (A) – 6<sup>ème</sup> semaine de vie</p>

# Passage de l'option A à l'option B

## Exemple de la Côte d'Ivoire



- Début de la mise en œuvre des nouvelles directives PTME au sein des structures de santé (Janvier 2013)
- Renforcement des capacités des prestataires de soins (Décembre 2012 à Juin 2013)
- Directives nationales techniques pour la PTME (Octobre 2012)
- Arrêté ministériel sur nouvelles recommandations relatives à l'utilisation des ARV (Mai 2012)
- Atelier d'adaptation nationale des recommandations OMS 2010 (Juillet 2010)



# Et Bing !



**En 2013, sorties de nouvelles  
recommandations OMS !**

**On recommence tout à zéro ?**

# Il ne faut pas se tromper de politique

1 000 000 femmes enceintes

Non testées pour le VIH  
65%  
(650,000)

Testées pour le VIH  
35%  
(350,000)

Prévalence VIH de 5%

VIH+  
(n=32,500)

VIH +  
(n=17,500)

**40% of MTCT**

50% PMTCT  
1-2% transmission

Infections pédiatriques  
(n=13 000)

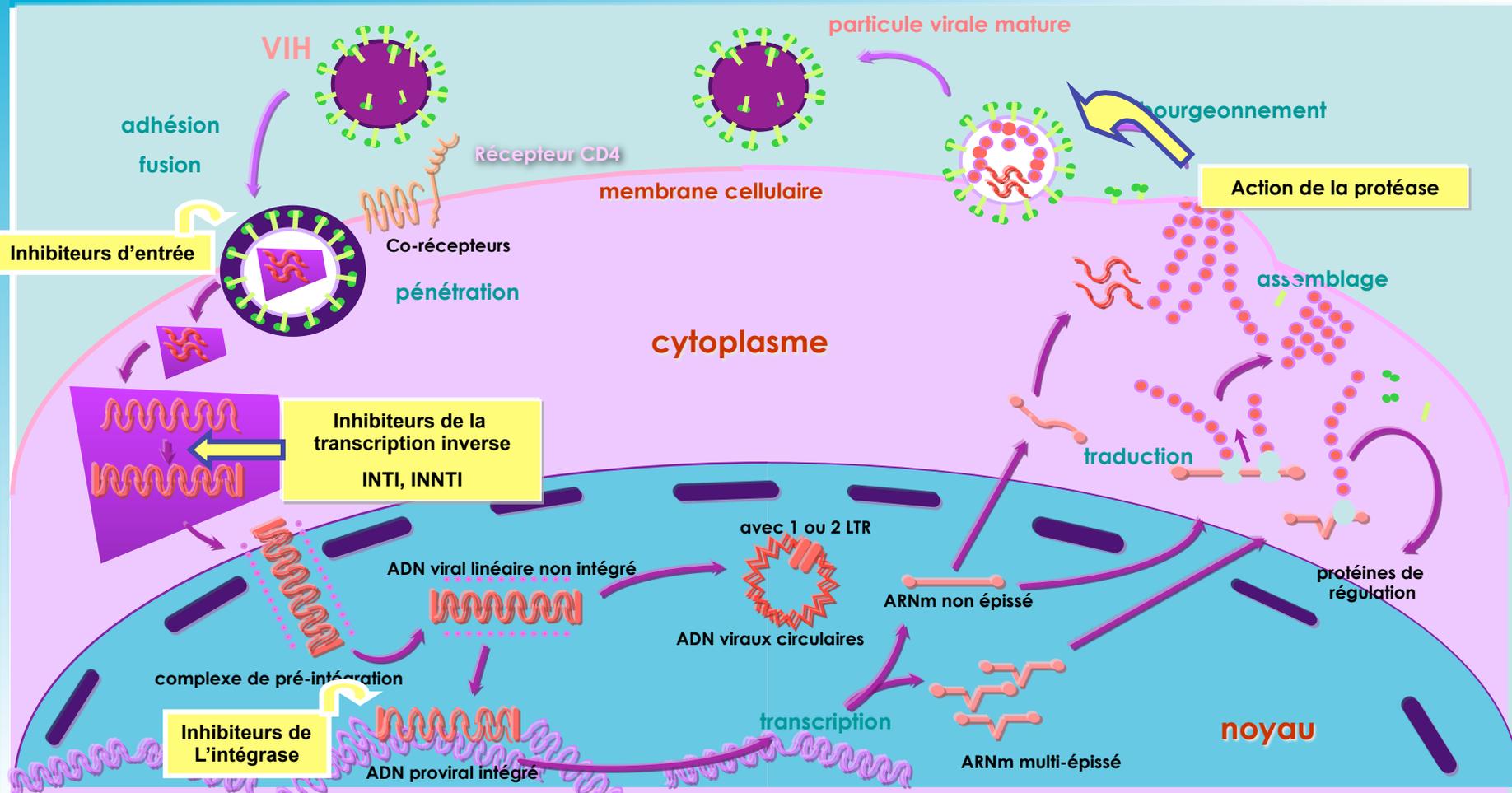
Infections pédiatriques  
(n=3 500)

**A B B+**  
Infections pédiatriques  
(n= 90 à 175)

# Les traitements du VIH en 2015



# Cycle de réplication du VIH et cibles des ARV



Beaucoup de traitements  
disponibles...mais en fait peu d'utilisés



# Les classes actuellement utilisées

- Transcription inverse (INTI et INNTI)
  - Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques (7)
    - Utilisés : Tenofovir, emtricitabine ou lamivudine, Abacavir
  - Inhibiteurs non-nucléosidiques (4)
    - Utilisés : rilpivirine, efavirenz, +/- nevirapine
- Protéase (IP)
  - Antiprotéases (8)
    - Utilisés : darunavir (prezista®), atazanavir (reyataz®)
- Intégrase
  - Inhibiteurs de l'intégrase (3)
    - Utilisés : raltegravir (isentress®), elvitegravir (dans le stribild®), dolutegravir (tivicay®)

# Les abandonnés (ou futurs...)

- Ont été supprimés progressivement
  - Stavudine, Zerit®
  - Didanosine, Videx®
  - ddC, Hivid®
  - Delavirdine
  - ± Retrovir® (AZT)
  - Indinavir, Crixivan®
  - Nelfinavir, Viracept®
  - Amprenavir, fosamprenavir Telzir®
- Et ne sont ± plus prescrits en France sauf en renouvellement chez les patients dont la tolérance est bonne
  - Efavirenz (sustiva®), atripla, nevirapine (viramune®), lopinavir/r (kaletra®)

# Les associations en monocomprimés

- Actuelles
  - EVIPLERA : tenofovir, emtricitabine, rilpivirine
  - STRIBILD : tenofovir, emtricitabine, elvitegravir + cobicistat
  - ATRIPLA: tenofovir, emtricitabine, efavirenz
  - TRIUMEQ : Dolutegravir/abacavir/lamivudine

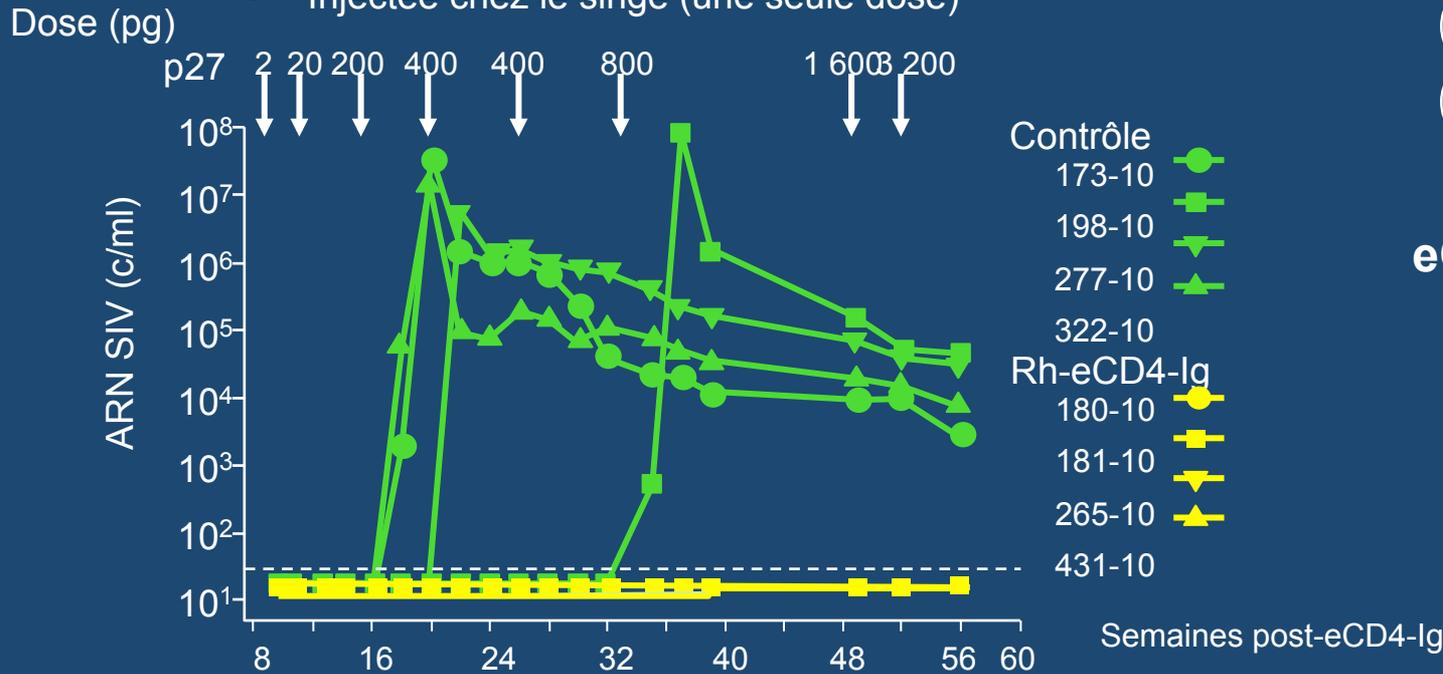
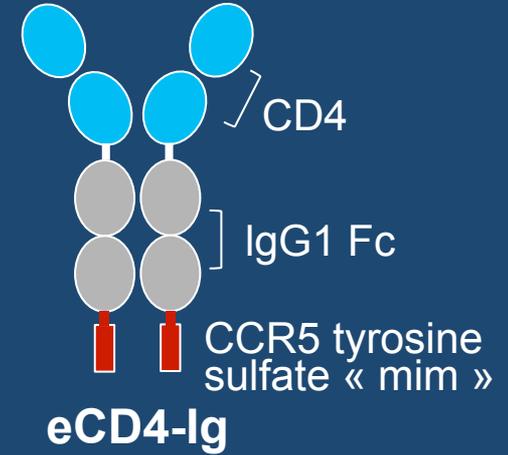
# Quelles sont les stratégies employées ?

- Deux stratégies complémentaires
  1. Débuter d'emblée par un traitement simple (monocomprimé), sans antiprotéase (barrière génétique faible).
  2. Débuter avec un traitement en plusieurs comprimés avec une barrière génétique élevée, puis simplifier avec un traitement en monocomprimé sans antiprotéase.

# LES NOUVEAUTÉS

# Une sorte de « vaccin bizarre »

- Protéine de fusion entre une Ig CD4 et une petite molécule sulfopeptide mimétique du CCR5
- Vectorisée par un adénovirus
- Injectée chez le singe (une seule dose)

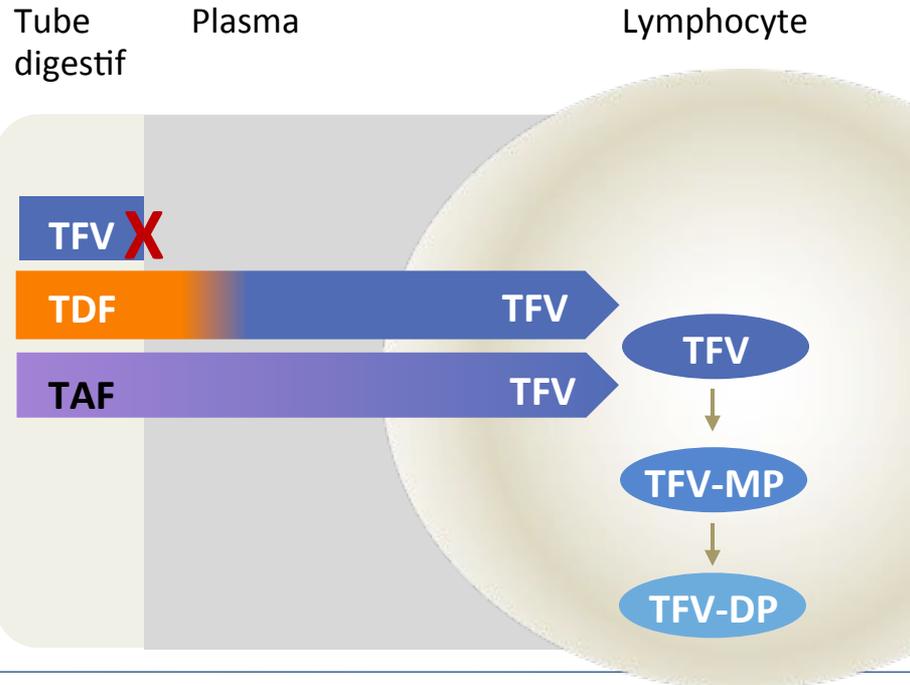
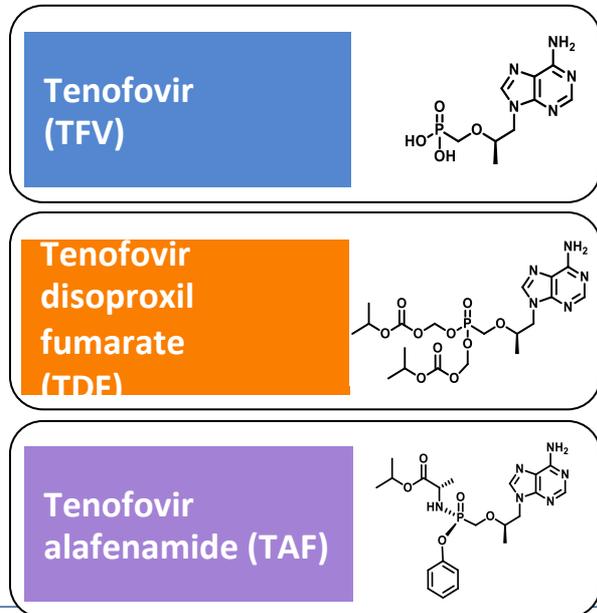


# Cabotegravir (inhibiteur d'intégrase)

- Avantage : sera disponible en forme injectable à libération prolongée
- Essai LATTE : comparaison CAB + 2 INTI puis CAB + Rilpivirine, versus efavirenz + 2 INTI
  - Bonne tolérance CAB+RPV
  - Meilleure efficacité avec doses plus élevées (30 mg dose de choix)
  - → essais futurs en association délivrance prolongée CAB/RPV

# Le « TAF »

- Ténofovir Alafénamide
- Une forme de prodrogue du fumarate de ténofovir actuellement utilisé



# Le « TAF » (2)

- Exposition Intracellulaire ↗ et Extracellulaire ↘
  - Moins de toxicité rénale
- 245 mg → 25 mg
  - Réduction de taille +++ du comprimé
- Il existe déjà une forme TAF/FTC/Elvitegravir/cob qui est prête à être commercialisée



**GROSSESSES**

---

# La prophylaxie ARV pendant l'allaitement peut entraîner un retard au diagnostic de l'infection par le VIH chez le nourrisson (1)

- Essai BAN (rappel)
  - Essai randomisé comparant chez 2 369 couples mère-enfant, après un schéma de PTME périnatale par NVPdu + ZDV/3TC pdt 1 semaine
    - NVP chez le nourrisson
    - ARV chez la mère
    - Pas de traitement complémentaire } pendant 28 semaines (sevrage entre S24 et S28)
  - Au cours de 28 premières semaines
    - 6% transmission (témoins) vs 3% (mères traitées) vs 2% (enfants traités)
  - 28 infections par le VIH ont été détectées entre S29 et S48
    - NVP nourrisson : 13/852 (1,9 %)
    - ARV mère : 9/849 (1,4 %)
    - Témoins : 6/668 (1,2 %)
- Etude complémentaire
  - Objectif : confirmer que certaines de ces contaminations sont intervenues pendant la période d'allaitement et de prophylaxie et que le diagnostic a été retardé du fait du traitement ARV

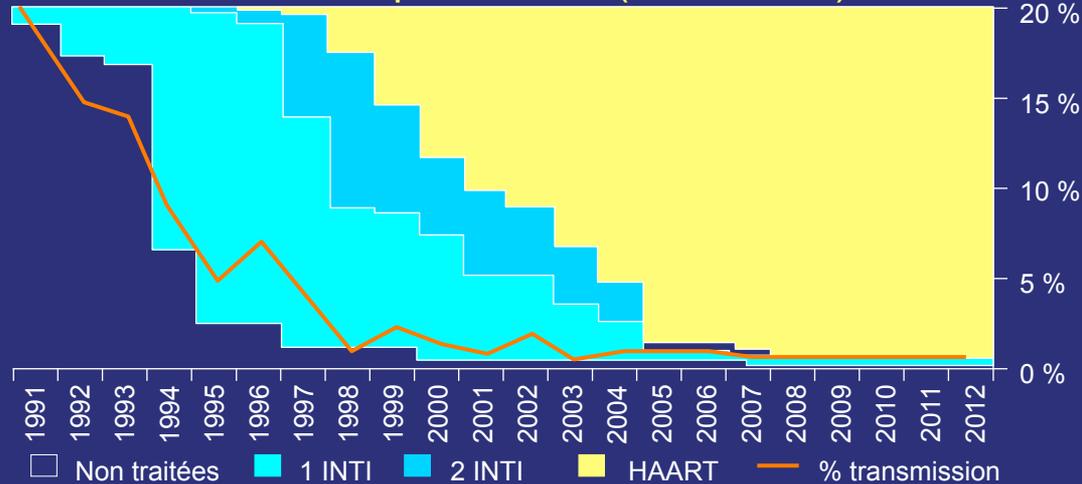
# La prophylaxie ARV pendant l'allaitement peut entraîner un retard au diagnostic de l'infection par le VIH chez le nourrisson (2)

	Bras	Age (j) au sevrage	Age (j) aux dates des tests ADN Amplicor 1.5 négatifs, à partir de S12 *	Age (j) au premier test ADN Amplicor 1.5 positif	Résultat du test ADN ultrasensible sur PBMC à S24 (c/10 <sup>6</sup> PBMC)	Retard au diagnostic (j)
1	NVP n-né	203	<b>84, 203</b> , 232, 260, 263	302	DéTECTABLE à 179 jours 6,1 copies	123
2	NVP n-né	196	<b>85, 196</b> , 254	321	DéTECTABLE à 167 jours 4,1 et 5,1 copies	154
3	NVP n-né	199	<b>85, 199</b> , 227, 255	299	DéTECTABLE à 171 jours 20,1 copies	128
4	ARV mère	196	<b>84, 196</b> , 224, 252, 293	321	IndéTECTABLE à 167 jours	-
5	ARV mère	204	<b>85, 204</b> , 262	303	DéTECTABLE à 176 jours 23,5 et 15,4 copies	127
6	ARV mère	197	<b>84, 197</b>	230	IndéTECTABLE à 169 jours	-
7	ARV mère	168	<b>84</b> , 196, 224	257	DéTECTABLE à 168 jours 2,1 et 7,5 copies	89
8	Témoin	202	<b>90, 202</b>	240	DéTECTABLE à 174 jours 20,1 et 32,7 copies	66
9	Témoin	172	<b>88</b> , 196, 225, 256	293	IndéTECTABLE à 168 jours	-

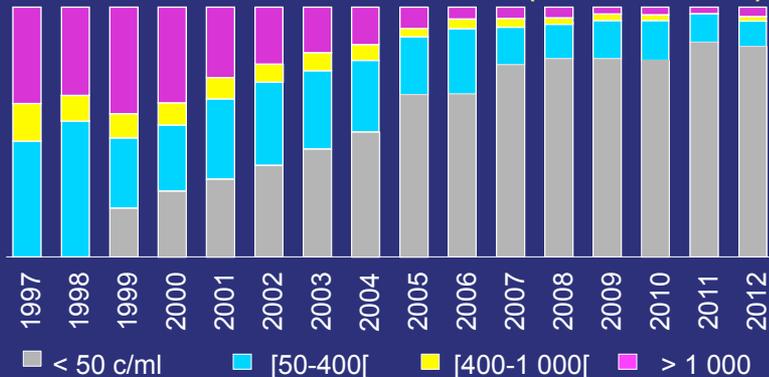
\* Les âges en jaune correspondent à la période d'allaitement

# Cohorte périnatale française ANRS EPF CO1/11

Proportion de transmissions périnatales (1991-2012) en fonction des ARV



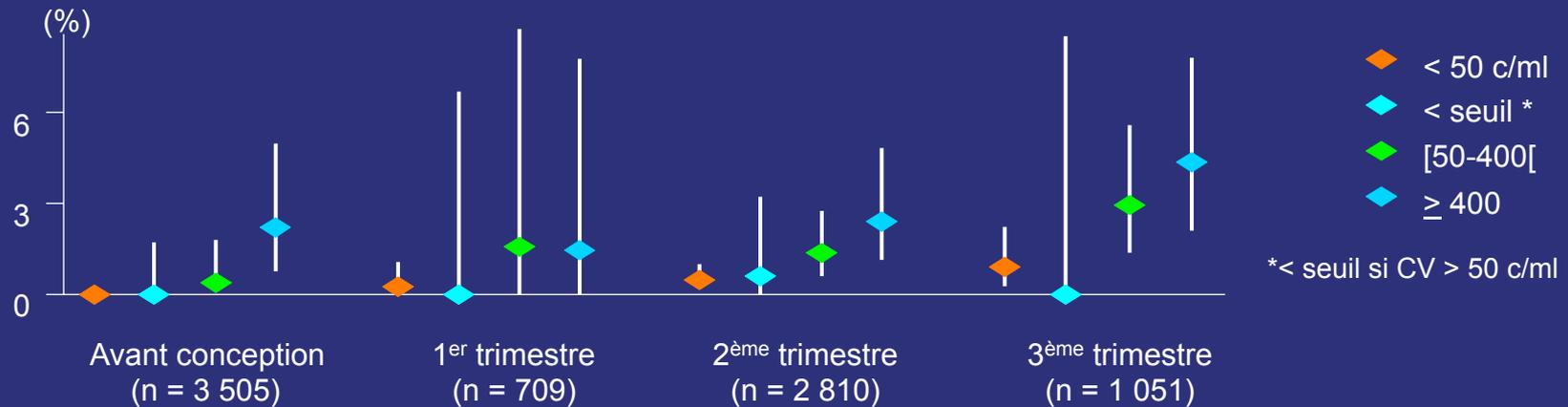
CV VIH à l'accouchement (1997- 2012)



## • Résultats 2000-2011

- Aucune transmission périnatale sur les 2 651 mères qui débutent un traitement ARV avant la conception avec CV < 50 c/ml à l'accouchement (IC 95 % : 0,0 - 0,1)
- Taux de transmission périnatale : 0,7 % (IC 95 % : 0,5 - 0,9; N = 56 / 8 075)

## EPF : % de transmissions périnatales selon la période d'initiation des ARV et CV VIH à l'accouchement (2000-2011)



### Taux de transmission périnatale

	Date initiation du traitement ARV				CV (c/ml) à l'accouchement	
	Avant conception	1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>ème</sup> trimestre	3 <sup>ème</sup> trimestre	50-400	< 50
Taux de transmission (%)	0,2	0,4	0,9	2,2	ORa = 3,5 (IC 95 % 1,7-7,2) Indépendamment du moment d'initiation des ARV	
p < 0,001						



Traiter tôt permet-il d'envisager des jours meilleurs ?

## **LES ENFANTS ET LES ADOS...**

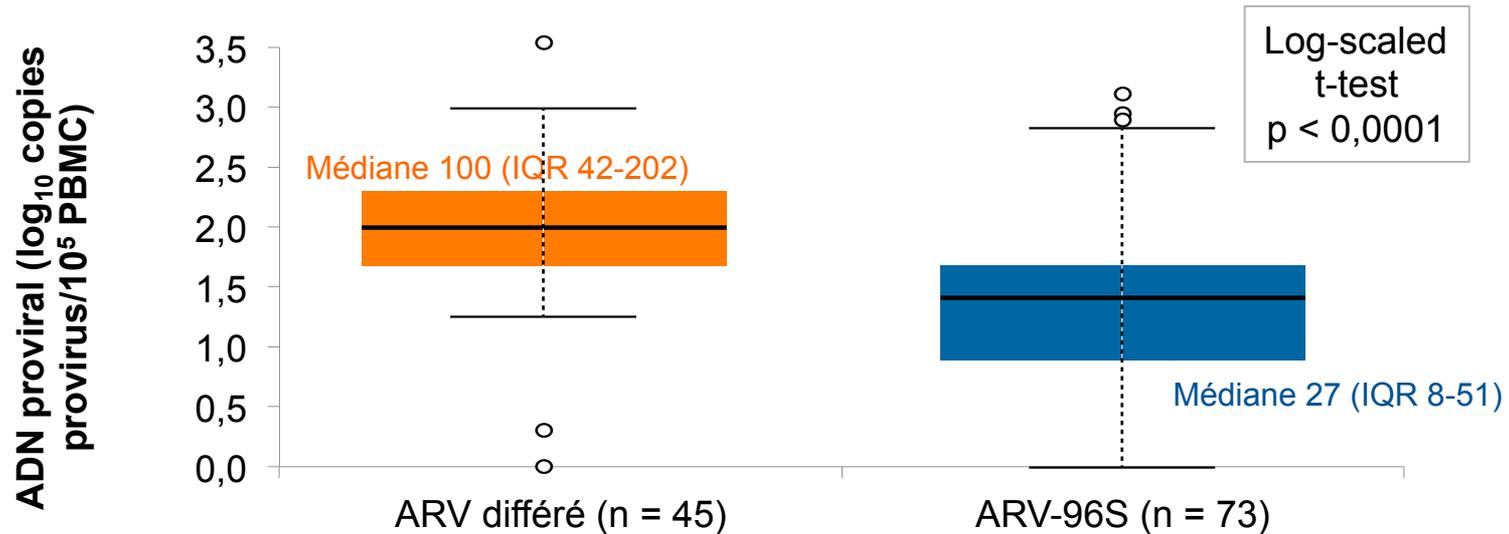
# Réduction du réservoir viral par un traitement précoce et continu chez les enfants infectés

(analyse complémentaire de l'essai CHER) [1]

- **Essai CHER – Rappel**
  - Impact sur la morbi-mortalité d'un traitement ARV différé par rapport à un traitement initié précocement pour une durée limitée de 40 semaines ou de 96 semaines
  - Résultats : **réduction très significative de 76 % de la mortalité**
- **Étude complémentaire chez 118 enfants**
  - Analyse de l'impact du traitement et de son interruption sur le réservoir viral (mesure de l'ADN proviral)

# Réduction du réservoir viral par un traitement précoce et continu chez les enfants infectés (analyse complémentaire de l'essai CHER) [2]

- À 96 semaines, différence très significative sur le réservoir viral entre les 73 enfants à traitement précoce et les 45 enfants à traitement différé



- La réduction du réservoir est fortement associée au traitement précoce et au maintien de la suppression virale
- En cas d'arrêt de traitement, le bénéfice est très rapidement perdu...

## BREATHER (Penta 16) Le traitement discontinu chez les ados observants

- **Essai de phase II, instauré en 2011 chez des adolescents**
  - Intérêt d'un traitement (EFV + 2 INTI) discontinu (5/7 jours) par comparaison à ce même traitement en continu sur le maintien de l'indétectabilité du VIH
- Population étudiée : 199 jeunes âgés de 8 à 24 ans ayant une CV < 50 cp/ml et des CD4 > 350 cellules/ $\mu$ l, sans échecs antérieurs au traitement ARV
- Deux bras : traitement continu (TC) ou discontinu (TDC)

## BREATHER (Penta 16) – critère principal : CV $\geq$ 50 c/ml (confirmée)

	Événements (...)	Personnes.années	Probabilité estimée d' échec	IC <sub>90</sub>
TDC	6	99,5	6,1 %	2,1 ; 10,2 %
TC	7	98,8	7,3 %	2,9 ; 11,7 %
Différence (TDC-TC)			-1,2 %	-7,3 ; 4,9 %

### Résultats

- Excellente observance TC/TDC
- Absence d'infériorité du TDC
- Exposition moindre aux ARV (-27 %) avec le TDC
- Résistances idem : 3/6 TDC et 6/7 TC

# LES INFECTIONS OPPORTUNISTES

# Etude COSTOP : faut-il arrêter le cotrimoxazole chez les adultes sous ARV en Afrique ? (1)

- Essai randomisé de non infériorité conduit sur 2 sites en Ouganda

2 180 adultes sous ARV depuis moins de 6 mois et cotrimoxazole (CTX) quotidien avec des CD4 confirmés  $\geq 250/\text{mm}^3$

Randomisation 1:1

**Poursuite ARV**  
**Poursuite CTX**  
**1 cp. 960 mg/j**  
**(n = 1 089)**

**Poursuite ARV**  
**Passage à placebo**  
**(n = 1 091)**

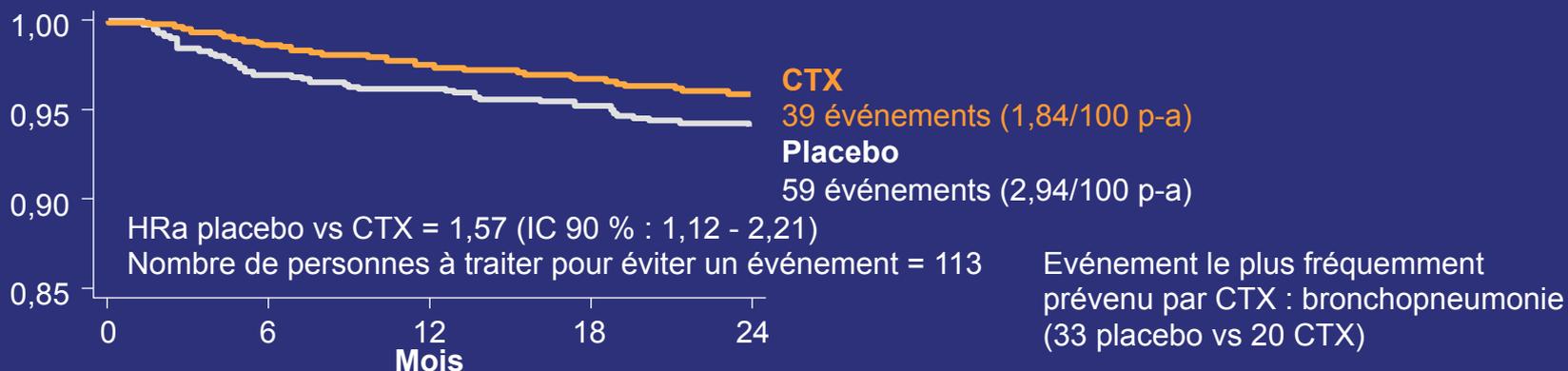
Suivi minimum 1 an, maximum 3 ans

## Critères principaux

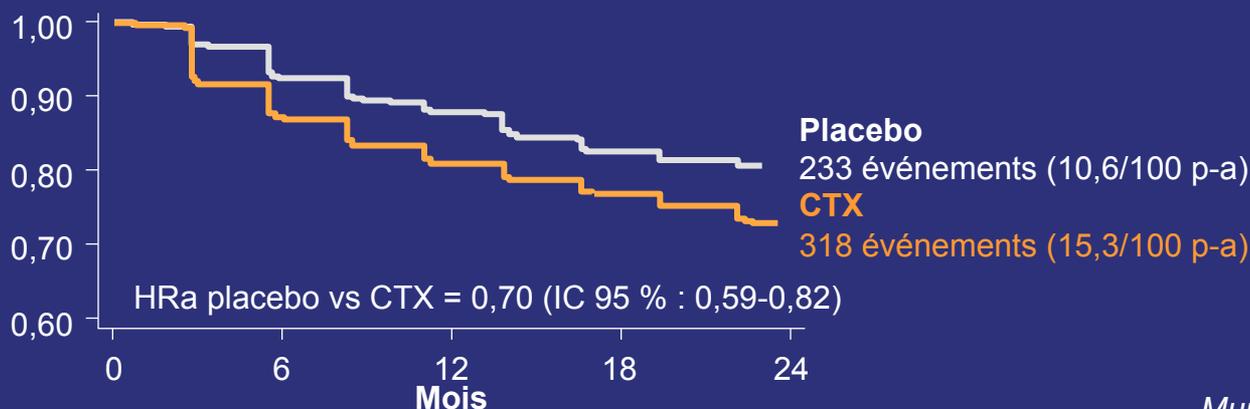
- Délai pour 1<sup>er</sup> événement évitable par CTX ou décès
- EI hématologiques de grade 3 et 4

# Etude COSTOP : faut-il arrêter le cotrimoxazole chez les adultes sous ARV en Afrique ? (2)

## Délai de survenue d'un événement évitable



## Délai de survenue d'une toxicité hématologique grade 3-4



# Etude COSTOP : faut-il arrêter le cotrimoxazole chez les adultes sous ARV en Afrique ? (3)

- **Toxicité hématologique** : différence portant surtout sur neutropénie survenue neutropénie grade 4 : 8,2 % CTX vs 5 % placebo
- **CD4** : effet modeste mais significatif (CD4 ajustés à S48 : CTX 470/mm<sup>3</sup> vs placebo 495/mm<sup>3</sup>)
- **Décès** : pas de différence CTX (n = 19) vs placebo (n = 18) ; p = 0,91  
**Paludisme symptomatique (fièvre + parasitémie)**

CTX (n = 103)	Placebo (n = 350)
4,1/100 années-patient	13,9/100 années-patient
HRa placebo vs CTX = 3,43 (IC 95 % : 2,69-4,38)	

## Hospitalisation

CTX (n = 53) dont paludisme = 13	Placebo (n = 93) dont paludisme = 34
2,1/100 années-patient	4/100 années-patient
HRa placebo vs CTX = 1,82 (IC 95 % : 1,30-2,5)	

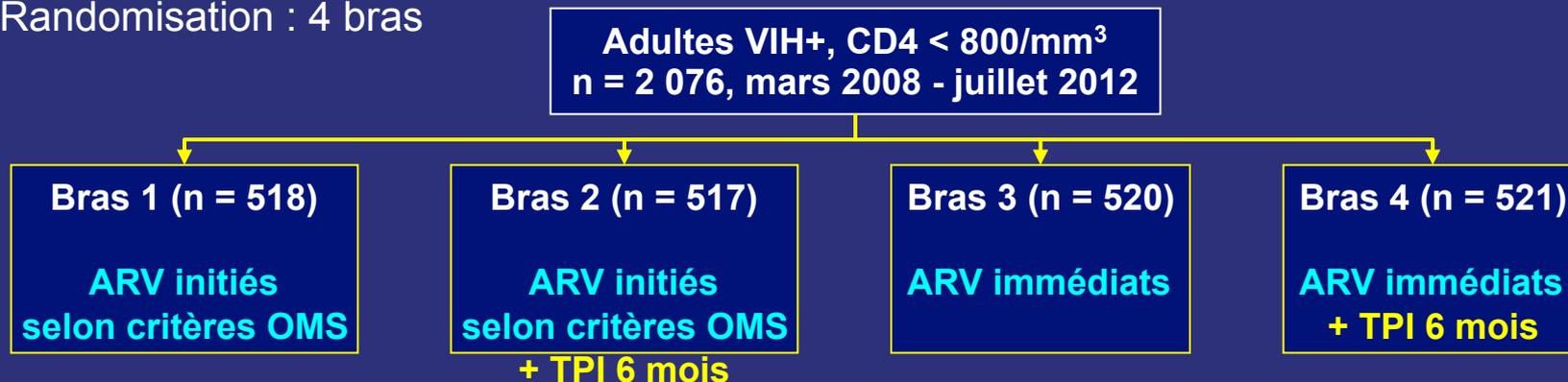
- **Conclusion** : les résultats de cette étude n'incitent pas à arrêter le CTX chez les adultes sous ARV en Afrique

# Essai TEMPRANO/ANRS 12136 : bénéfices d'un traitement ARV précoce et d'un traitement préventif par isoniazide (1)

- Objectif : évaluer l'efficacité d'un traitement ARV précoce et/ou un traitement anti-tuberculose préventif par isoniazide (TPI) pour réduire la morbidité sévère chez des adultes VIH+
- Essai randomisé, de supériorité, avec plan factoriel 2 x 2 (4 bras) multicentrique (9 centres de soins VIH d'Abidjan, Côte d'Ivoire)
- Critères principaux d'inclusion
  - CD4 < 800/mm<sup>3</sup>
  - Absence de critère pour débiter un traitement antirétroviral selon les recommandations OMS les plus récentes
    - CD4 < 200/mm<sup>3</sup> de mars 2008 à décembre 2009
    - CD4 < 350/mm<sup>3</sup> de décembre 2009 à juillet 2012
    - CD4 < 500/mm<sup>3</sup> de juillet 2012 à décembre 2014

# Essai TEMPRANO/ANRS 12136 : bénéfices d'un traitement ARV précoce et d'un traitement préventif par isoniazide (2)

- Randomisation : 4 bras



- Traitements

- ARV 1<sup>ère</sup> ligne : TDF + FTC + EFV (Atripla®)
  - si VIH-2, femme sous contraception orale ou antécédent de NVP pour transmission materno-foetale : TDF + FTC + LPV/r ou TDF + FTC + ZDV
- TPI : isoniazide 300 mg/j x 6 mois, débuté 1 mois après l'entrée dans l'essai

- Suivi 30 mois

- Critère d'évaluation :

- Principal : morbidité sévère liée au VIH (décès toutes causes, événements classants sida, infections bactériennes sévères, cancers non sida)
- Secondaire : autres événements de grade 3-4

# Essai TEMPRANO/ANRS 12136 : bénéfices d'un traitement ARV précoce et d'un traitement préventif par isoniazide (3)

## Caractéristiques initiales (n = 2 056)

Femmes	78 %
Age, ans, médiane (IQR)	35 (30-42)
Stade clinique OMS 1 et 2	90 %
CD4/mm <sup>3</sup> , médiane (IQR)	
< 350	21 %
350-499	38 %
≥ 500	41 %
CV, log <sub>10</sub> c/ml, médiane (IQR)	4,7 (4,0-5,3)
Test QuantiFERON-TB positif (sur 975 tests)	35 %

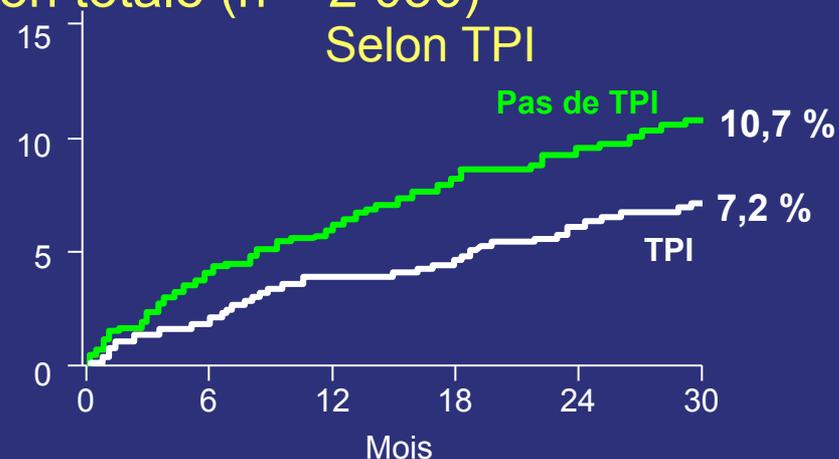
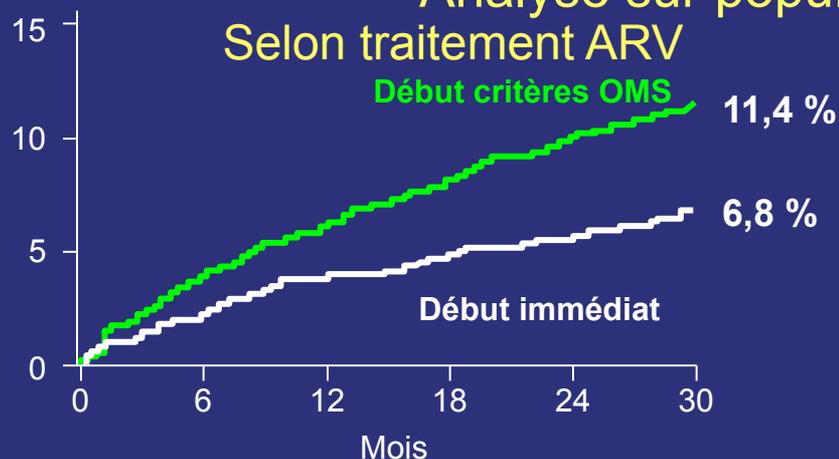
## Caractéristiques de suivi

Durée de suivi, médiane (IQR)	29,9 mois (29,9-30)
Perdus de vue	2,6 %
Prise de cotrimoxazole	90 %
Prise ARV dans bras ARV selon critères OMS	58 %
Temps sous ARV, médiane (IQR)	14,8 mois (9-21)
Prise TPI dans le bras TPI	90 %
% ayant terminé les 6 mois TPI	94 %

# Essai TEMPRANO/ANRS 12136 : bénéfices d'un traitement ARV précoce et d'un traitement préventif par isoniazide (4)

Morbidité sévère liée au VIH (critère principal)

Analyse sur population totale (n = 2 056)



	n	Taux/100 a-p	HRa	p
ARV « OMS »	111	4,9		
ARV immédiat	64	2,8	0,56	0,0002
<hr/>				
Pas de TPI	104	4,7		
TPI	71	3,0	0,65	0,005

HRa : hazard ratio ajusté (sur l'autre stratégie et par centre)

- Pas d'interaction significative entre ARV immédiat et TPI
  - 44 % de réduction du risque avec ARV immédiat
  - 35 % de réduction du risque avec TPI

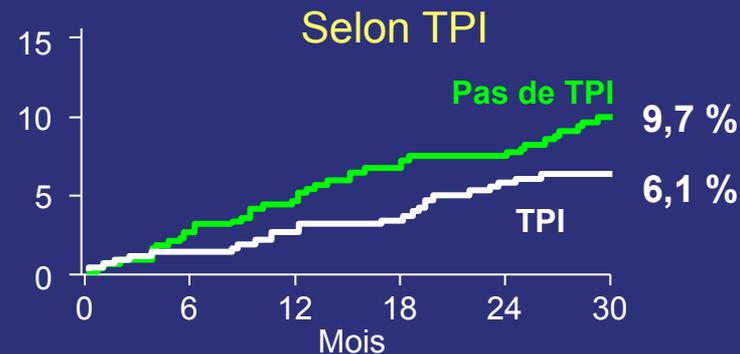
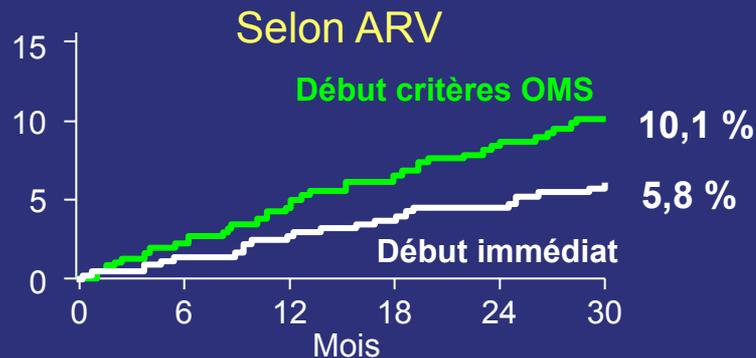
## Essai TEMPRANO/ANRS 12136 : bénéfices d'un traitement ARV précoce et d'un traitement préventif par isoniazide (5)

	Total	ARV « OMS »	ARV « OMS » + TPI	ARV immédiats	ARV immédiats + TPI
<b>Total</b>	<b>204</b>	<b>75</b>	<b>60</b>	<b>41</b>	<b>28</b>
Décès toutes causes	47	16	10	13	8
Tuberculose	85	41	16	17	11
Pulmonaire	43	20	4	11	8
Disséminée	42	21	12	6	3
Inf. bactériennes sévères	56	14	28	7	7
Pneumonie	23	4	14	5	0
Bactériémie isolée	13	3	5	2	3
Urogénitale isolée	11	5	5	0	1
Autres	9	2	4	0	3
Cancers non sida	5	1	2	1	1
Cancers sida	4	0	3	0	1
Autres événements sida	7	3	1	3	0

# Essai TEMPRANO/ANRS 12136 : bénéfices d'un traitement ARV précoce et d'un traitement préventif par isoniazide (6)

## Morbidité sévère liée au VIH (critère principal)

Analyse sur population avec CD4 inclusion  $\geq 500/\text{mm}^3$  (n = 849)



	n	Taux/100 a-p	HRa	p
ARV « OMS »	38	4,1		
ARV immédiats	23	2,4	0,56	0,03
Pas de TPI	37	4,0		
TPI	24	2,5	0,61	0,056

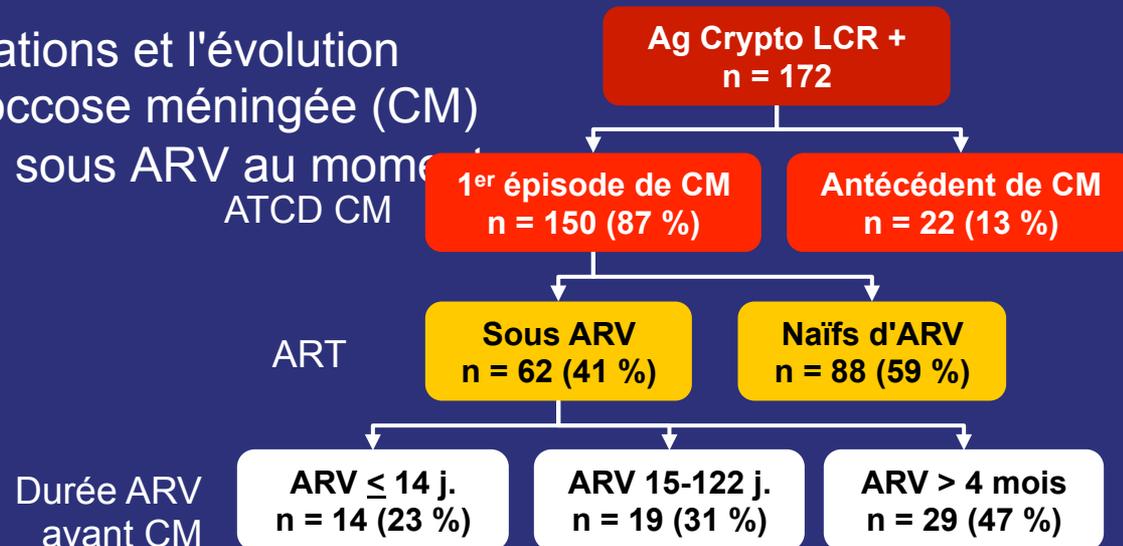
HRa : hazard ratio ajusté (ajusté pour l'autre stratégie et par centre)

- Pas d'interaction significative entre ARV immédiats et TPI
  - 44 % de réduction du risque avec ARV immédiats
  - 39 % de réduction du risque avec TPI

# Cryptococcose méningée démasquée par ARV en Ouganda : fréquent et grave (1)

## • Objectifs

- Comparer les manifestations et l'évolution cliniques de la cryptococcose méningée (CM) chez des patients VIH+ sous ARV au moment du diagnostic



## • Méthodes

- Suivi prospectif de 172 patients VIH + avec CM
- Étude monocentrique à Kampala, Ouganda
- Août 2013 - Octobre 2014
- Critère de jugement : mortalité à J14

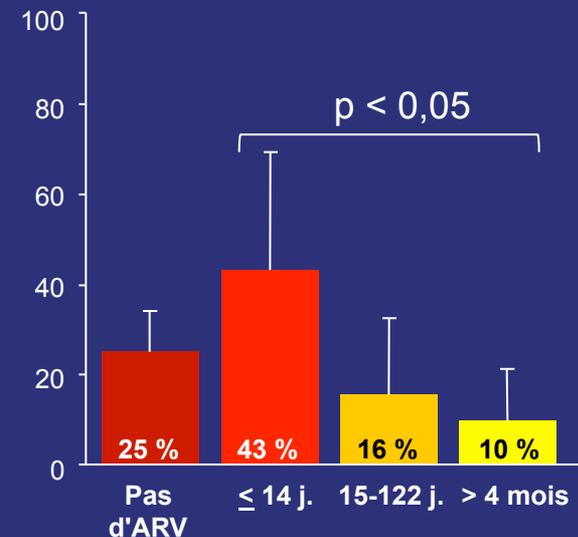
# Cryptococcose méningée démasquée par ARV en Ouganda : fréquent et grave (2)

- Les patients ayant débuté les ARV moins de 14 jours avant le diagnostic de cryptococcose méningée avaient une mortalité à J14 plus élevée que ceux exposés aux ARV depuis plus longtemps

## Caractéristiques des patients selon ARV et durée

	Sous ARV	Sans ARV	ARV < 4 mois	ARV > 4 mois	p
CD4/mm <sup>3</sup>	32	12	-	-	< 0,01
log <sub>10</sub> CFU Cryptocoque LCR	4,0	4,8	3,7	4,6	< 0,001 < 0,04
Glasgow < 15	-	-	42 %	17 %	0,03
Mortalité à J14	25 %	19 %	27 %	10 %	NS

## Mortalité à J14

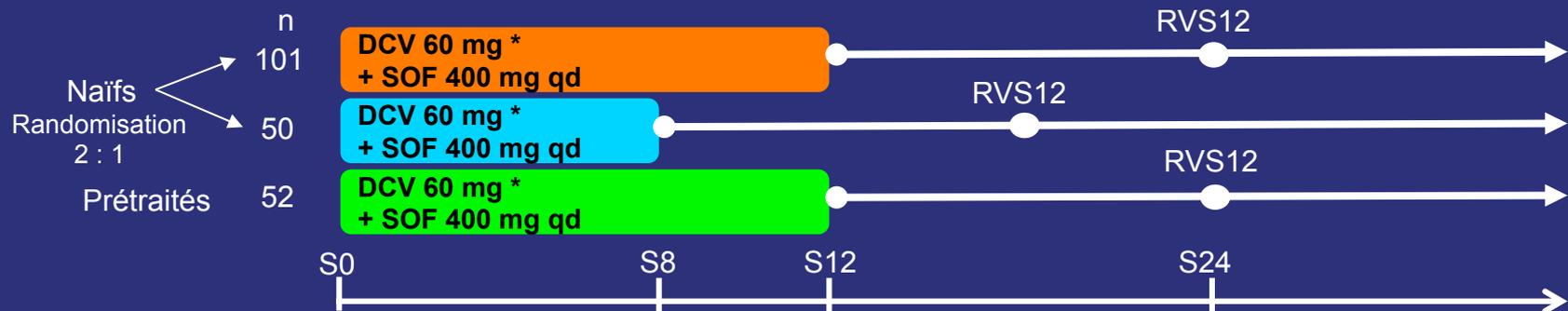




# HÉPATITES C

# Essai ALLY-2 : sofosbuvir + daclatasvir qd pour 8 ou 12 semaines chez des patients co-infectés VIH/VHC G1 à 4 (1)

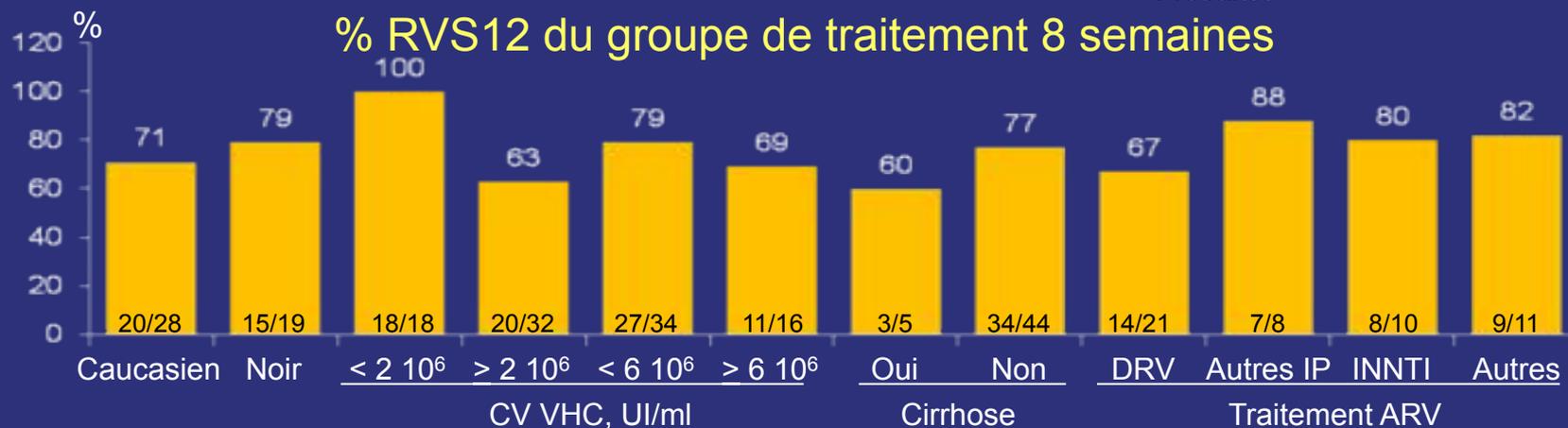
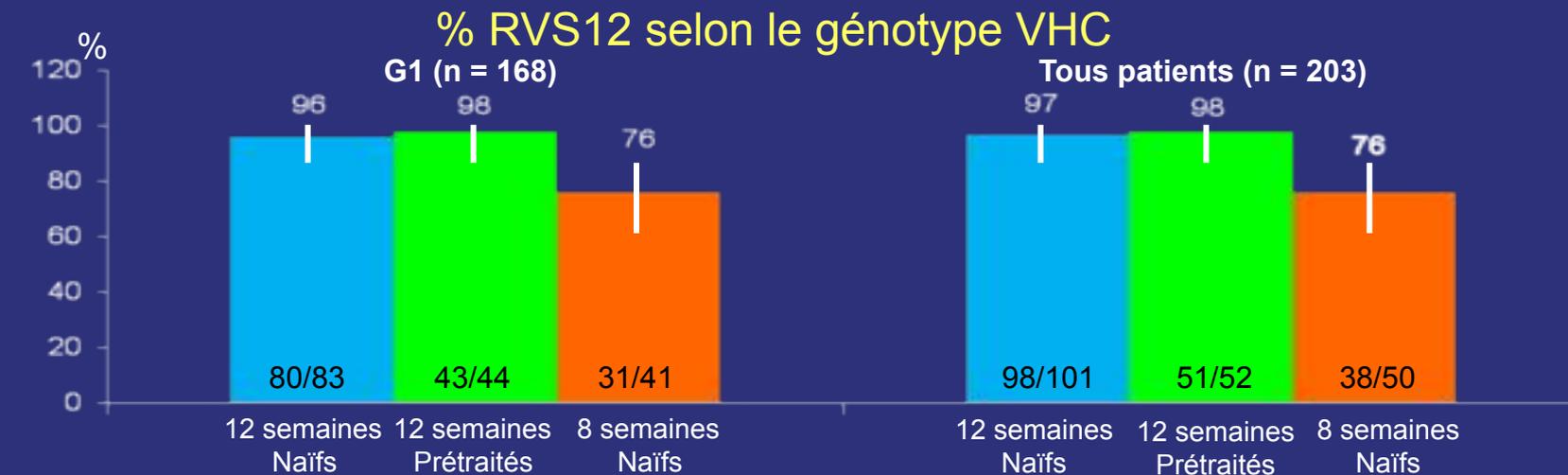
- **Objectif** : réduire la durée de traitement en combinant des anti-VHC oraux d'activité pangénotypique,
  - Sofosbuvir (SOF, inhibiteur nucléotidique NS5B) 400 mg qd p.o.
  - Daclatasvir (DCV, inhibiteur NS5A) 30, 60 ou 90 mg qd p.o. selon interactions avec les ARV
- 203 patients co-infectés VIH-VHC génotypes 1-4



\* Réduction de la dose de DCV à 30 mg qd avec IP/r ; DCV 90mg qd avec INNTI (sauf RPV : 60 mg)

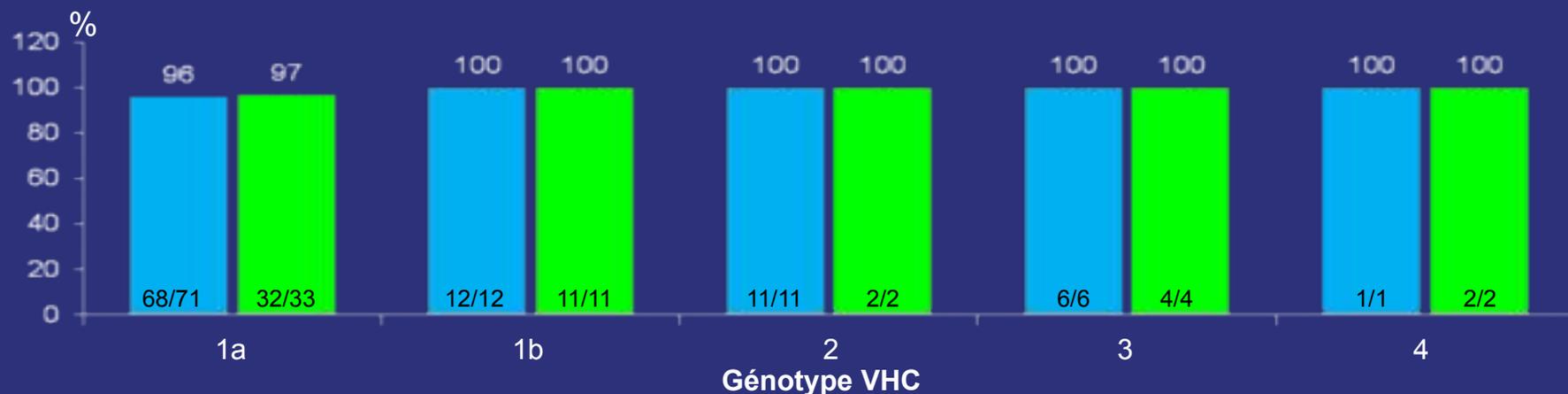
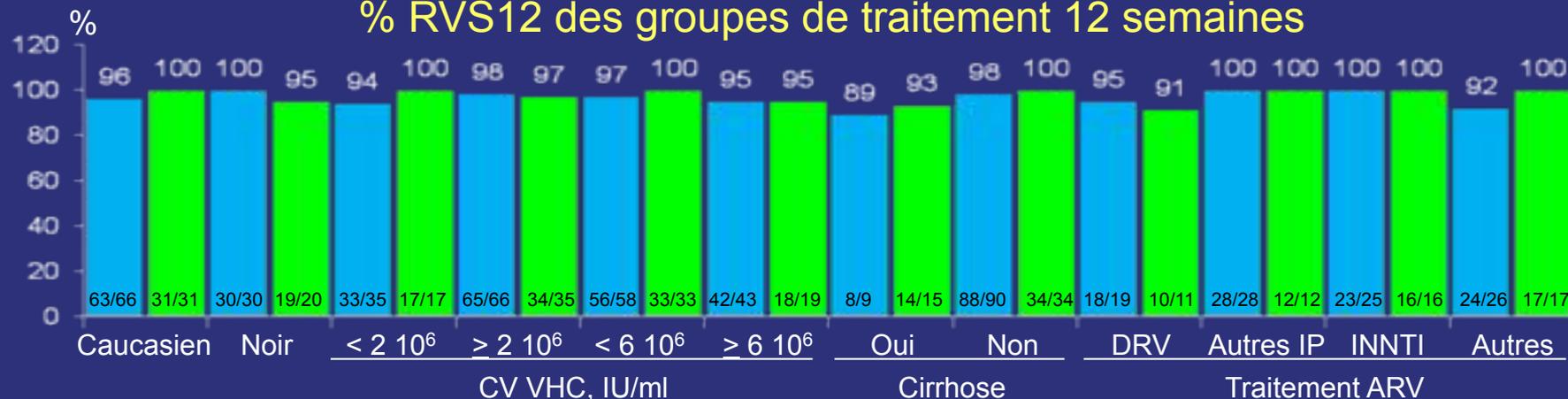
- Infection VIH-1
  - Si ARV (199/203 patients = 98 %) : CV < 50 c/ml et CD4  $\geq$  100/mm<sup>3</sup>
  - Si pas d'ARV : CD4  $\geq$  350/mm<sup>3</sup>
  - Tous ARV admis sauf association IP/r + INNTI (en dehors de RPV)

# Essai ALLY-2 : sofosbuvir + daclatasvir qd pour 8 ou 12 semaines chez des patients co-infectés VIH/VHC G1-4



# Essai ALLY-2 : sofosbuvir + daclatasvir qd pour 8 ou 12 semaines chez des patients co-infectés VIH/VHC G1-4

## % RVS12 des groupes de traitement 12 semaines



■ Naïfs ■ Prétraités

## Essai ALLY-2 : sofosbuvir + daclatasvir qd pour 8 ou 12 semaines chez des patients co-infectés VIH/VHC G1-4 (5)

### Conclusion

- Au total, 97 % de RVS12 après 12 semaines de traitement par DCV + SOF chez des patients co-infectés VIH/VHC
  - Et 100 % pour les génotypes 1b, 2, 3 et 4 (mais peu de patients) !
- 76 % de RVS12 après 8 semaines de traitement
  - Mais 100% succès si la CV est basse
- Bonne tolérance de DCV + SOF

# Essai ION-4 : sofosbuvir/ledipasvir chez les co-infectés VIH/VHC génotypes 1 et 4 (1)

- Phase 3, ouverte, multicentrique (Etats-Unis, Canada, Nouvelle-Zélande)

n = 335

•Naïfs : 45 %

•Prétraités VHC : 55 %

**SOF 400 mg/LDV 90 mg qd**

S0

S12

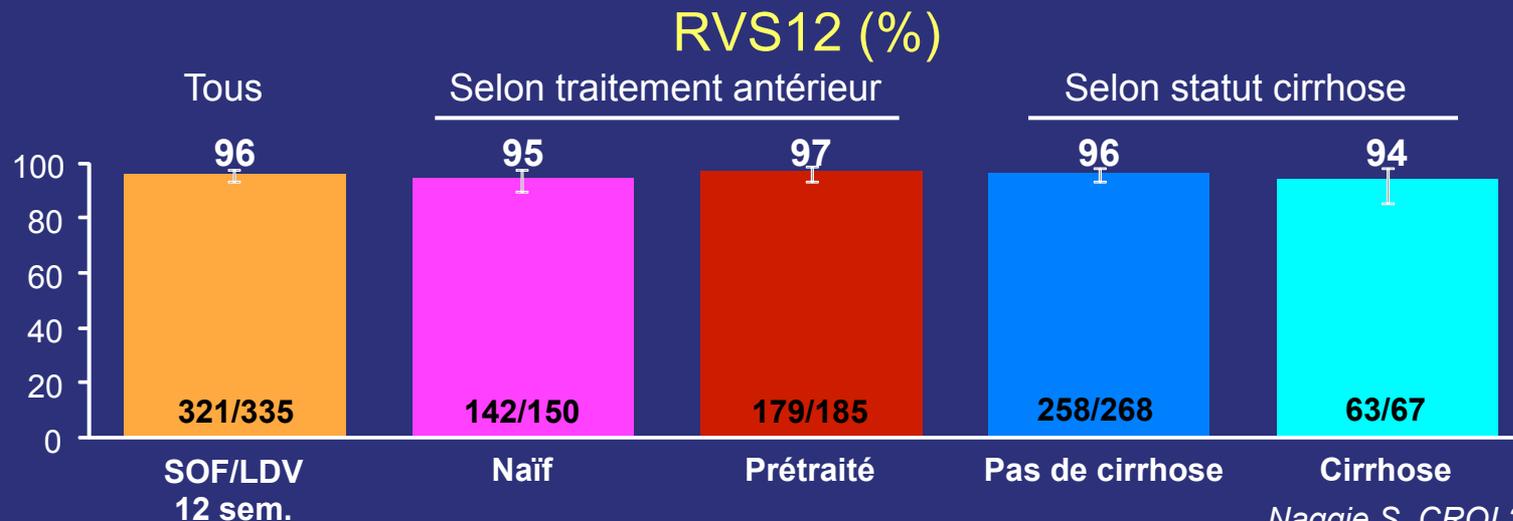
RVS12

S24

- Hommes : 82 % ; noirs : 34 %
- Génotype 1 (n = 327 ; 98 %) ou 4 (n = 8 ; 2 %)
- 20 % (n = 67) avec cirrhose compensée
- Plaquettes  $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ , Hb  $\geq 10$  g/dl, Cl Cr  $\geq 60$  ml/min
- CV VIH-1  $< 50$  c/ml, CD4  $> 100/\text{mm}^3$  (médiane :  $628/\text{mm}^3$ )
- Traitement ARV : TDF/FTC + EFV 48 %  
TDF/FTC + RAL 44 %  
TDF/FTC + RPV 9 %

# Essai ION-4 : sofosbuvir/ledipasvir chez les co-infectés VIH/ VHC génotypes 1 et 4 (2)

- 2 échecs sous traitement (non observance d'après investigateurs)
- 10 rechutes
- 1 perdu de vue
- 1 décès (toxicomanie iv, endocardite, sepsis)
- En analyse multivariée, le taux de RVS12 était significativement moindre chez les sujets noirs (RVS12 = 90 %)
- **Tolérance**
  - Pas d'arrêt pour EI
  - EI les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) : céphalées (25 %), fatigue (21 %), diarrhée (11 %), nausées (10 %)



# Conclusions



# Au cours des 120 minutes de cette présentation...



- Dans le monde...
  - 480 personnes sont mortes du sida
  - 568 personnes se sont contaminées



**IL Y A ENCORE DU BOULOT EN MATIÈRE DE PRÉVENTION !**

# Conclusions



- La fin du SIDA, c'est possible
  - Les traitements le permettent
    - ✦ Car ils stoppent totalement l'évolution de l'infection
    - ✦ Car ils permettent une restauration immunitaire de qualité
  - Mais...
    - ✦ Il faut débiter suffisamment tôt
    - ✦ Donc il faut dépister plus/mieux
- La maîtrise des hépatites C (et B) est à portée de main
  - Mais pour l'hépatite B c'est le cas depuis longtemps et on avance pas



**MERCI !**

Retrouver les comptes-rendus et les diaporamas... [www.corevih-bretagne.fr](http://www.corevih-bretagne.fr)