



# CROI 2012 – Seattle

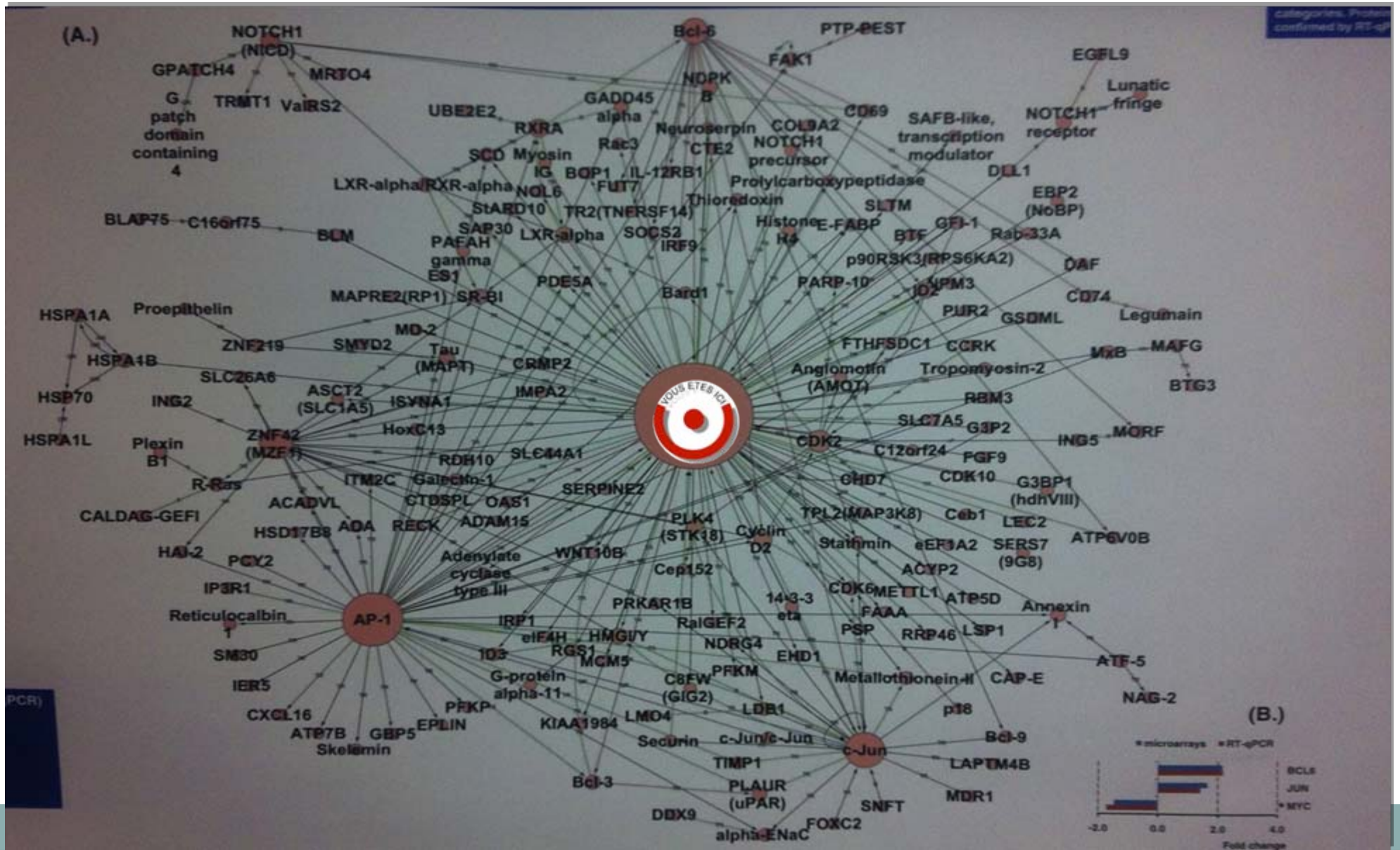


**QUELLES NOUVEAUTÉS, QUELLES TENDANCES ?**

Peut-on avoir confiance ?  
Il y a deux boutons bizarres dans mon ascenseur...



# Sait-on vraiment où l'on va ?



# Epidémiologie et prévention



# Mortalité et CD4 chez les patients sous traitement efficace: Confirmation des données

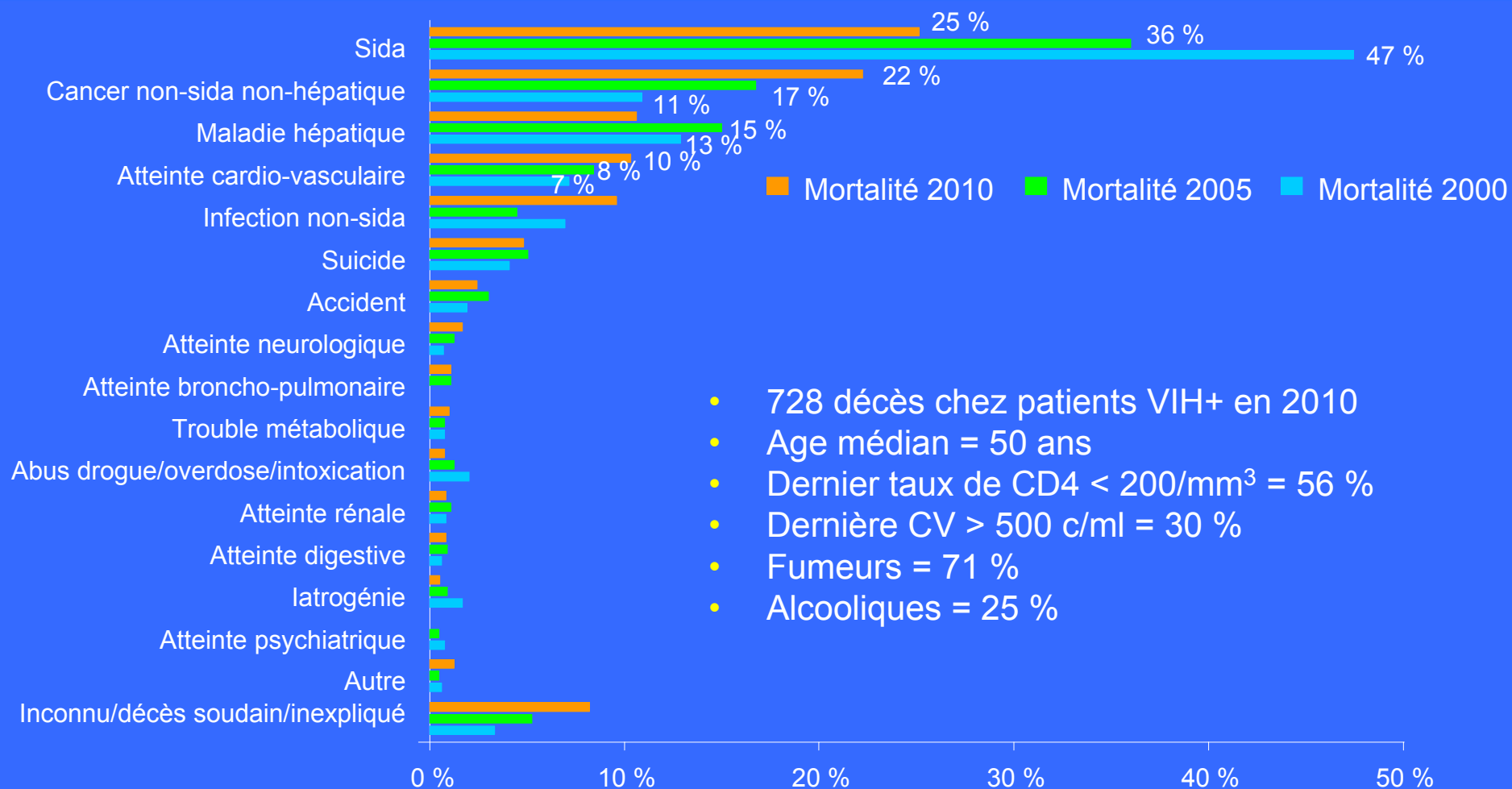


- 3 280 patients non UDIV, âgés de 20 à 70 ans, des études SMART et ESPRIT avec CV < 400 ou < 500 c/ml et CD4  $\geq$  350/mm<sup>3</sup> au cours des 6 derniers mois
- Ratio de mortalité standardisé (RMS) à la population générale, stratifié par pays, âge et sexe
- 62 décès lors du suivi (5,02 pour 1 000 années-patient [IC 95 % : 3,85 - 6,43])

Analyse principale CD4 > 350/mm <sup>3</sup> au cours des 6 derniers mois	Global	Valeur la plus récente de CD4 (/mm <sup>3</sup> )	
		350 - 499	> 500
Suivi années-patient	12 357	3 729 (30 %)	8 628 (70 %)
Décès observés	62	28	34
Décès attendus	50	16	34
RMS (IC 95 %)	1,24 (0,95 - 1,59)	1,77 (1,17 - 2,55)	1,00 (0,69 - 1,40)

Taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> le taux de mortalité est comparable à celui de la population générale  
Taux de CD4 est entre 350 et 450 mm<sup>3</sup>, taux de mortalité plus élevé que pour la population générale

# Enquête Mortalité 2010 (ANRS EN20)



- 728 décès chez patients VIH+ en 2010
- Age médian = 50 ans
- Dernier taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup> = 56 %
- Dernière CV > 500 c/ml = 30 %
- Fumeurs = 71 %
- Alcooliques = 25 %

# Impact populationnel de la circoncision masculine dans le district de Rakai, Ouganda

- La circoncision a un vrai impact à moyen terme dans les populations

## Incidence de l'infection à VIH par période et par groupe

	1999-2003	2004-2011	p
Hommes non-musulmans	1,39	1,00	0,002
Hommes musulmans	0,57	0,46	0,58
Femmes non-musulmanes	1,39	1,22	0,19



# Bilan des essais de PrEP, mars 2012

<b>Etude</b> Pays	<b>Population</b>	<b>n</b>	<b>Produit</b> <b>Efficacité</b>
<b>CAPRISA 004</b> Afrique du Sud	Femmes	889	TFV gel vaginal péri-coïtal 39 %
<b>iPrEx</b> Brésil, Equateur, Pérou, Afrique du Sud, Thaïlande, Etats-Unis	HSH	2 499	FTC/TDF p.o. 44 %
<b>TDF2</b> Botswana	Hommes et femmes	1 200	FTC/TDF p.o. 62 %
<b>Partners PrEP</b> Kenya, Ouganda	Couples hétérosexuels	4 758	TDF p.o. 67 % FTC/TDF p.o. 75 %
<b>FEM-PrEP</b> Kenya, Afrique du Sud, Tanzanie	Femmes	1 950	FTC/TDF p.o. Essai arrêté pour futilité
<b>VOICE</b> Afrique du Sud, Ouganda, Zimbabwe	Femmes	5 029	TDF p.o. et TFV gel vaginal bras arrêtés pour futilité FTC/TDF p.o., en cours
<b>Etude Bangkok Tenofovir</b> Thaïlande	UDIV	2 400	TDF p.o. en cours
<b>FACTS001</b> Afrique du Sud	Femmes	2 200	Gel vaginal TFV en cours d'inclusion



# CAPRISA

- Essai CAPRISA 004 : prévention de la transmission sexuelle du VIH par gel vaginal de ténofovir ; efficacité globale en fin d'étude

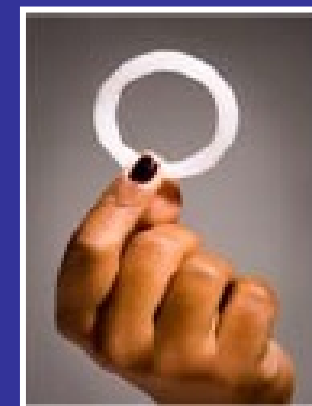
	Ténofovir	Placebo
Infection par le VIH	38	60
Années-femme (n)	681 (445)	661 (444)
Incidence VIH (par 100 années-femme)	5,6	9,1

**Rapport de taux d'incidence : 0,61 = 39% de réduction de risque**

- Très peu de résistance au ténofovir

# Sécurité, tolérance et observance d'un anneau vaginal imprégné de dapivirine pour la PrEP

- Dapivirine = INNTI en développement comme microbicide
- Durée d'action de 4 semaines
- Essai randomisé double aveugle vs placebo
  - 280 femmes VIH- sexuellement actives de 18 à 40 ans
  - 3 anneaux (DPV ou PCB) sur 12 semaines
  - 10 centres en Afrique du Sud, Malawi, Kenya, Tanzanie



## El possiblement ou probablement dus à l'anneau

## Sécurité de l'anneau

	Dapivirine (n = 140) n (%)	Placebo (n = 140) n (%)
Tous EI confondus	30 (21,4)	31 (22,1)
Métrorragies	9 (6,4)	4 (2,9)
Prurit vulvovaginal	5 (3,6)	3 (2,1)
Infection urinaire	3 (2,1)	3 (2,1)
Vaginite bactérienne	3 (2,1)	2 (1,4)
Mycose vulvovaginale	2 (1,4)	3 (2,1)
Candidose vaginale	4 (2,9)	0

	Dapivirine (n = 140) n (%)	Placebo (n = 140) n (%)
EIG	1 (0,7)	4 (2,9)
Séroconversion VIH	0	3 (2,1)
Test de grossesse positif	2 (1,4)	4 (2,9)
Anomalie biologique grade > 2	3 (2,1)	7 (5,0)
pH vaginal anormal	100 (71,4)	99 (70,7)
Flore vaginale anormale	57 (40,7)	62 (44,3)
IST	29 (20,7)	34 (24,3)
Anomalies colposcopiques	23 (16,4)	23 (16,4)

# Rilpivirine à libération prolongée, en intramusculaire

- Trois doses testées
  - Durée d'action longue ++++ ( $T_{1/2} = 50j$ )
  - Inconvénients
    - Technologie (nanosuspension)
    - Conservation eu froid
- Pas d'effets indésirables grave
- Bonne diffusion cervico vaginale et rectale
- Les perspectives futures :
  - exploration dans un contexte de PrEP
  - étude PK-PD et de tolérance après administrations IM répétées

# Traitements



**LES NOUVEAUTÉS**

# Futures simplifications thérapeutiques ?



- Association Elvitegravir/Cobicistat/Ténofovir/Emtricitabine
  - « Quad »
  - Comparaison Atripla
    - ✦ Aussi bonne efficacité ( $\approx 90\%$  CV < seuil)
    - ✦ Tolérance
      - Plus de nausées/vomissement
      - Moins de troubles neurologiques
      - Moins de troubles lipidiques
  - Comparaison Reyataz/norvir
    - ✦ Moins d'hyperbilirubinémie sévère (grade 3-4, 1% vs 58%)
    - ✦ Pas de différences pour nausées/vomissements ou diarrhées

NB : le cobicistat augmente la créatinine, sans insuffisance rénale

# Futures simplifications thérapeutiques



- Prodrogue du ténofovir : GS-730
  - Effet
    - ✦ Concentrations plasmatiques plus faibles
    - ✦ Concentrations intracellulaires plus élevées
  - Avantages
    - ✦ Moins de substance donc plus petit comprimé
    - ✦ Moins de ténofovir plasmatique donc moins de toxicité ?
      - Non encore démontré

# Virologie





# Quelques données « nouvelles »



- Deux cohortes africaines (Ouganda, Kenya)<sup>1,2</sup>
  - Le taux de surinfection est égal au taux d'infection de la cohorte
  - Avec des sous-types identiques ou différents (technique UDS)
- En France <sup>3</sup>
  - Notion de PCR « inférieure au seuil » ou « d'absence de signal »
    - ✦ Cohorte Nadis
    - ✦ Patients ayant une CV indétectable
      - Soit inférieure au seuil
      - Soit absence complète de signal
    - → Moins de blips et d'échecs virologiques dans le suivi des personnes ayant une « absence de signal ».

# Charges virales basses non indétectables



- Chez des patients aux antécédents de résistance virale <sup>1</sup>
  - Charge virale indétectable
  - Si **100 < CV < 500**
    - ✦ Plus de risque d'accumulation de résistances supplémentaires : 30%
- Chez des patients avec **20 < CV < 50** <sup>2</sup>
  - Pas de notion de cumul de résistance

# Stabilité de la transmission de la résistance

- Etude Odyssée 2010/2011 : patients naïfs d'ARV, chroniquement infectés, nouvellement diagnostiqués en France en 2010/2011 (36 centres, n = 661). Comparaison avec les études antérieures
- Prévalence globale de la résistance stable
  - transmission de virus avec des mutations de résistance RT ou PR =9 %
- Inhibiteurs d'intégrase : variable en fonction des algorithmes
  - USA : 0
  - France : 16 !
- Un tropisme X4 était trouvé chez 23,2 %
  - CD4 plus bas chez les patients ayant un tropisme X4

# Grossesses, procréation



# Procréation



- **Présentation d'un protocole de soins anglais**
  - Objectif : diminuer le risque de transmission lié à la procréation
  - Hommes +/- femmes –
  - CV <40 cop/ml
  - Rapports non protégés ciblé sur l'ovulation
  - **Prise de ténofovir/emtricitabine avant et après la période de rapport ciblés**
- **Grossesses répétées au royaume uni**
  - 2/5 femmes ont une indication immunologique de traitement à la 2<sup>nde</sup>
  - RR x 5 d'avoir une CV détectable à l'accouchement en l'absence de traitement au début de la 2<sup>nde</sup>
  - 5% ont des signes de sida lors de la seconde grossesse

# Darunavir et grossesses

- Trois études, conclusions communes
  - bonne efficacité virologique et bonne tolérance de DRV/r en combinaison à d'autres ARV au cours de la grossesse
  - tous les nouveau-nés testés étaient non infectés par le VIH
  - ↘ de l'exposition plasmatique totale du DRV de 20 à 25 % entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre et de 28 à 36 % entre le 2<sup>ème</sup> trimestre et le post-partum
- Conclusions spécifiques :
  - *Colbers* : une CV plasmatique à 28 711 c/ml à l'accouchement chez une patiente inobservante
  - *Courbon* : chez des patientes majoritairement prétraitées (27/33), DRV/r 600/100 mg bid est à l'origine de C<sub>12h</sub> efficaces et de CV à l'accouchement plus souvent < 50 c/ml que DRV/r 800/100 mg qd

# Facteurs associés au non-contrôle de la CV VIH à l'accouchement dans l'étude IMPAACT P1025

- Population étudiée (n = 1 070)
  - femmes devant accoucher entre 10/2002 et 12/2010
  - CV mesurée dans les 2 semaines précédant l'accouchement
  - premier traitement ARV commencé pendant la grossesse
  - date d'accouchement connue
- A l'accouchement 18 % des femmes ont une CV > 400 c/ml

## Facteurs associés à CV > 400 c/ml à l'accouchement

	OR ajusté (IC 95 %)	p
Afro-américaine (vs autres)	2,45 (1,67 - 3,59)	< 0,001
Etudes secondaires non achevées	1,63 (1,12 - 2,38)	0,001
Multiparité	2,15 (1,42 - 3,24)	< 0,001
CV pré-ARV > 4 log <sub>10</sub> c/ml	3,80 (1,72 - 8,40)	0,002
CD4 pré-ARV < 200/mm <sup>3</sup>	2,12 (1,23 - 3,66)	0,04
Traitement ARV avec IP sans ritonavir	1,55 (1,04 - 2,31)	0,015
Traitement ARV débuté au 3 <sup>ème</sup> trimestre (vs 1 <sup>er</sup> )	2,92 (1,61 - 5,31)	0,001
Sida	2,41 (1,37 - 4,24)	0,009
Interruption traitement > 1 jour vs pas d'interruption	3,16 (1,75 - 5,71)	< 0,001



# Mortalité des enfants non infectés par le VIH nés de mère VIH+ dans la cohorte périnatale française (ANRS CO1/11)

- Population étudiée : 11 358 enfants
  - non infectés par le VIH
  - nés vivants après 22 SA entre 1997 et 2010
  - de mère VIH+ incluse dans un site métropolitain de l'EPF
- Taux de mortalité infantile (TMI) = n décès avant 1 an/1 000 naissances

	TMI population générale France	Toutes naissances		
		n	TMI brut	IC 95 %
1997-1999	4,5	1 850	9,0	5,5 - 14,6
2000-2004	4,1	4 580	7,7	5,5 - 10,8
2005-2009	3,6	4 928	5,2	3,5 - 7,8
1997-2009	4,0	11 358	6,9	5,5 - 8,6

- TMI = 7,9/1 000 pour les prématurés modérés (32 - 36 SA)
- TMI = 121/1 000 pour les grands prématurés (< 32 SA)

# Neurologie



# Cohorte Charter<sup>1,2</sup>



- Peu de nouveautés...
  - Dégradation cognitive est corrélée
    - ✦ Absence de traitement\*
    - ✦ CD4 bas\*
    - ✦ CV élevée
    - ✦ UDIV
    - ✦ Autre comorbidité neurologique\*

# LCR



- Les patients ayant une CV indétectable dans le LCR n'ont pas de meilleurs tests neurocognitifs
- CV détectable dans le LCR corrélé à
  - CV plasmatique
  - Bas niveau de CD4
  - Marqueurs inflammatoires du LCR élevés
- La concentration des ARV dans le LCR augmente avec l'âge
- Pas de relation linéaire entre concentration dans le LCR et troubles neurocognitifs

# Complications métaboliques



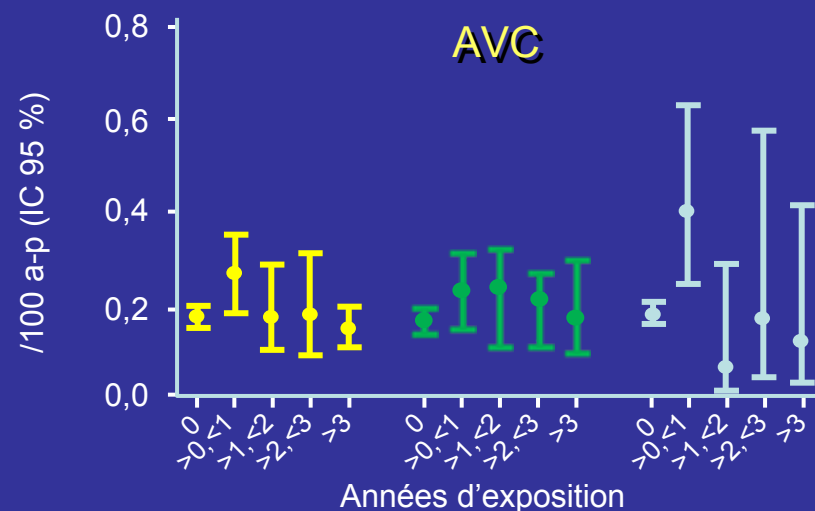
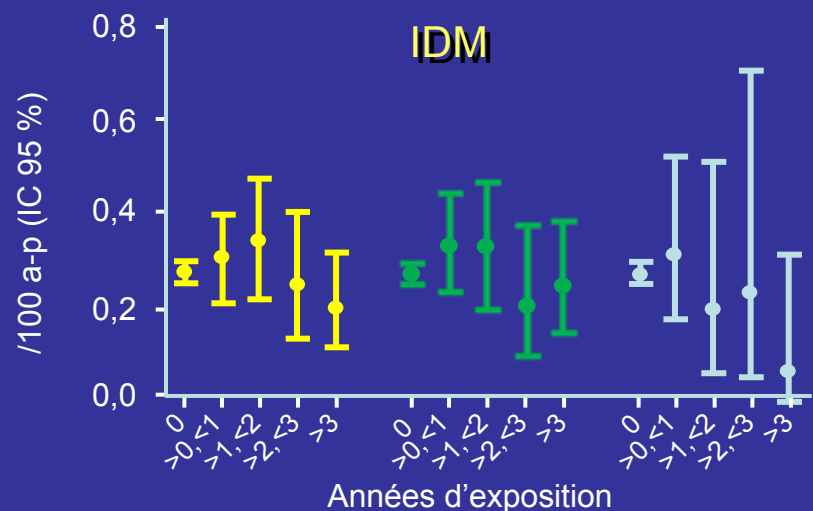
# Statine et réduction du risque d'événements non sida dans la cohorte ACTG ALLRT (1)

- 3 601 patients ayant initié des ARV dans un essai ACTG et n'étant pas sous statine à l'entrée dans l'essai
- 481 patients ont initié une statine en cours d'essai
- Hazard ratio ajusté (statine vs pas de statine) :
  - tous événements : réduction du risque de 18% (quelle significativité ???)
  - cancers : Diminution du risque de 57% ????
- Toute la difficulté d'une étude de cohorte
  - Facteurs de confusion et biais...

# Risque cardiovasculaire et exposition à atazanavir dans l'étude D:A:D

- Recherche d'une relation entre exposition à ATV et risque d'événement cardiovasculaire (ECV) défini par la survenue d'un infarctus du myocarde (IDM) ou d'un AVC
- Période d'étude : de l'inclusion dans D:A:D jusqu'au premier des événements suivants : IDM ou AVC, décès, 6 mois après la dernière consultation, 1 février 2011

Incidence (100 années-patient, IC 95 %) en fonction de l'exposition à ATV



ATV avec ou sans RTV  
37 005 a-p

ATV/r  
31 232 a-p

ATV sans RTV  
9 611 a-p

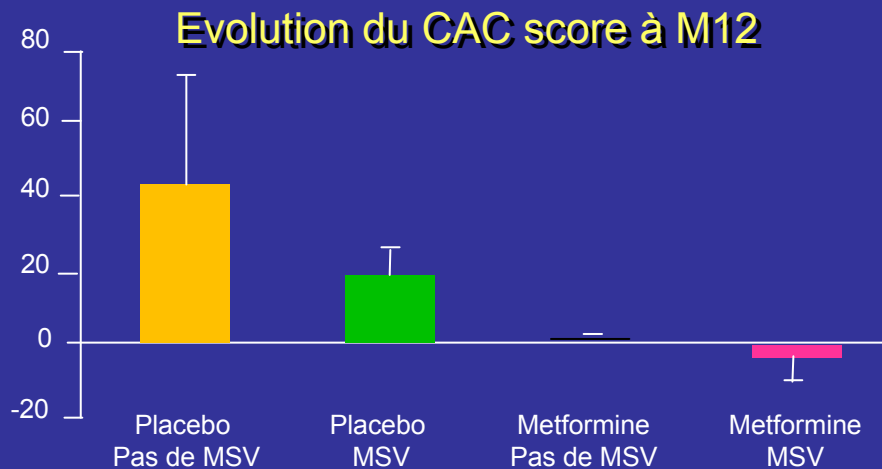
ATV avec ou sans RTV  
37 005 a-p

ATV/r  
31 232 a-p

ATV sans RTV  
9 611 a-p

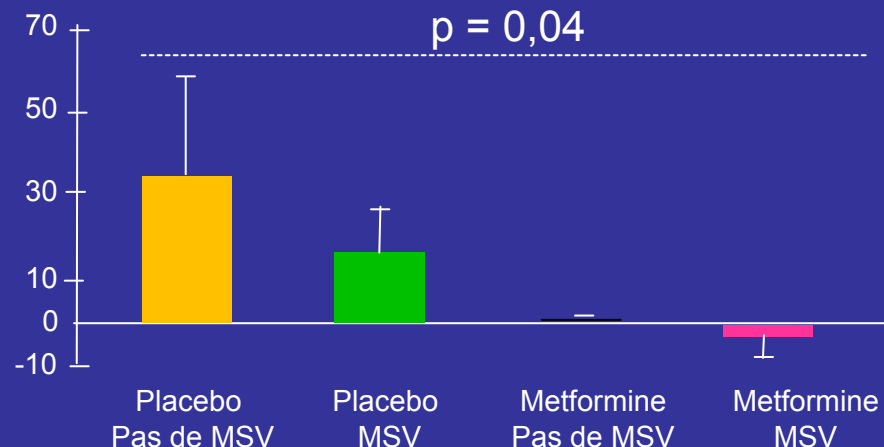


# ETUDE EN DOUBLE INSSU DE L'EFFET DE LA METFORMINE DANS LE SYNDROME METABOLIQUE : blocage de la progression du score de calcification coronaire

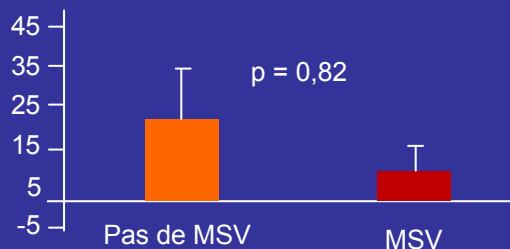
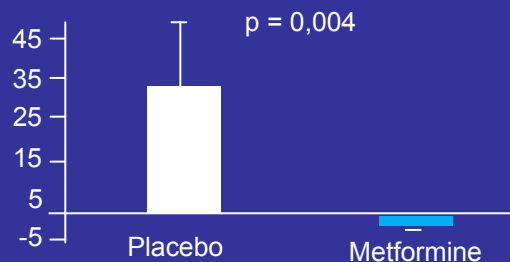


MSV : modification du style de vie

### Evolution du volume des plaques calcifiées (mm<sup>3</sup>) à M12



### Evolution du CAC score à M12



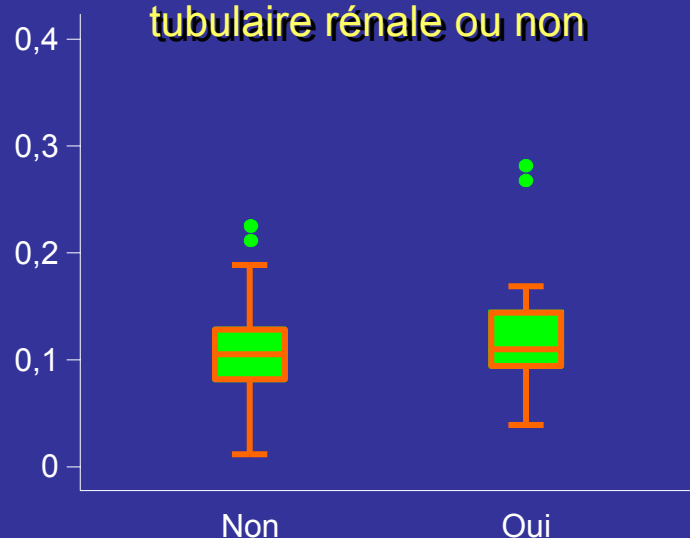
- Par ailleurs, la metformine améliore significativement :
  - HOMA-IR
  - HDL-c, CRPus
  - capacités physiques

# Relation entre concentrations plasmatiques de TFV et dysfonction tubulaire rénale (2)

161 patients VIH+

Dysfonction tubulaire rénale	Non (n = 144)	Oui (n = 17)	p
Concentration plasmatique de TFV (mg/l)	0,108 ± 0,043	0,143 ± 0,079	0,04

$C_{12h}$  plasmatiques (mg/l) de TFV selon la présence d'une dysfonction tubulaire rénale ou non



- la dysfonction tubulaire rénale est associée à des  $C_{12h}$  de TFV plus élevées
- une exposition plasmatique prolongée est associée à une toxicité cumulative

# Cancers et Infections opportunistes



# Essai randomisé comparant Imiquimod, 5-FU topique et électrocoagulation dans les néoplasies intraépithéliales anales (NIA) chez des HSH VIH+ (2)

## Efficacité

### Toutes lésions globalement

Evaluation 4 semaines après traitement	Réponse ITT (IC 95 %)	
	Complète	Partielle
Imiquimod	26 % (16 - 39)	13 % (6 - 25)
5-FU	17 % (8 - 30)	13 % (5 - 25)
Electrocoagulation	41 % (28 - 56)	7 % (2 - 18)
p	0,027	

### Taux de réponse complète sur les lésions périanales

Imiquimod (n = 11)	91 % (IC 95 % : 60 - >99)
5-FU (n = 7)	57 % (IC 95 % : 25 - 84)
Electrocoagulation (n = 7)	43 % (IC 95 % : 16 - 75)

## Tolérance

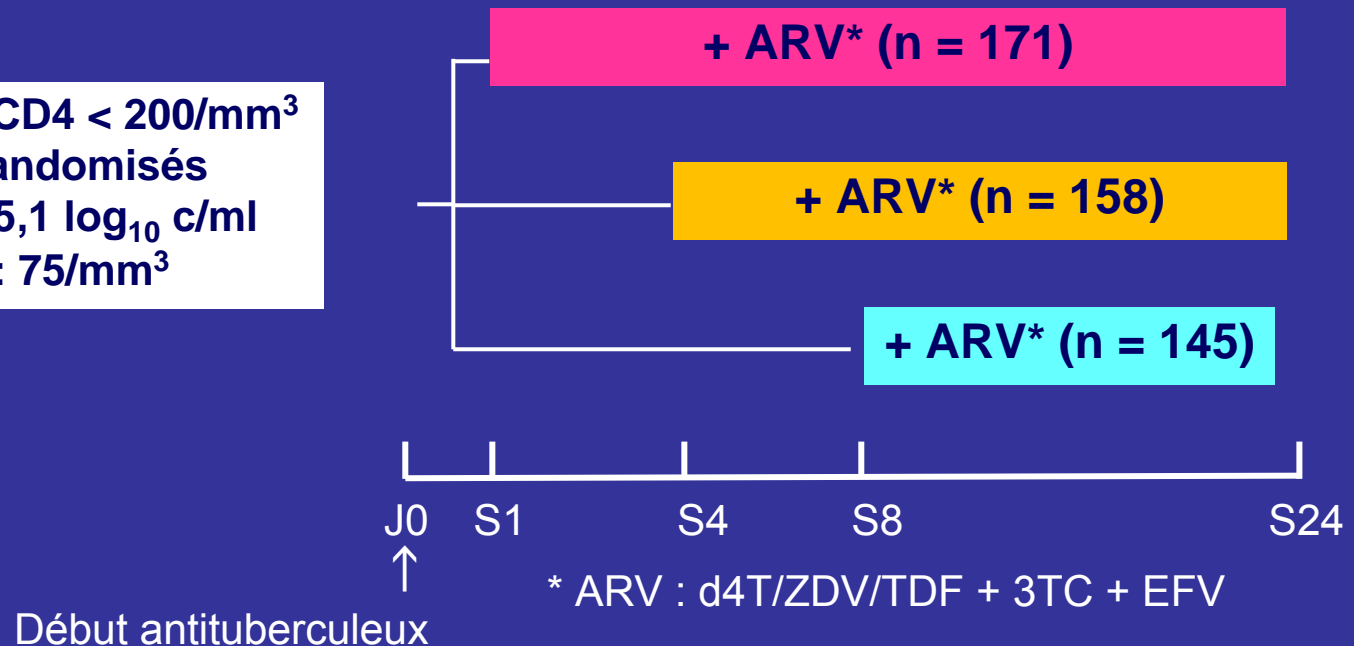
Imiquimod *	
Douleurs	70 %
Saignements	30 %
Sd grippal	13 %
Fatigue	13 %
5-FU *	
Douleurs	67 %
Saignements	40 %
Sd grippal	26 %
Fatigue	15 %
Electrocoagulation **	
Douleurs	60 %
Saignements	69 %

\* : pendant toute la durée du traitement

\*\* : quelques jours après chaque séance

# Délai d'introduction des ARV après les antituberculeux Essai comparant 3 délais (1, 4 et 8 semaines) (1)

600 screenés CD4 < 200/mm<sup>3</sup>  
474 patients randomisés  
CV médiane : 5,1 log<sub>10</sub> c/ml  
CD4 médiane : 75/mm<sup>3</sup>



- Comparaison à S24 :
  - mortalité toutes causes (critère principal)
  - hépatotoxicité ayant conduit à l'interruption des antituberculeux
  - IRIS
  - négativation examen direct
  - réponse virologique et immunologique

# Délai d'introduction des ARV après les antituberculeux

## Essai comparant 3 délais (1, 4 et 8 semaines)

### Mortalité toutes causes sur 24 semaines

	Bras S1	Bras S4	Bras S8	p
Nombre de décès	24	16	13	NS
Taux/1 000 semaines-personne	7,6	5,1	4,4	
Taux si CD4 $\leq$ 50/mm <sup>3</sup>	8,6	8,9	9,3	
Taux si CD4 $>$ 50/mm <sup>3</sup>	7,0	3,5	2,5	

- Pas de différence entre les bras pour la survenue d'une hépatotoxicité nécessitant l'arrêt des antituberculeux
- Incidence nettement majorée des IRIS dans le bras S1 (p = 0,001)
- Pas de différence sur les taux de négativation des crachats
- Pas de différence sur les réponses virologiques et immunologiques

## Tuberculose, délai de traitement ARV et IRIS

	<b>STRIDE (A5221) <sup>1</sup></b>	<b>CAMELIA <sup>2</sup></b>	<b>SAPIT <sup>3</sup></b>
n	806	660	429
Sites	Afrique, Asie, Amérique N et S	Cambodge	Afrique du Sud
Début ARV	2 semaines vs 8 - 12 semaines	2 semaines vs 8 semaines	Premières 4 semaines vs 8 - 12 semaines
CD4/mm <sup>3</sup> (IQR)	77 (33 – 145)	25 (11 – 56)	150 (77 – 254)
IRIS	7,6 %	25 %	14,2 %
ARV précoces vs ARV différés	10,4 % vs 4,7 % (p = 0,014)	33,1 % vs 13,7 % (p < 0,05)	20,1 % vs 8,4 % (p < 0,001)
IRIS sévères ARV précoces vs ARV différés	3,2 % (13/405) vs 1,5 % (6/401) Aucun décès lié à IRIS	7 décès	7 % (15/214) vs 1,9 % (4/215) 2 décès

# Hépatites et VIH





# Traitement par ténofovir chez des patients co-infectés VIH-VHB

- Suivi médian de 57 mois

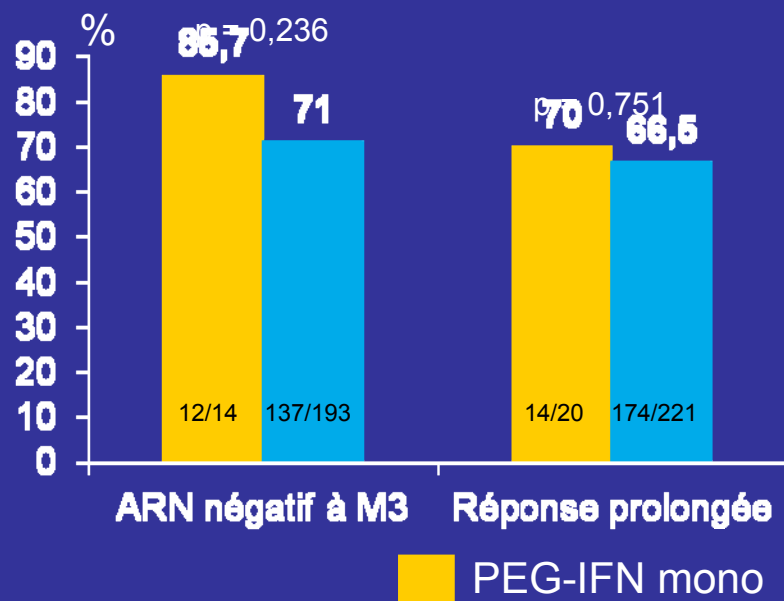
Evolution sous ténofovir (+ autres ARVs)	Ag HBe+ (n = 66)	Ag HBe- (n = 38)
Diminution Ag HBs à 2 ans	2,2 log <sub>10</sub> UI/ml	0,6 log <sub>10</sub> UI/ml
Perte Ag HBe à 6 ans	47 %	-
Séroconversion Ag HBe à 6 ans	22 %	-
Clairance Ag HBs	n = 5*	n = 3

\* Survient 4 fois/5 au cours de la 1<sup>ère</sup> année de TDF ; facteur prédictif = baisse de Ag HBs  $\geq$  2 log<sub>10</sub> UI/ml au cours des premiers mois de traitement

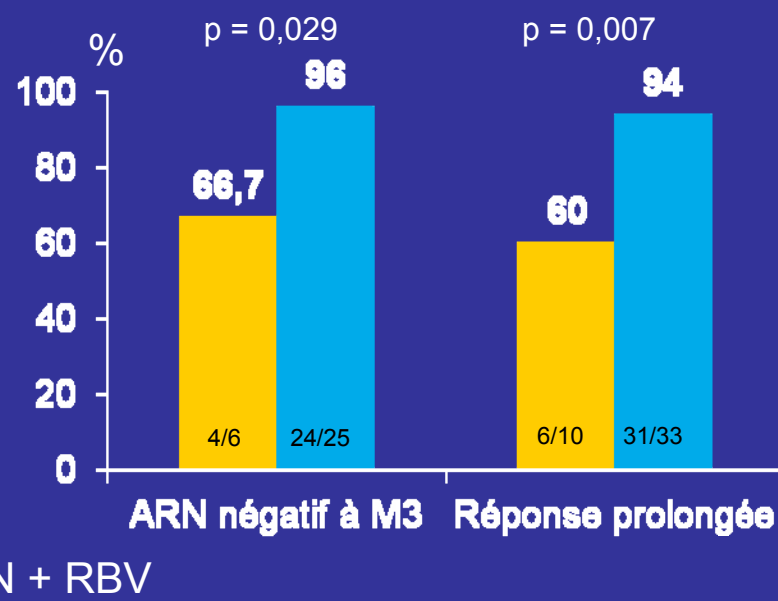
# Hépatite C aiguë chez les patients VIH : réponse virologique soutenue

- 284 patients VIH+ avec hépatite C aiguë traitée par PEG-IFN avec (n = 254) ou sans ribavirine (n = 30)
- 4 pays européens 2002-2010
- Etude non randomisée, durée traitement variable (24 - 48 semaines)

## Génotypes 1 et 4

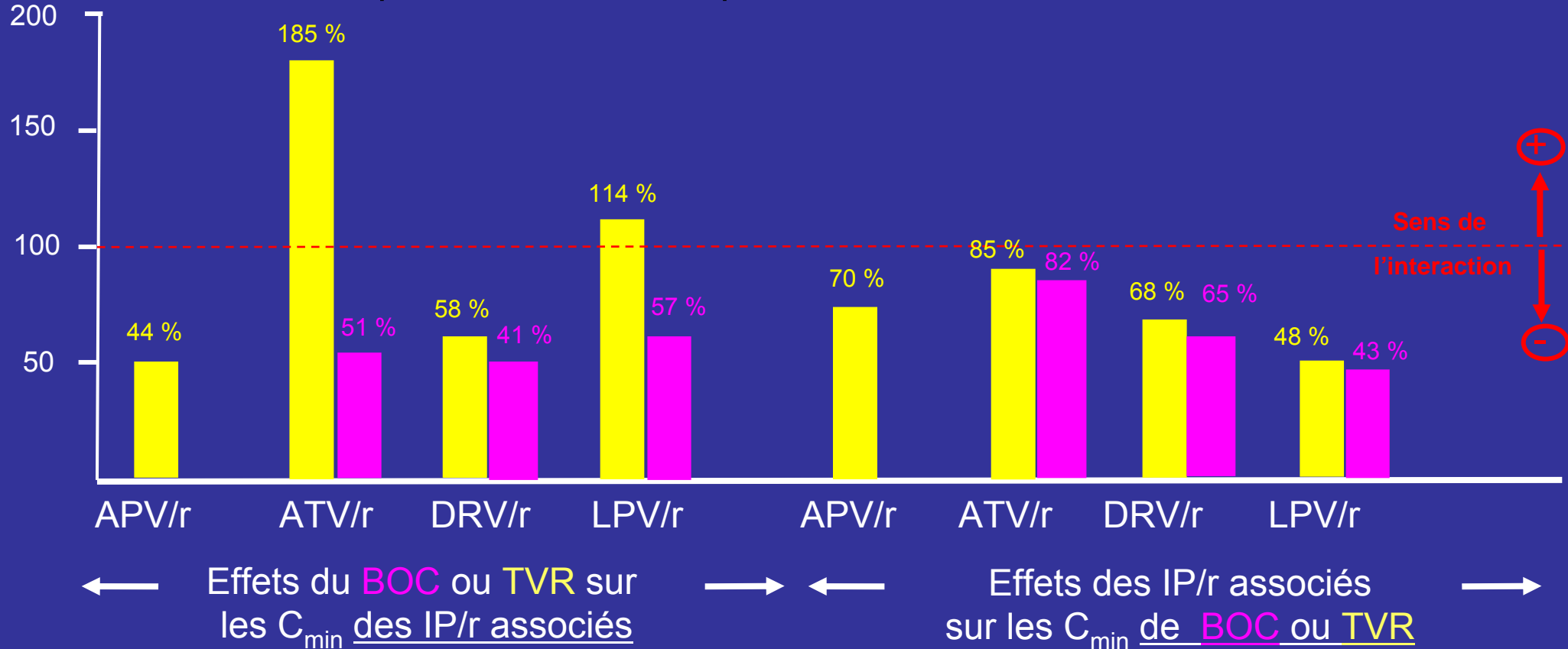


## Génotypes 2 et 3



# Le casse tête des interactions entre inhibiteurs de protéase du VHC et du VIH...

BOC = boceprevir - TVR = télaprévir



A titre indicatif, TVR majore de 85 % les  $C_{min}$  d'ATV  
alors que DRV/r baisse de 35 % les  $C_{min}$  de BOC et de 32 % les  $C_{min}$  de TVR

# A table !

