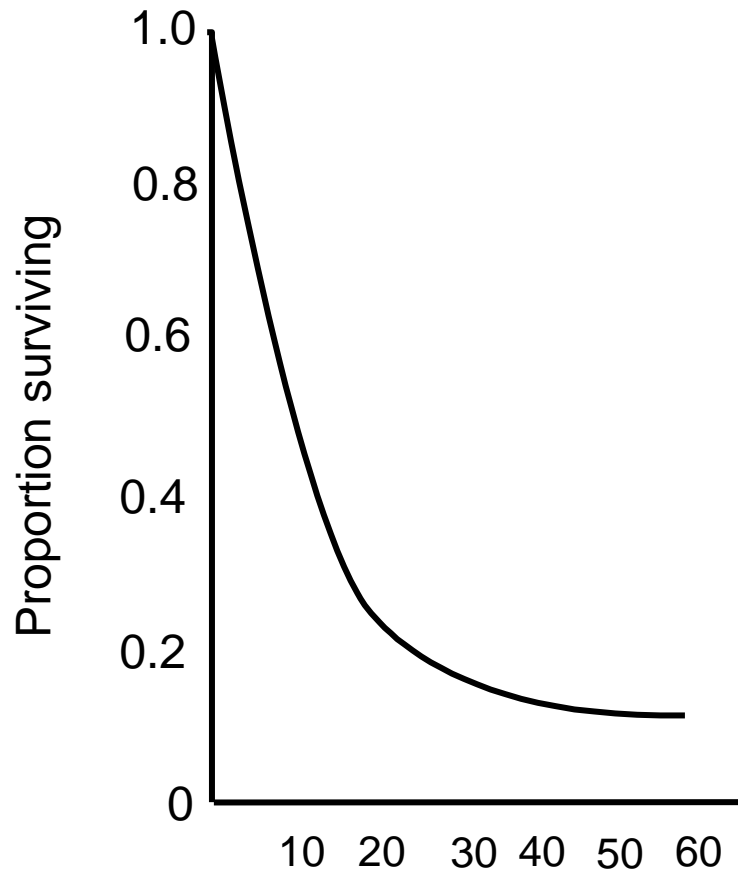


Les antirétroviraux

P.Leclercq
CHU Grenoble

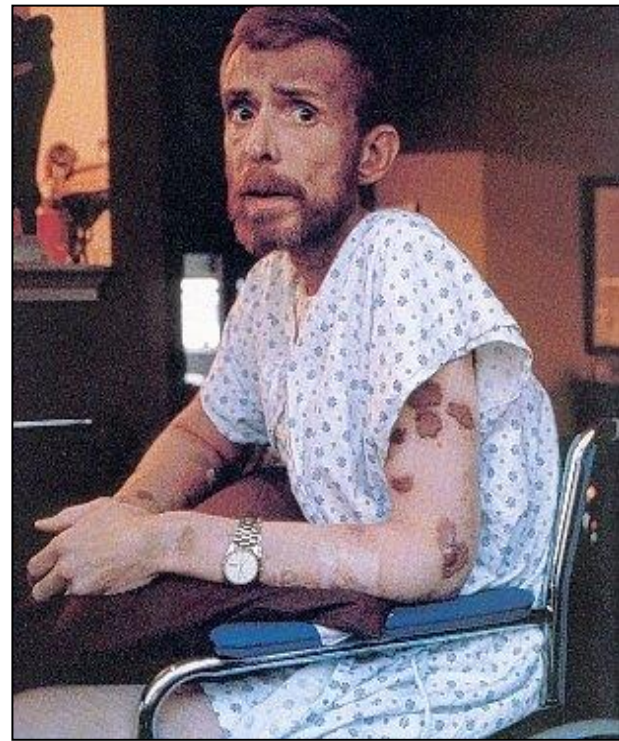
DU de thérapeutiques anti-infectieuses
Université Grenoble Alpes
15 mars 2024

Survive 1981-1987



Months after OI diagnosis

IO = infection opportuniste



Le traitement antirétroviral

Qu'est-ce qui a changé ?

- 1986 : AZT
- 1996 : les « tri-thérapies »
- 2007: les anti-intégrases
- Actuellement : les nouveaux concepts

Statistiques globales 2018

- **37,9 millions [32,7-44,0] PVVIH dans le monde**
- **23,3 millions [20,5-24,3] ont accès au traitement ARV**
versus < 1 M en 2000)
- **1,7 millions [1,4-2,3] nouvellement infectés**
 - 160 000 en Europe mais 80% Europe de l'Est
 - < 200 000 chez enfant
- **770 000 [570000-1,1 million] sont décédés du SIDA**
 - soit diminution de moitié

74,9 millions de personnes ont été infectées par le VIH depuis le début de l'épidémie.

32 millions en sont morts!!!

Activité de dépistage de l'infection par le VIH



Laboratoires de biologie : 5,6 millions de sérologies VIH réalisées, dont 300 000 dans cadre anonyme (CeGIDD)

TROD « dépistage communautaire » : 55 770 (56 300 en 2016)

Autotests VIH vendus en pharmacie : 73 000 (74 650 en 2016)

160 000 séropositifs dont 15 à 20 000 s'ignorent

Les TROD (test rapide d'orientation diagnostique) : politique de dépistage pour essayer d'élargir l'offre de dépistage (hors système de soins)

Sur sang (ou salive), réponse en quelques minutes (+, - ou douteux)

Autotests disponible en pharmacie (et sur internet...)

Toujours contrôler les positifs et les douteux par une sérologie 1 défaut : non performants pendant la primo-infection

Découvertes de séropositivité VIH en France

Estimées à 6 003 en 2016,

Données brutes janvier 2017-septembre 2018

Sexe : 67% d'hommes

Age de découverte : < 25 ans : 14 %, > 50 ans : 22 %

Groupes les plus touchés : HSH: 45 %, hétérosexuels nés à l'étranger (dont les $\frac{3}{4}$ nés en Afrique subsaharienne) : 38 %

Stades précoce à la découverte (primo ou CD4>500) : 37 %

Stade avancé à la découverte (stable depuis 2013) : 28 %

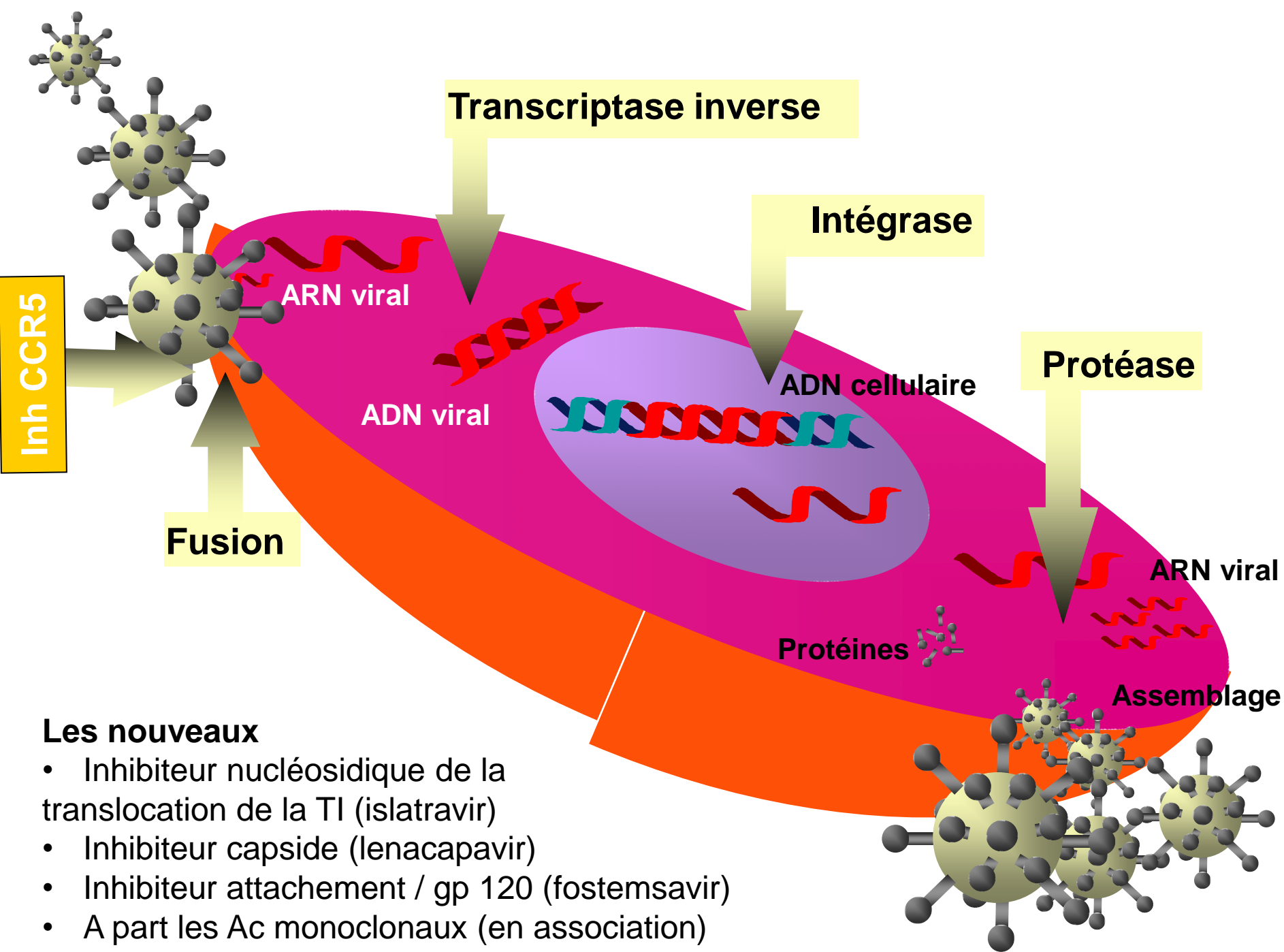
Hommes hétérosexuels nés à l'étranger (42 %), nés en France (35 %)
Femmes nées à l'étranger (31 %), nées en France (18 %) ; HSH (18 %)

Proportion de découvertes sans dépistage dans les antécédents déclarés :

Globalement : 49 % ; HSH : 22 % ; hétérosexuels nés à l'étranger : 62 %

Nouveaux diagnostics VIH en France

- Etude Dat'AIDS, 22 centres, période 2013-2018
- Diagnostic VIH = 1^{ère} sérologie positive
- Parmi 68 376 patients VIH, 9 543 avec diagnostic VIH au cours de la période
 - 4 253 nés en France (90 % hommes, 71 % HSH)
 - 4 737 nés hors de France (39 % ♀ hétéro, 23 % ♂ hétéro, 22 % HSH)
 - Diminution de 38,1 % des nouveaux diagnostics entre 2013 et 2018
 - 43,6 % pour les personnes nées en France
 - 46,7 % pour HSH
 - 43,5 % pour les ♀ hétérosexuelles
 - 33,3 % pour les ♂ hétérosexuels
 - 23,8 % pour les personnes nées hors de France
 - Diminution importante des nouveaux diagnostics chez les HSH nés en France ayant des CD4 > 350/mm³ au diagnostic VIH : - 45,6 %



Les nouveaux

- Inhibiteur nucléosidique de la translocation de la TI (islatravir)
- Inhibiteur capsid (lenacapavir)
- Inhibiteur attachement / gp 120 (fostemsavir)
- A part les Ac monoclonaux (en association)

ARV disponibles

Inhibiteurs de la transcriptase inverse

- Analogues nucléosidiques AZT, 3TC, (*ddl*, *d4T*), abacavir, FTC
Analogue Nucléotidique : Ténofovir, ténofovir alafénamide (TAF)
- Analogues non nucléosidiques
Névirapine, efavirenz, etravirine, rilpivirine, doravirine

Inhibiteurs de la protéase

(*Ritonavir* + *indinavir*), (*saquinavir*), (*nelfinavir*), (*lopinavir*), (*amprénavir*),
atazanavir, darunavir

Inhibiteurs de fusion : *Fuzéon*

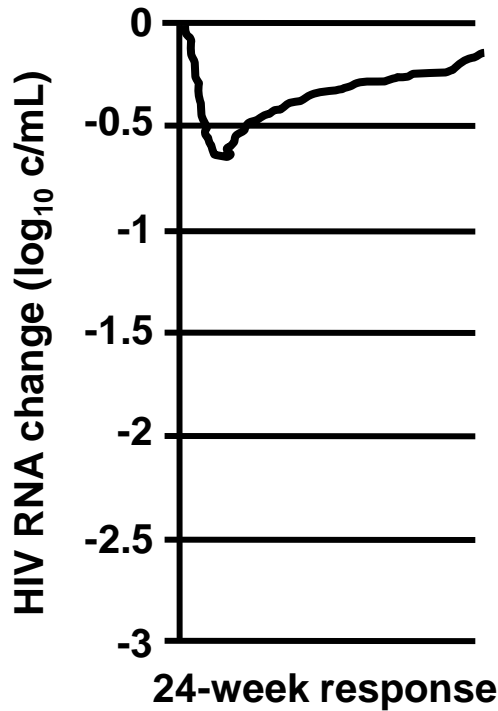
Anti-intégrase :

raltégravir, dolutégravir, elvitégravir, bictégravir, cabotégravir

anti-CCR5 : maraviroc

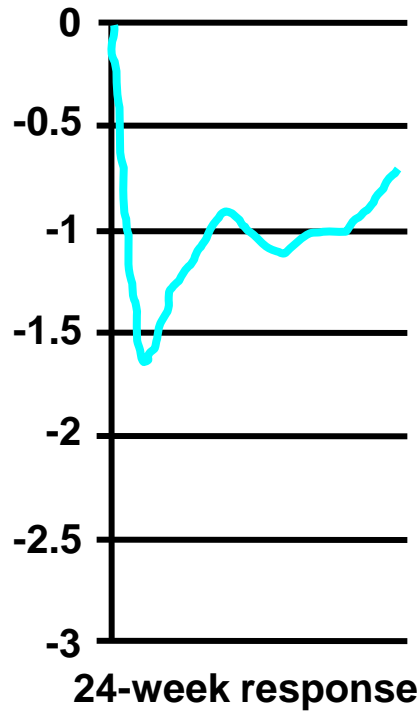
RAPPEL DES COMBI ARV

**1987: AZT
Monotherapie**



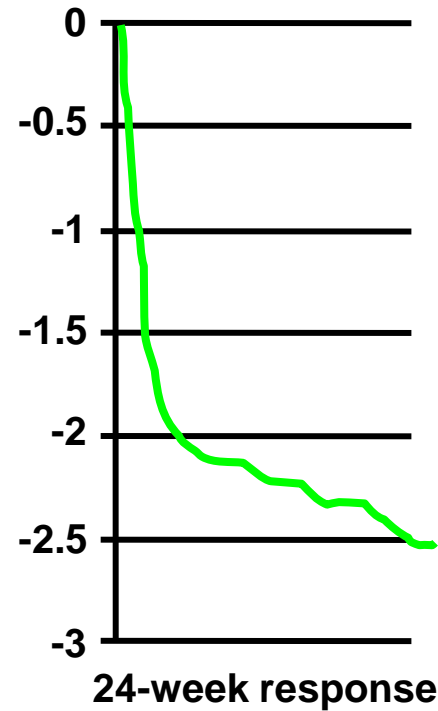
Fischl, *NEJM*, 1987
Katzenstein, *NEJM*, 1996

**1994:
Bi Therapie**



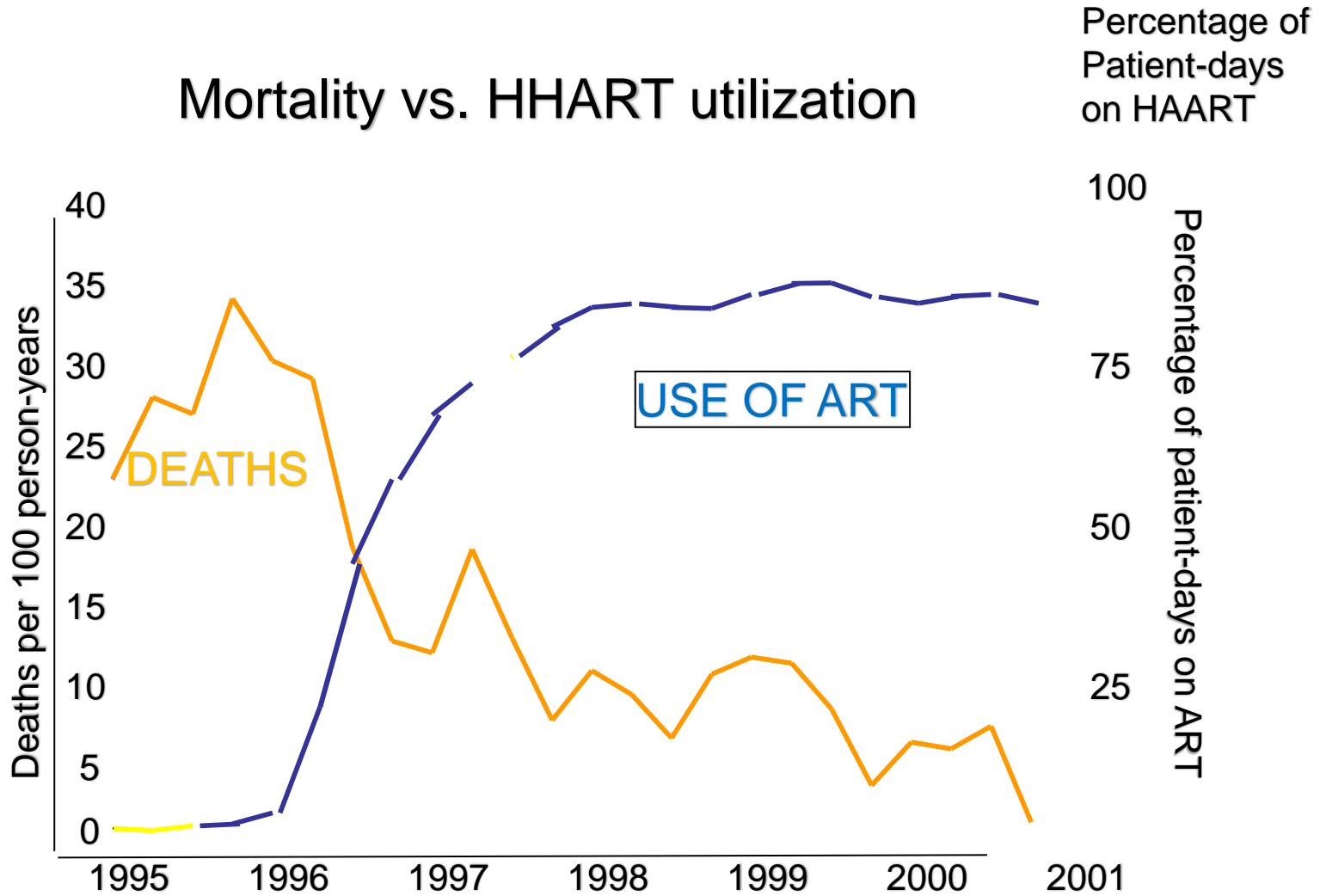
Eron, *NEJM*, 1995;
Hammer, *NEJM*, 1996

**1997:
HAART**



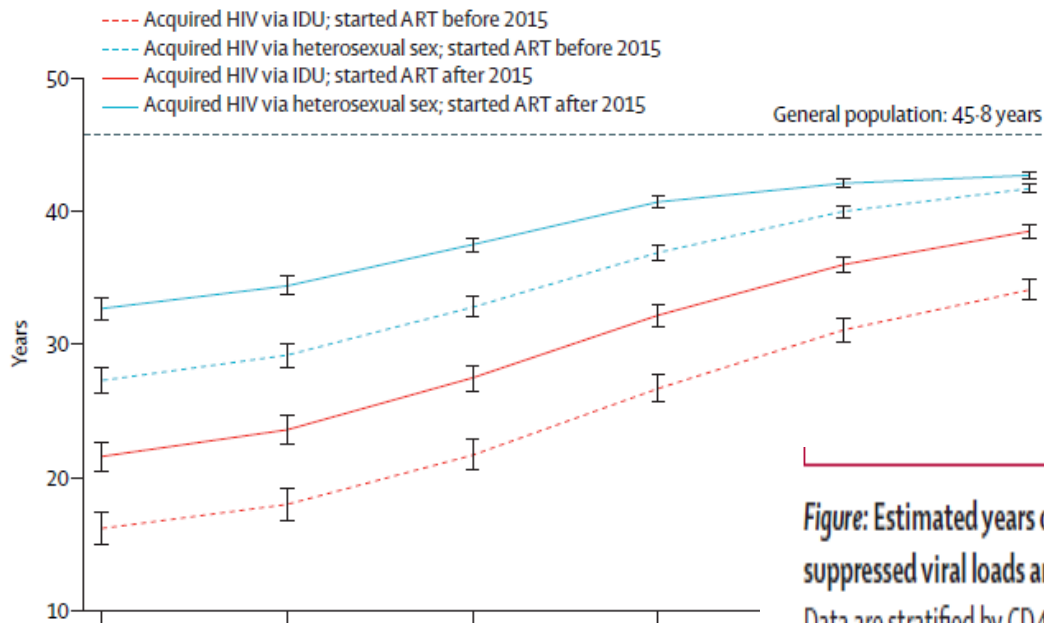
Gulick, *NEJM*, 1997;
Cameron, *Lancet*, 1998

AIDS Mortality Rates: 1996-2001



Palella F et al. 8th CROI 2001; abstract 268b.

A Women



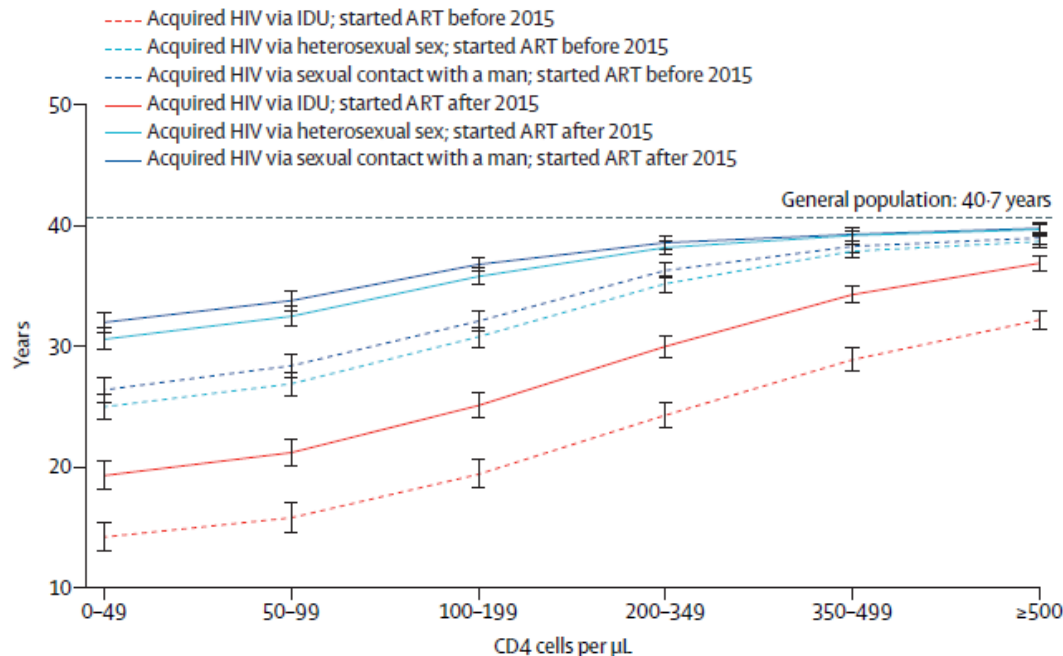
Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies

Figure: Estimated years of life left at age 40 years for women (A) and men (B) with HIV on ART who had suppressed viral loads and did not have AIDS at the start of follow-up

Data are stratified by CD4 cell count, HIV acquisition route, and ART start year. Error bars show 95% CIs.

ART=antiretroviral therapy. IDU=injecting drug use.

B Men



Trickey A. Lancet HIV May 2023

Les antirétroviraux courants

INTI

Lamivudine
Abacavir
Emtricitabine
Tenofovir
TAF

INNTI

Efavirenz
Nevirapine
Etravirine
Ralpivirine
doravirine

IP

Atazanavir/r
Darunavir/r

AI

Raltégravir
Elvitégravir/c
Dolutégravir
bictégravir

Anti CCR5
Maraviroc

LES COMBOS :

2 INTI + INNTI

Emtricitabine + Tenofovir + Efavirenz
Emtricitabine + Tenofovir + Rilpivirine
Emtricitabine + TAF + Rilpivirine
Emtricitabine + Tenofovir + doravirine

2 INTI + AI/C

Emtricitabine + Tenofovir + Elvitégravir/C
Emtricitabine + TAF + Elvitégravir/C
Lamivudine + Abacavir + Dolutégravir
Emtricitabine + TAF + Bictégravir

Quel traitement antirétroviral ?

- critères virologiques :
 - Puissance : diminution charge virale (delta) et vitesse décroissance
 - acquisition de résistances, efficacité en présence de mutations
 - la co-infection hépatite B
- critères pharmacologiques
 - boost = inhibition cyt P450
 - IP boostées ; elvitégravir boosté

 - Les « combos »

 - durée de vie et donc nombre de prises par jour : le « once a day » est plus confortable
 - Les long-acting

 - critères de tolérance**
 - Tolérance immédiate
 - tolérance au long cours
 - la grossesse

Résistance du VIH aux antirétroviraux

- Les mutations
 - apparaissent au hasard
 - surviennent en dehors de tout traitement antirétroviral
 - sont dues aux erreurs qu'effectue (par ex) la transcriptase inverse (RT) en transcrivant l'ARN en ADN

Nombre de virus produits par jour : 2 milliards

Probabilité de mutation sur un codon donné /cycle : 0.3×10^{-5}

Probabilité de double mutation : 10^{-11}

Exemple de génotypage

NRTI

Mutation(s) de résistance ou impliquée(s) dans la résistance :

A62V, T69V, V75I, F116Y, Q151M, M184I/M, M184V, K219E

NNRTI

Mutation(s) de résistance ou impliquée(s) dans la résistance : **V90I, K103N, Y181C**

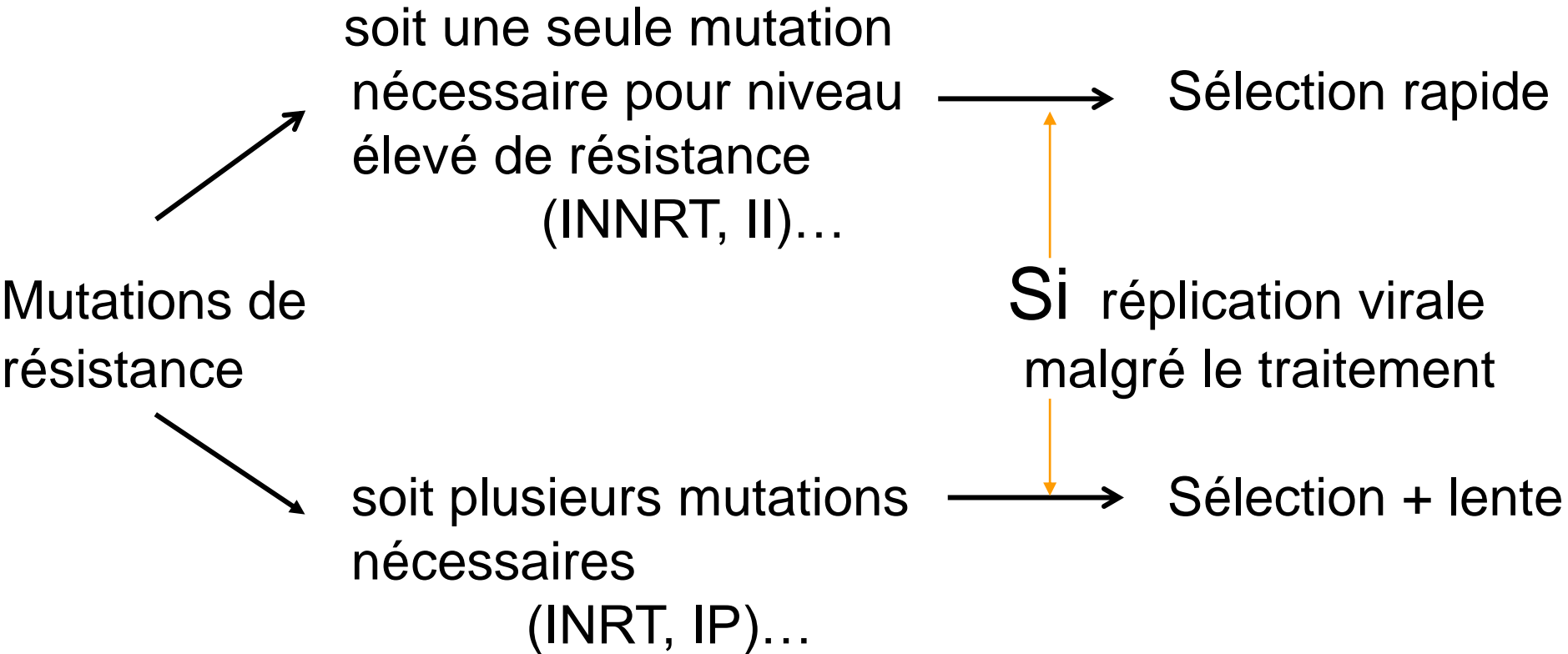
polymorphisme : **V35A, E40K, S68G, V108I, I135T, I142T, R172K, D177E, I178V, V189I, T200I/T, R211K, L228H, L228R**

AZT	Résistance	Efavirenz	Résistance
3TC/FTC	Résistance	Névirapine	Résistance
ddI	Résistance	Etravirine	Pas d'évidence de résistance
d4T	Résistance	Rilpivirine	Résistance
Abacavir	Résistance		
Ténofovir	Pas d'évidence de résistance		

Interprétation selon algorithme ANRS

(l'algorithme actuel de Stanford rend la souche en R de niveau intermédiaire vis-à-vis de ténofovir et d'étravirine...)

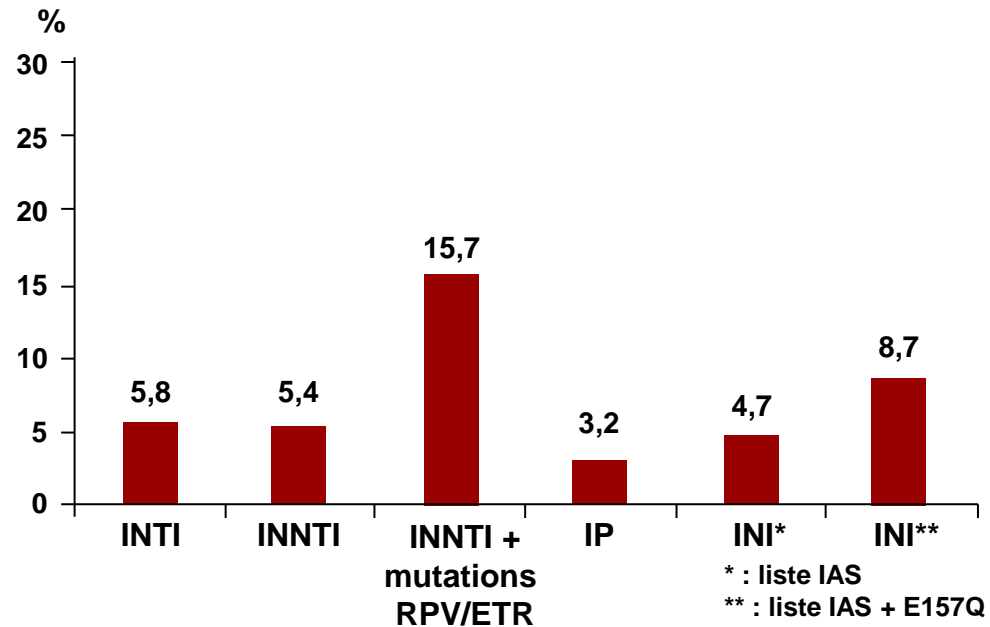
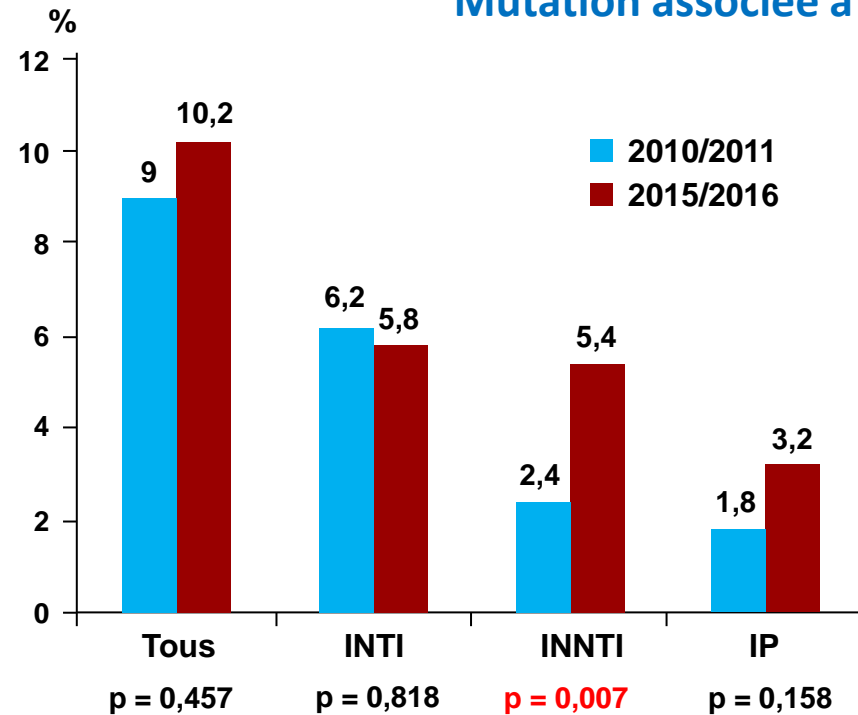
Sélection des mutations de résistance



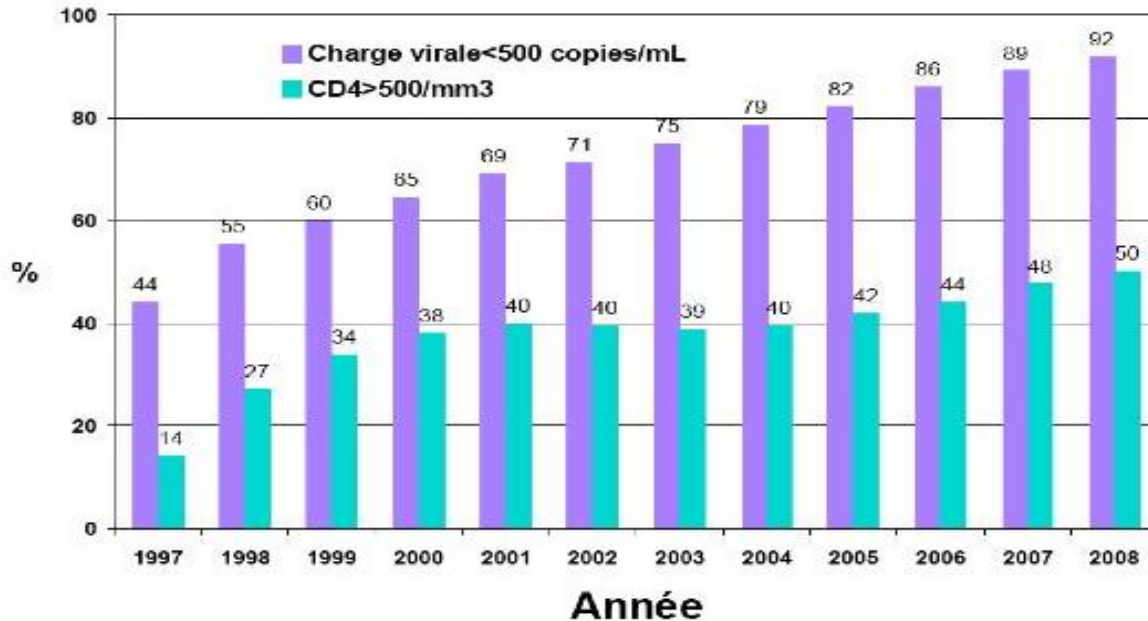
Développement de molécules à l'intérieur d'une famille avec meilleure barrière de résistance

- Etude nationale France, multicentrique, transversale
- Génotype chez les patients chroniquement infectés, naïfs d'ARV, diagnostiqués entre octobre **2015 et mars 2016** (TI/protéase, n = 674 ; intégrase, n = 597)
- 58,8 % de sous-types non-B vs 43,5 % dans l'étude ODYSSEE 2010/2011

Mutation associée à la résistance à au moins un ARV



Base hospitalière Française : Indéteçtabilité et immunité



2015:
CV < 50 : 90%
CD4 > 500 : 65%

Source FHDH-ANRS CO4

Objectifs

95 % des patients traités > 6 mois avec CV indéteçtable...
ça dépend de vous...

Patients avec CD4 > 500... ça dépend stratégies dépistage

Les grands principes du traitement

- traitement à vie
- nécessité d'une (très) bonne observance pour éviter l'apparition de résistances virales
 - on ne peut pas « rattraper » les erreurs d'observance (archivage des mutations).. Mais peut-être la fin d'un dogme !
- traitement très efficace (il n'y a plus de multiplication virale) et sur le long terme
- choix important actuellement avec traitements moins toxiques et moins contraignants que par le passé

Conditions de prescription et de délivrance des ARV

Initiation de chaque nouveau traitement : hospitalière

Prescription hospitalière annuelle

Remboursement 100%

Double circuit ville/pharmacie hospitalière

- Quand traiter ?
 - on recherche un bénéfice clinique...pas forcément
 - on ne sait pas éradiquer le VIH

Comment traiter ?

- intransigeant sur l'efficacité : indétectabilité virale
- « patient » dans le choix de l'association

• Quand arrêter ?

- échec :.....réfléchir !!!
- intolérance
- switcher : si échec attention aux résistances croisées;
si intolérance, plus facile

Place des réunions de concertation multi-disciplinaire

Les « grandes lignes » de la stratégie

- **Initiation** : puissance virologique et plusieurs cibles virales surtout si CV élevée et/ou immuno-dépression et/ou multiplication virale prolongée (réservoir)
- **Le long terme : stratégies d'allègement**
 - Moins de molécules (bi-thérapies...attention au choix des molécules)
 - Moins de quantité produits (essais « light »)
 - Moins souvent (essai Quatuor)
- **Ce n'est pas possible pour tous les patients** :
 - historique thérapeutique des échecs (archivage mutations)
 - Réservoir DNA
 - Temps passé à CV élevée et/ou CD4 bas
 - Attention si co-infection VHB...

Simplification

1. monothérapie :

très peu de place dans les stratégies : CV très faibles,
validé qu'avec Inhibiteurs Protéase
PAS avec dolutégravir

2. bi-thérapie

Avec 3TC :

validé en switch avec IP + 3TC ; **dolu + 3TC** (validé en initiation aussi)
question d'ATCD de multiplication virale sous 3 TC ?

Autres : **dolu+rilpi** ; **ralté+etravirine** validés

dolu-doravirine aura avantages /diffusion

dolu-étra : compliqué car diminution concentrations dolu (doser !)

3. Diminution dose

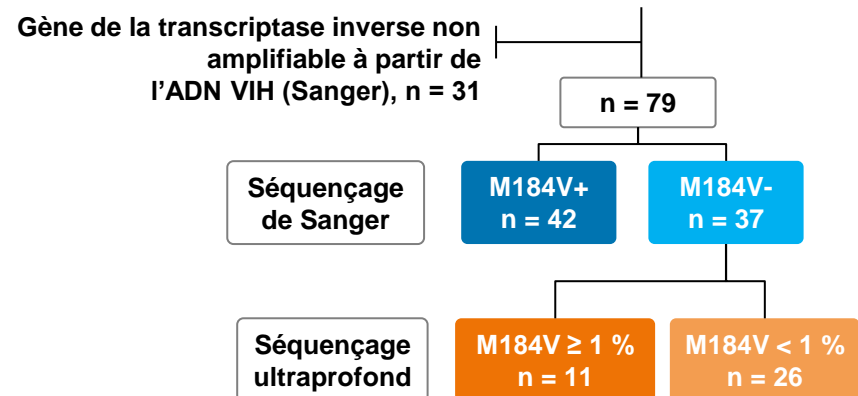
4. Discontinu : bien choisir les patients

- Persistance ou clairance de la mutation M184V dans le réservoir VIH (1)
- **Objectif** : évaluer si la mutation M184V présente chez les patients avec réplication virale pouvait disparaître de l'ADN proviral sanguin après une longue période de suppression virale par séquençage de Sanger (SS) et séquençage ultraprofond (UDS), et déterminer les facteurs associés à la persistance de cette mutation
- Patients suivis à la Pitié-Salpêtrière en 2019 avec CV < 20 copies/mL pendant au moins 5 ans et chez qui la mutation M184V a été identifiée au moins une fois dans le passé (délai médian depuis détection de la mutation M184V : 9,1 ans)

Sur 110 patients éligibles, données de séquençage disponibles pour 79, dont 53 positifs pour M184V (42+ en SS et 11+ UDS) et 26 négatifs avec les 2 méthodes de séquençage

Taux élevé de persistance (67 %) mais utilisation du seuil de détection de 1 % pour définir la persistance

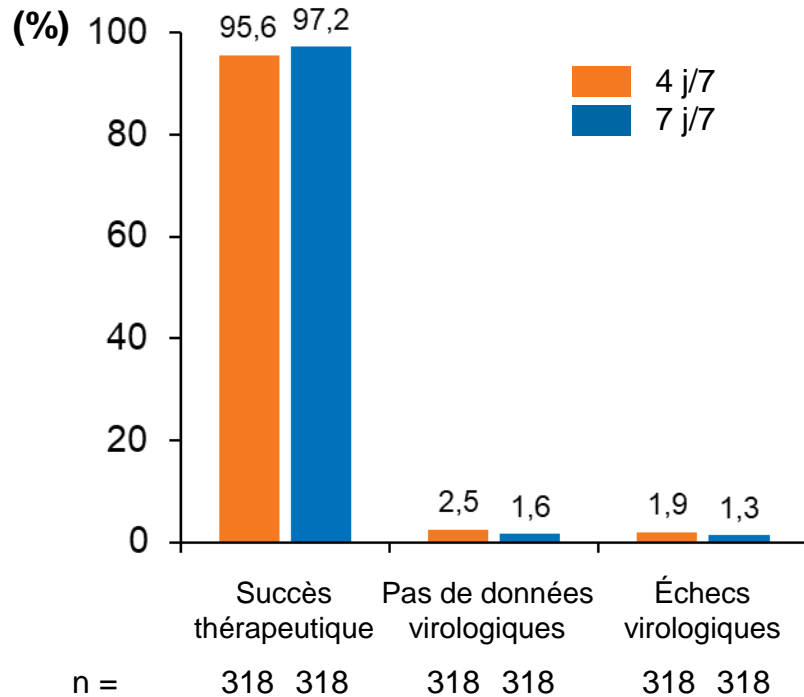
Patients VIH+ avec M184V dans le passé
Échantillons sanguins congelés disponibles
(n = 110)



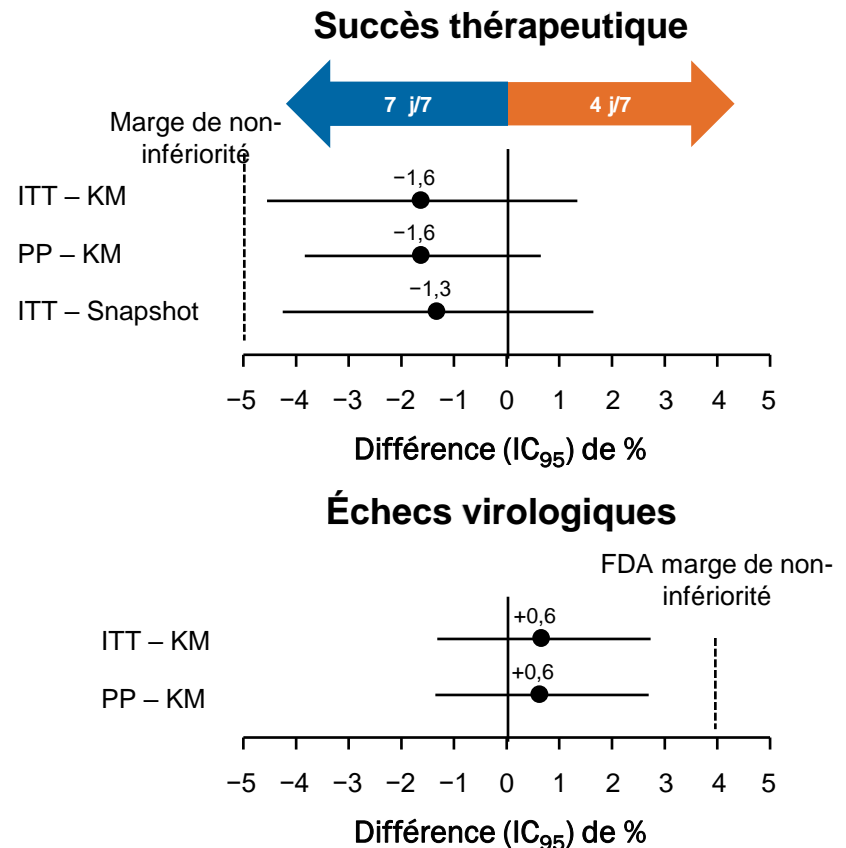
- les long-acting : 1 injection mensuelle de cabotégravir + rilpivirine...
- diminution dose
 - Exemple de l'efavirenz où efficacité équivalente et toxicité moindre avec 400 mg versus 600 mg
 - Etudes avec darunavir 400 mg + norvir 100 (versus 800+100)
- discontinu : bien choisir les patients
 - Echecs schémas type 15 jours / 15 jours
 - Essai Quatuor : 600 patients traitement continu vs 4 jours /7
 - Évaluation échec virologique (mutations ? Réservoir ?)
 - Évaluation immuno-activation
 - Evaluation qualité de vie
 - Pas pour les « vieux » patients/virus

Stratégies thérapeutiques

- Étude ANRS QUATUOR : 4 jours versus 7 en maintenance
 - Critère principal à S48 (ITT) – estimation selon la méthode de Kaplan-Meier



Différences entre les traitements ajustées sur la stratification du 3^e agent (méthode de Cochran-Mantel-Haenszel)



Stratégies thérapeutiques

- Étude ANRS QUATUOR : 4 jours versus 7 en maintenance
- Analyse des échecs virologiques en fonction du 3^e agent

	7 j/7	4 j/7
INI (n = 304)	n = 1 (0,7 %)	n = 3 (2,0 %)
INNTI (n = 296)	n = 3 (2,1 %)	n = 3 (2,0 %)
IP (n = 36)	n = 0 (0,0 %)	n = 0 (0,0 %)

- Autres analyses de sous-groupe : pas de différence statistiquement significative selon le nadir de CD4, la durée de l'indétectabilité, la notion d'échec virologique antérieur ou de ratio CD4/CD8

- Non-infériorité démontrée d'un schéma de maintenance 4 j/7 versus 7 j/7 quel que soit le 3^e agent
- Pas de problème de tolérance – pas de différence CV sperme- pas de différence lo-activation
- Analyse des échecs : plus de mutations si NNRTI

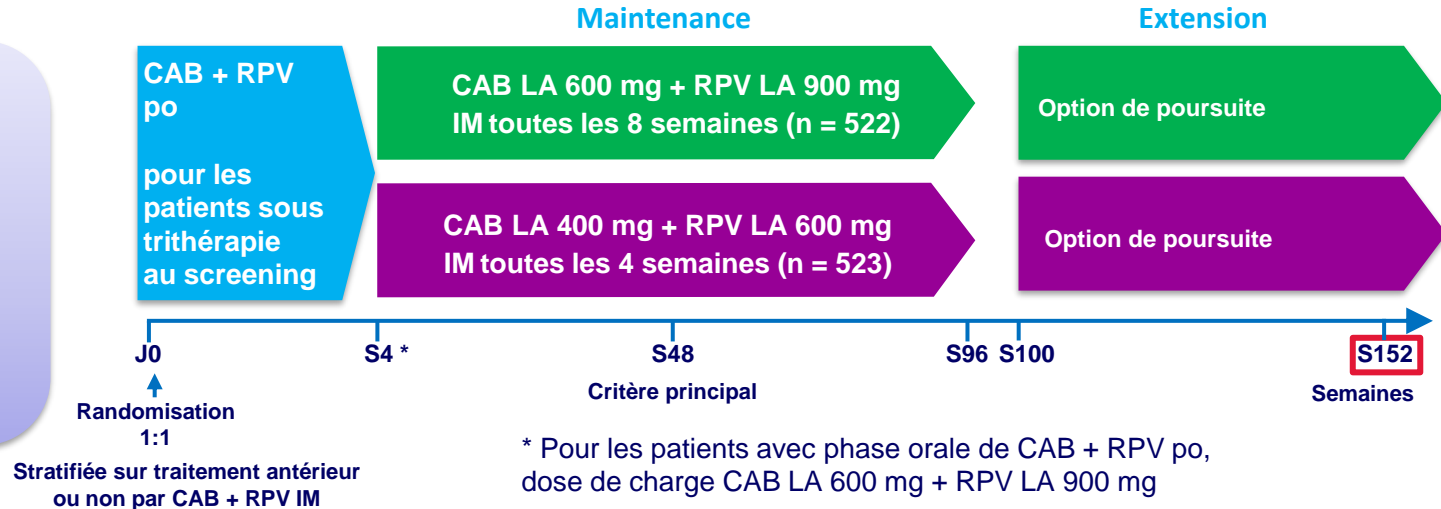
Essai ATLAS-2M : CAB + RPV LA IM en maintenance toutes les 4 vs 8 semaines - Résultats à S152 (1)

Screening

- Patients de l'essai ATLAS (CAB + RPV LA IM toutes les 4 semaines), n = 391
- OU
- Bras trithérapie orale ATLAS ou sous trithérapie, n = 654

Critères d'inclusion :

- CV < 50 c/ml
- Pas d'échec virologique antérieur
- Pas de résistance à INNTI ou INI



- Critère principal de jugement
 - % CV \geq 50 c/ml à S48 (ITT-E, snapshot, borne de non infériorité : 4 %)
- Critères secondaires
 - % CV \geq 50 c/ml à S96, S152 (ITT-E, ITT-PP)
 - % CV < 50 c/ml à S48, S96, S152 (ITT-E, ITT-PP)
 - Résistance associée à échec virologique confirmé (2 CV consécutives \geq 200 c/ml)
 - Tolérance, questionnaire de satisfaction et préférence

Echecs virologiques confirmés (EVC = 2 CV consécutives \geq 200 c/ml) à S152

	n inclusion	EVC, n (%)	EVC avec émergence de mutations RPV	Mutations RPV à l'échec (1 ou 2 mutations selon les cas)	EVC avec émergence de mutations INI	Mutations INI à l'échec (1 ou 2 mutations selon les cas)
Q8S	522	11 (2,1 %)	7/11	K101E, E138E/K, E138A, Y188L, Y181C, M230M/L	7/11	Q148R, N155H
Q4S	523	2 (0,4 %)	1/2	K101E+M230L	2/2	E138E/K+Q148R, N155N/H

- Au total, 13 échecs virologiques confirmés sur 152 semaines
 - 10 survenus dans les 48 semaines, 1 entre S48 et S96, 2 entre S96 et S152
 - Dont 10/13 (77 %) avaient au moins 1 facteur de risque d'échec à J0 :
mutation RPV dans provirus à l'inclusion, sous-type A6/A1, IMC \geq 30 kg/m²
 - Aucun des 13 EVC n'avait eu d'injections plus de 7 jours après la visite programmée
 - 12/13 EVC ont obtenu une re-suppression virologique avec des traitements alternatifs (1 participant non observant à un traitement avec IP/r)
 - Attention aux inducteurs ! CI avec rifampicine, phénytoïne..

Physiopathologie

- Le déficit immunitaire CD4 est le responsable du tableau de SIDA : syndrome immunodéficience acquise

Infections opportunistes

- en lien avec des pathogènes pré-existants dans l'organisme
- Atteintes de tous les organes

Neoplasies

- LMNH
- Sarcome de Kaposi (dé-régulation du contrôle du virus HHV8)

Mais aussi

- atteintes neurologiques (LEMP, atteinte directe du virus)
- Cachexie (maladie de la maigreur en Afrique)

- On ne parle plus de « porteurs sains » mais de patients séropositifs

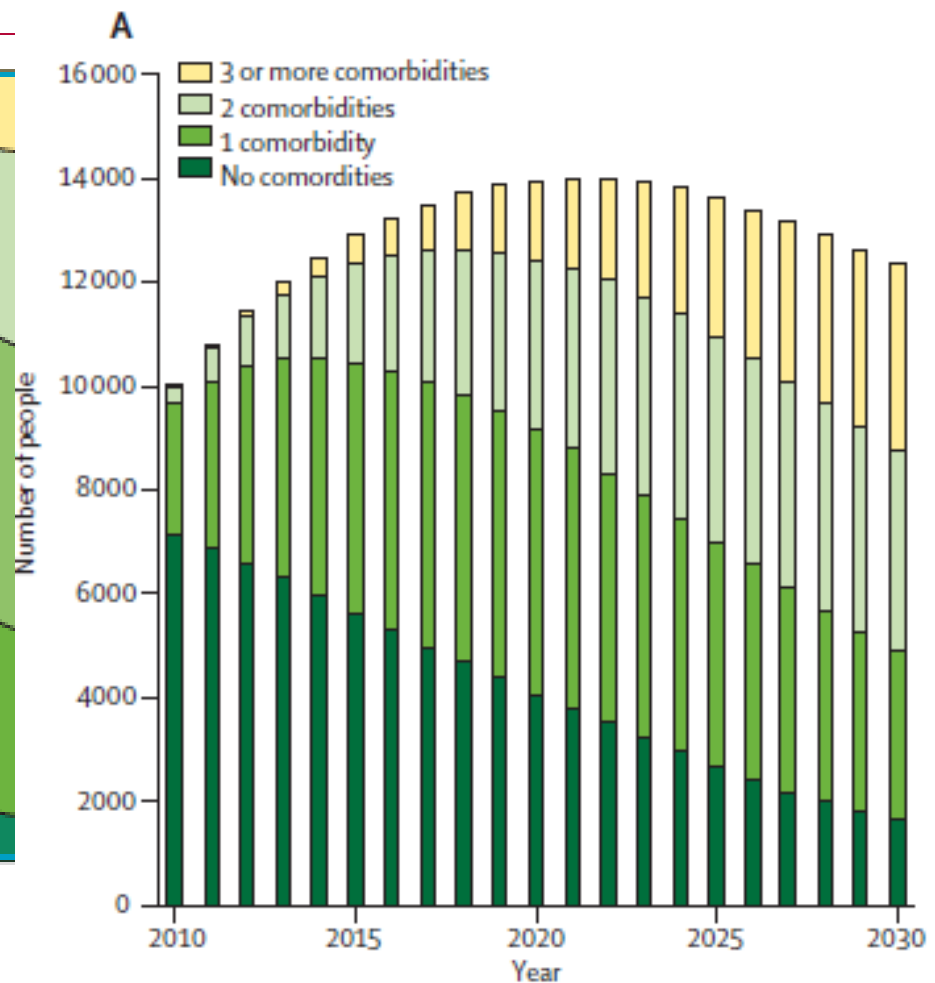
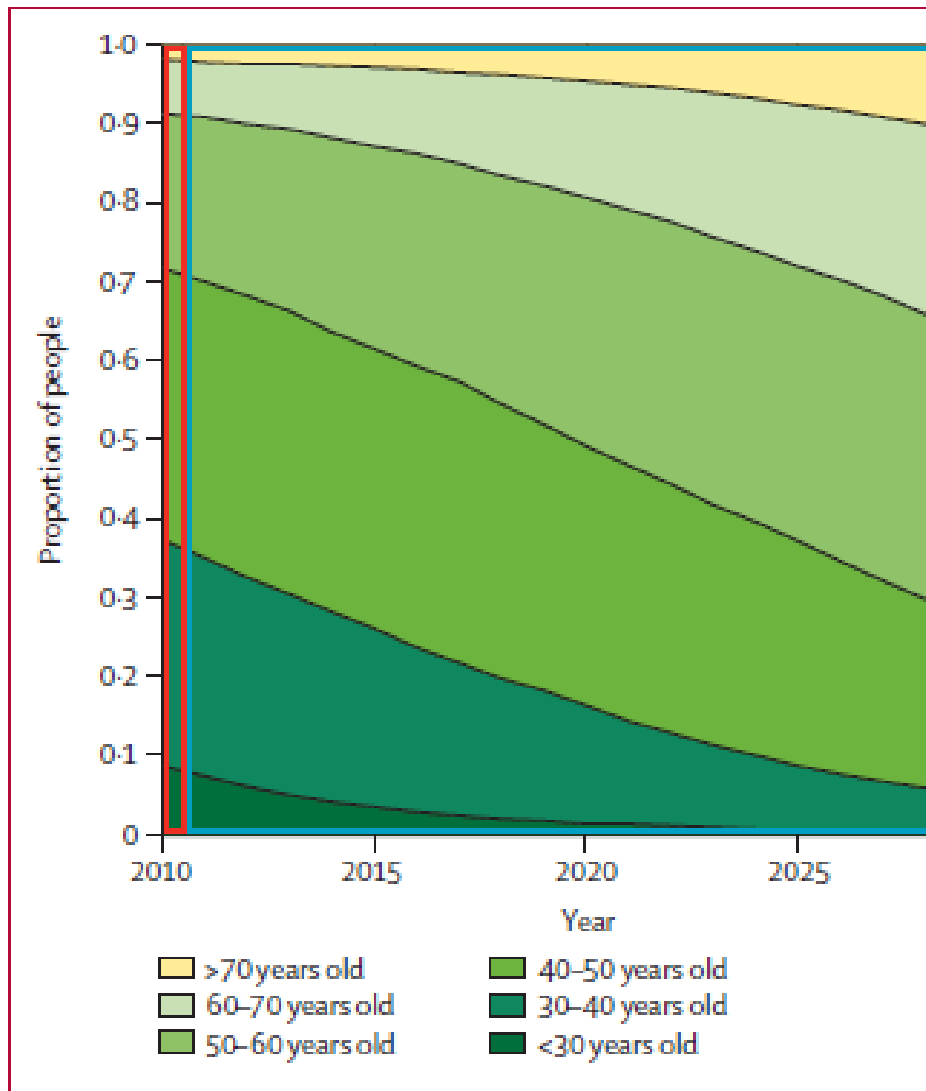
Qu'est-ce qui a changé dans la tolérance ?

Les symptômes sont très proches de ceux trouvés dans les autres pathologies avec immuno-activation

- troubles métaboliques
- troubles neuro-cognitifs
- risque cardio-vasculaire
- atteinte rénale, ostéo-articulaire

Une toxicité qui « s 'accumule » avec le temps ?

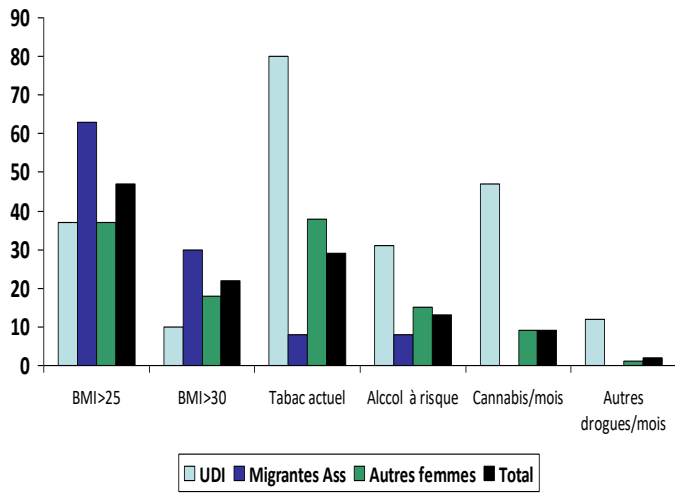
Ou des sujets prédisposés ?



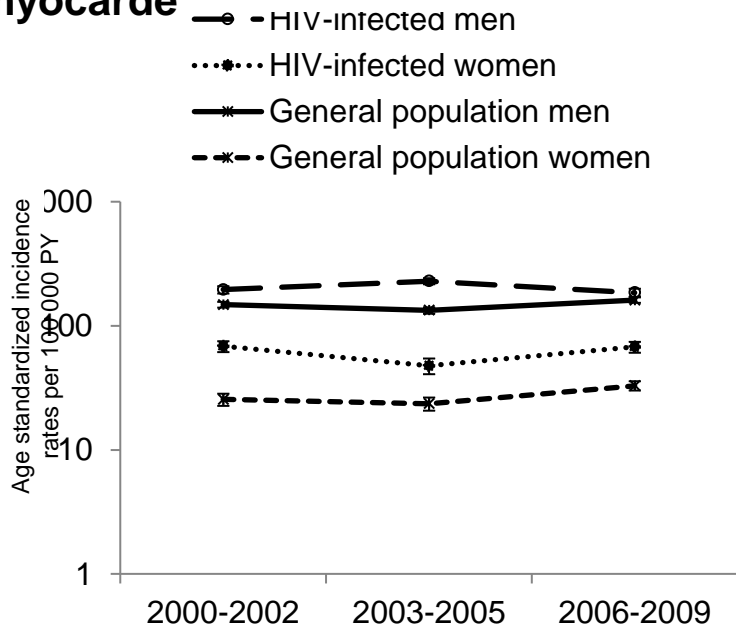
Prévisions des co-morbidités dans cohorte néerlandaise

En 2030, 78 % concernés par maladie cardio-vasculaire, 17 % diabète, 17 % cancer

Smit M. *The Lancet.com/infection*. 2015

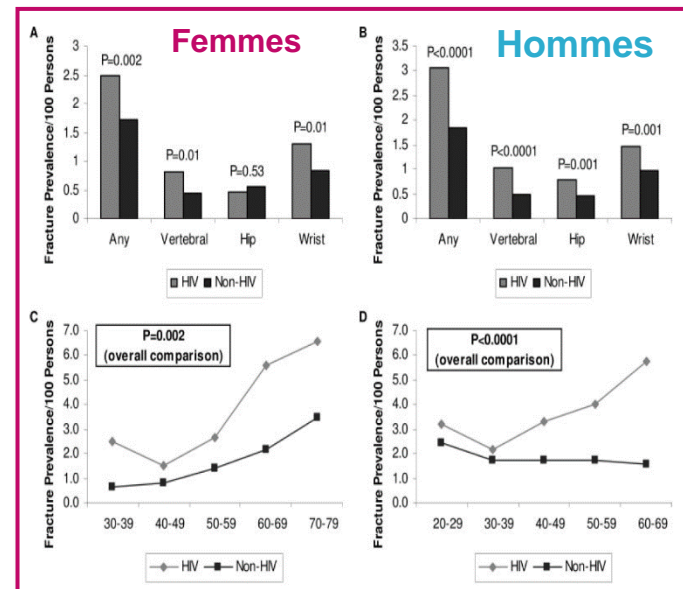


French database : Infarctus du myocarde



Baldé A et al. PLoS One. 2019.

- Etude cas-témoins US : (8525 VIH et 2 millions non VIH 1996-2008) : fractures ostéoporotiques *Triant V et al, JCEM 2009*

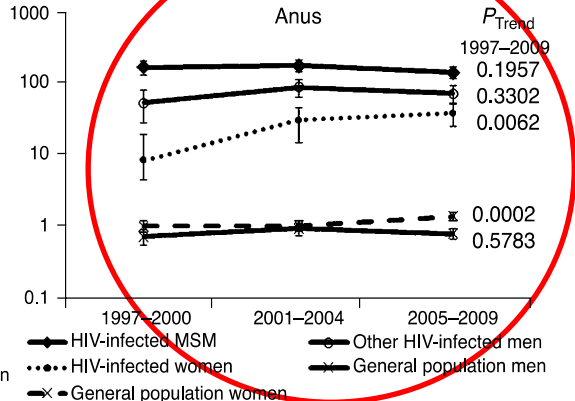
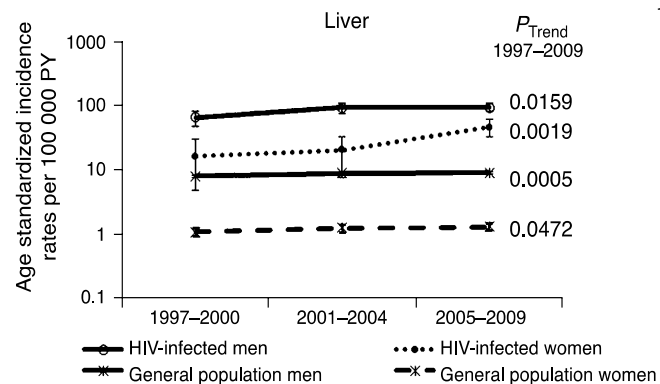
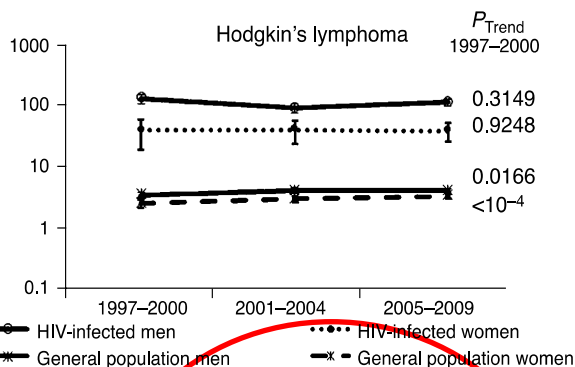
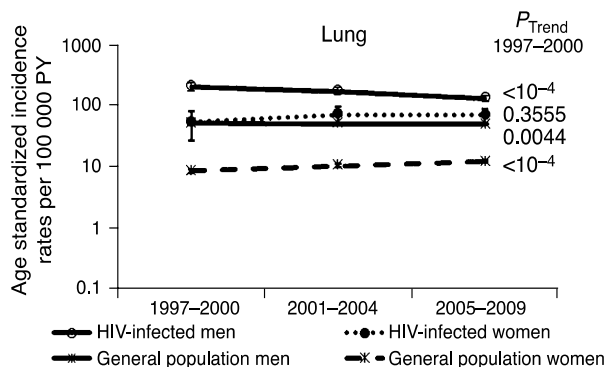


Cancer chez la femme VIH

Le dépistage « général »

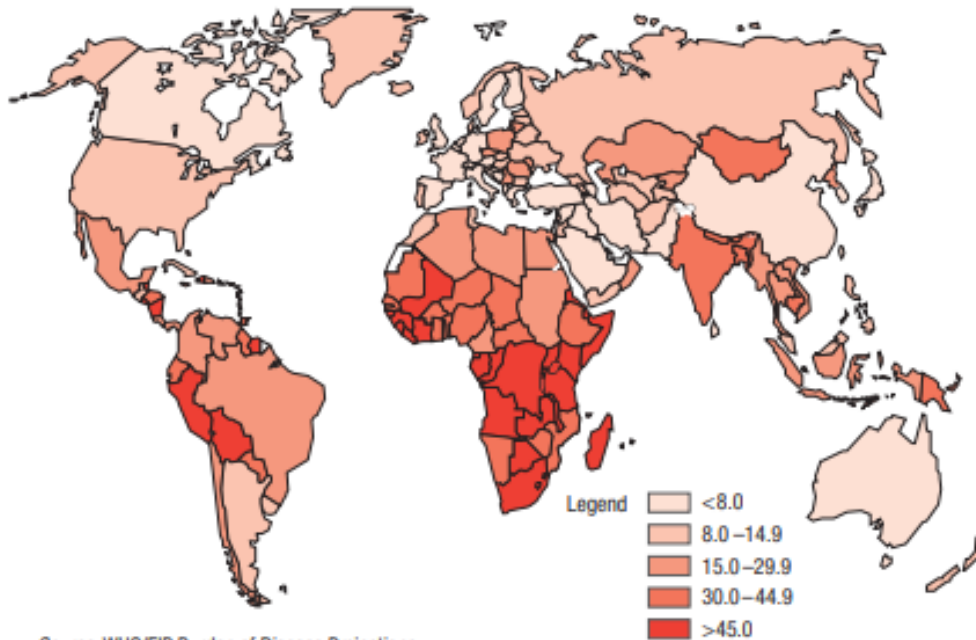
col utérin
sein
colon

Ne suffit pas...



HPV et HIV

Worldwide incidence of cervical cancer per 100 000 females (all ages), age-standardized to the WHO standard population, 2005



Source: WHO/EIP Burden of Disease Projections
(<http://www.who.int/healthinfo/statistics/bodprojections2030/en/index.html>)

- Contamination par l'HPV plus précoce chez femmes en Afrique
- « portage » plus long chez les femmes VIH
- Encore plus si immuno-déprimées

- Presque pas de dépistage (stratégies en cours avec recherche direct HPV-HR)
- Plus grande variété d'HPV oncogènes chez VIH mais encore dans spectre Vaccin nonavalent

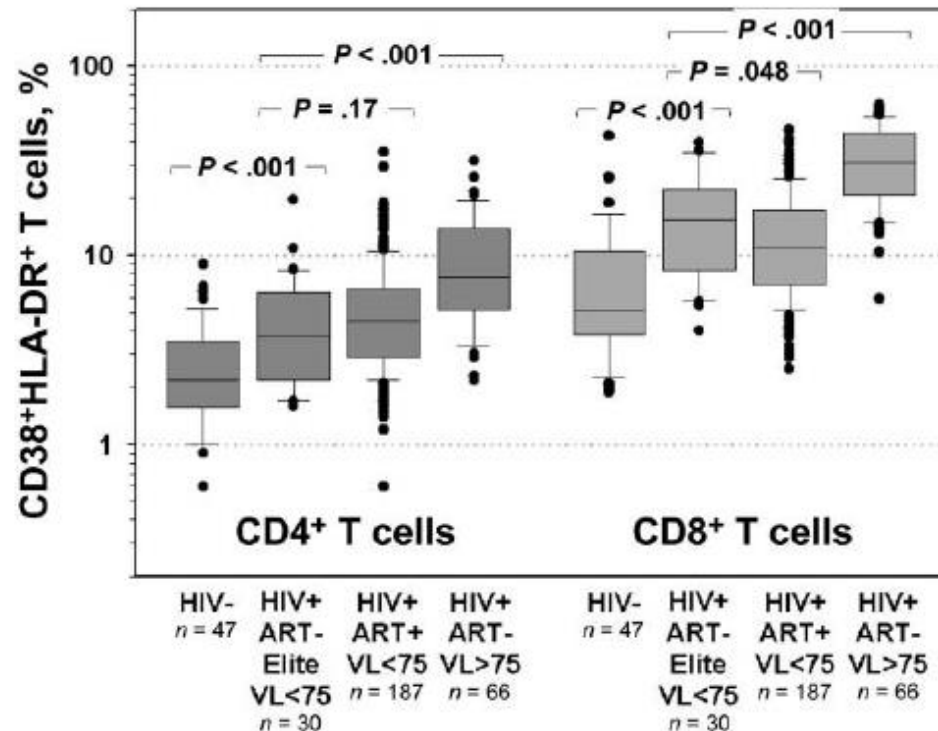
- Les patientes que l'on voit ont le « risque » de leur pays d'origine !

La faute à qui ?

- Persistance / apparition de nouvelles pathologies
- Le virus ou le traitement ?
 - Le Cœur (4^{ème} cause de DC en France)
 - Le cerveau
 - Le vieillissement accéléré
- Le virus, les cofacteurs ou le vieillissement ?
Les cancers du poumon, les cancers de l'anús...

Concept d'immuno-activation

Présence d'une Activation Lymphocytaire T à tous les stades de l'Infection VIH, même traitée

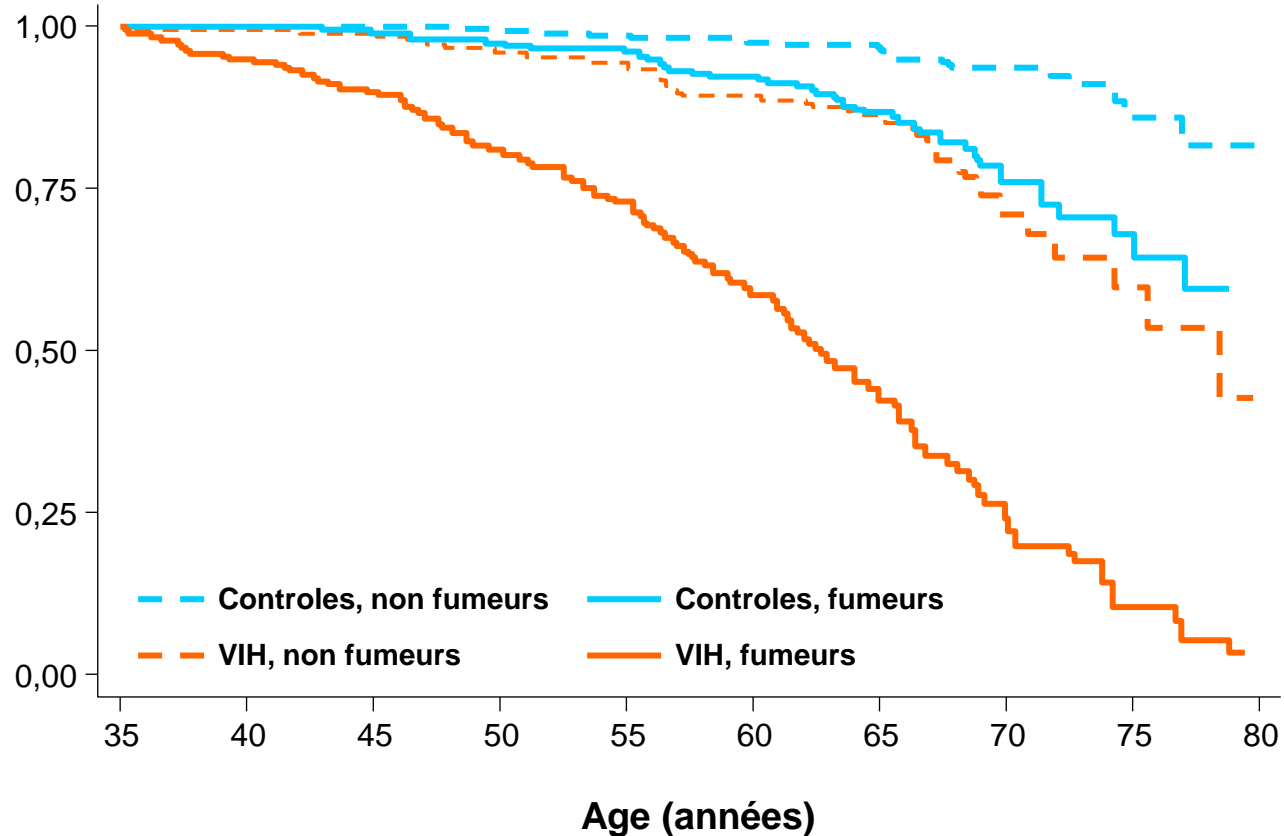


Hunt PW, JID 2008; 197: 126-33

“Treatment of HIV infection with ART reduces immune activation, but the immune activation may not return to normal”

French MA, JID 2009;200:1212-15

Courbes de survie chez des sujets suivis à Copenhague, en fonction du statut VIH et du tabagisme

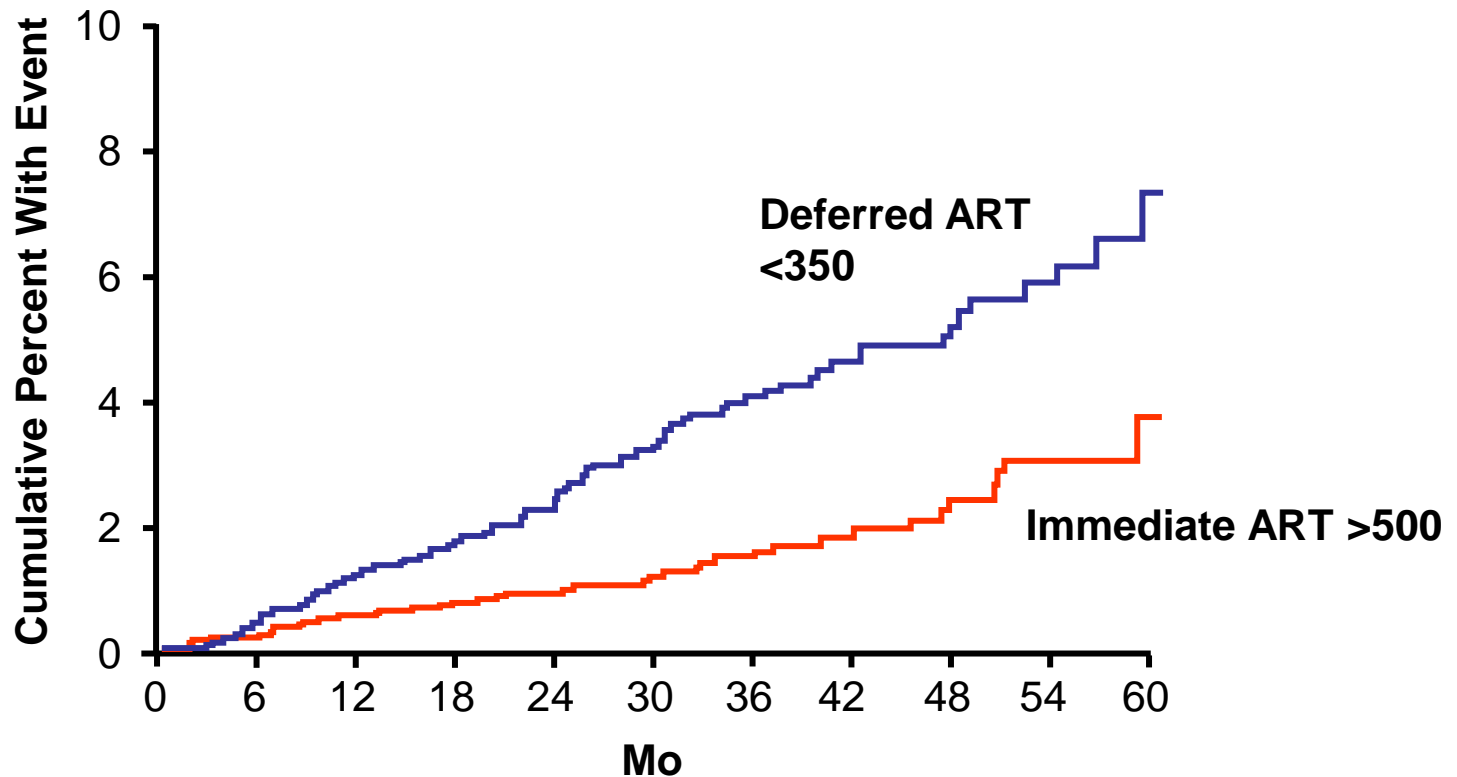


Pourquoi une prise en charge précoce des séropositifs ?

- Qui traiter ? Rappel historique
 - Les patients malades de leur virus
 - Les patients immuno-déprimés (CD4<350)
 - Puis les patients ayant moins de 500 CD4
 - Les patients à risque (>55 ans, co-infection hépatite, co-morbidité)
 - Les patients ayant > 500 CD4...
- Le patient au stade de la primo-infection

START: 57% Reduced Risk of Serious Events or Death With Immediate ART

- 4.1% vs 1.8% in deferred vs immediate arms experienced serious AIDS or non-AIDS–related event or death (HR: 0.43; 95% CI: 0.30-0.62; $P < .001$) patients inclus à CD4>500



Inhibiteurs d'intégrase : arrêt pour EI neuro-psychiatriques

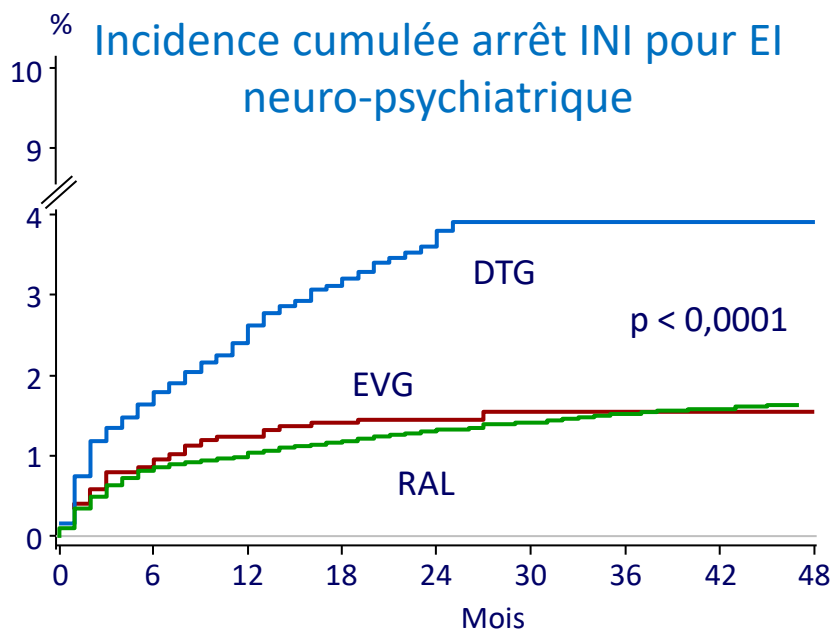
Cohorte Dat'AIDS (18 centres)

21 315 patients VIH+ (15 % naïfs), débutant traitement par INI entre 2006 et 2016

(DTG = 6 274, EVG/c = 3 421, RAL = 11 620)

Arrêt INI pour événement

	DTG	EVG/c	RAL	p
Tout EI	7,1 %	9,4 %	9,9 %	< 0,01
EI neuro-psy	2,7 %	1,3 %	1,7 %	< 0,01



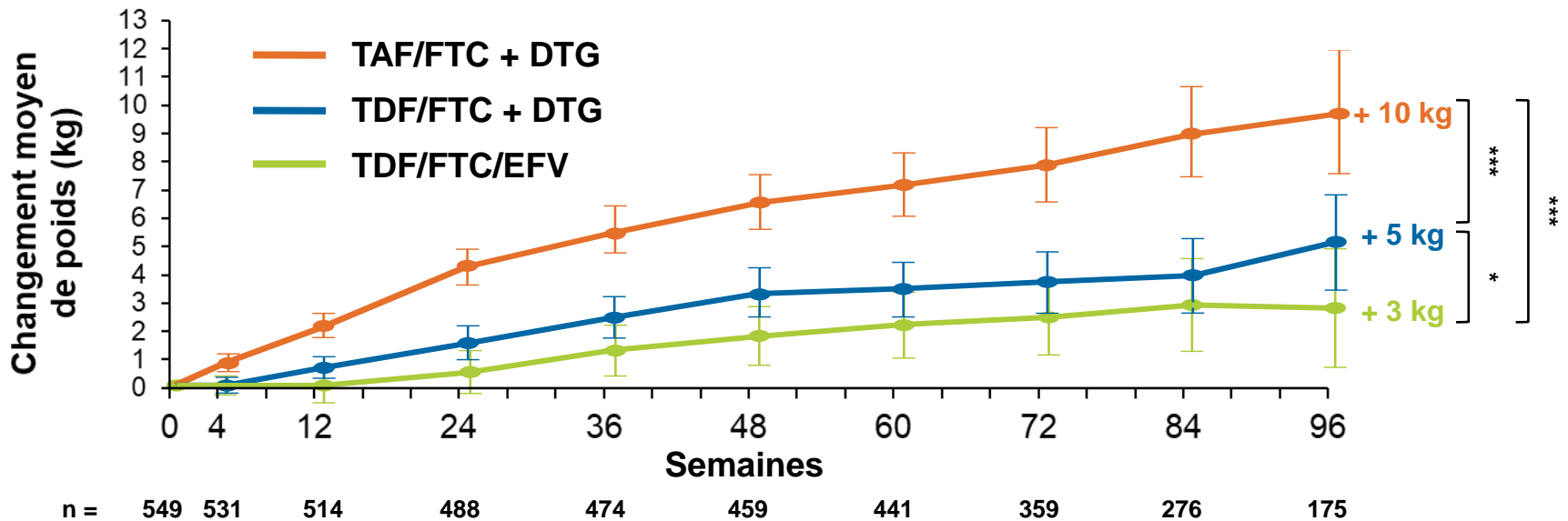
Facteurs associés à arrêt INI pour EI neuro-psychiatrique (analyse multivariée)

	HRa (IC 95 %)	p
DTG vs EVG/c	2,27 (1,63 - 3,17)	< 0,0001
DTG vs RAL	2,46 (2,00 - 3,04)	< 0,0001
Femme	1,19 (0,97 - 1,46)	0,09
Prétraité (vs naïf)	1,57 (1,11 - 1,22)	0,012
ATCD arrêt ARV pour EI neuro-psy	1,36 (0,99 - 1,87)	0,06

* Modèle de Cox, version Fine Gray

- Variables non significatives : âge, ARV associé, durée infection VIH, durée traitement ARV

- Prise de poids et DTG : données à S96 (Advance et Namsal)
- **NAMSAL naïfs** : 614 VIH Cameroun ; DTG + TDF/3TC ou EFV 400 mg + TDF/3TC
- **ADVANCE naïfs** : 1 053 PvVIH en Afrique du Sud
DTG + TAF/FTC, DTG + TDF/FTC ou EFV/TDF/FTC
- A baseline : IMC moyen de 26 chez femme (22 pour les hommes) ; 10% dénutris , 12 % obèses
ADVANCE, changement moyen de poids chez les femmes à S96

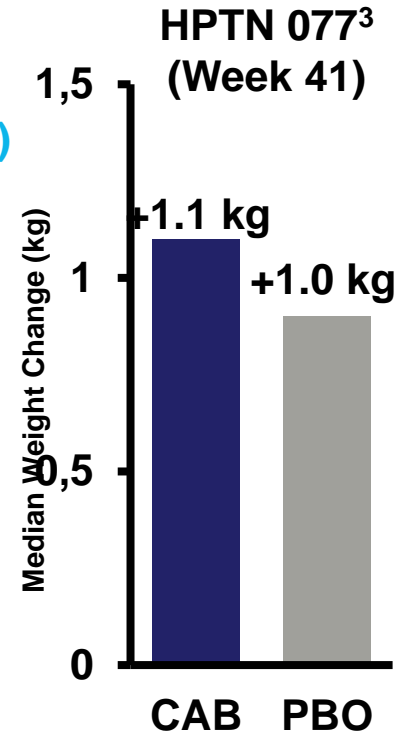
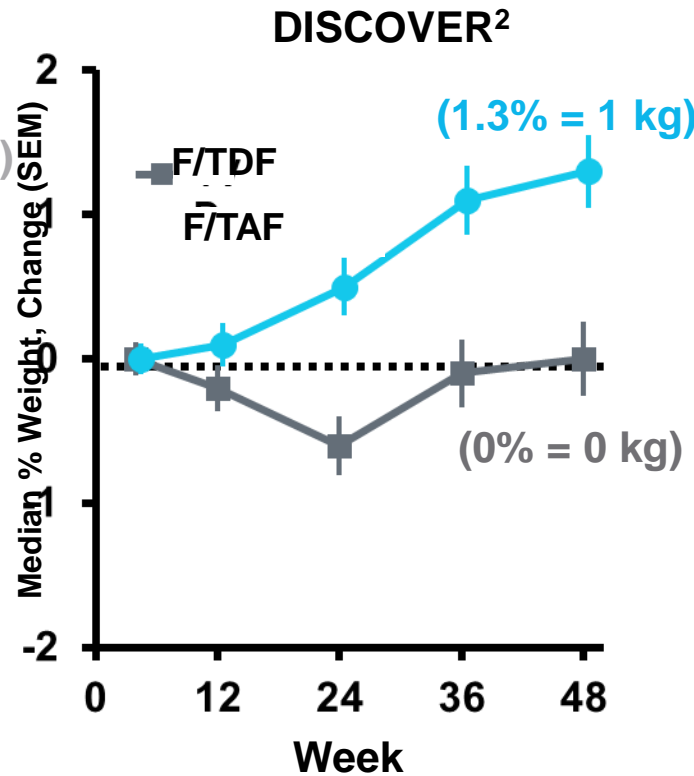
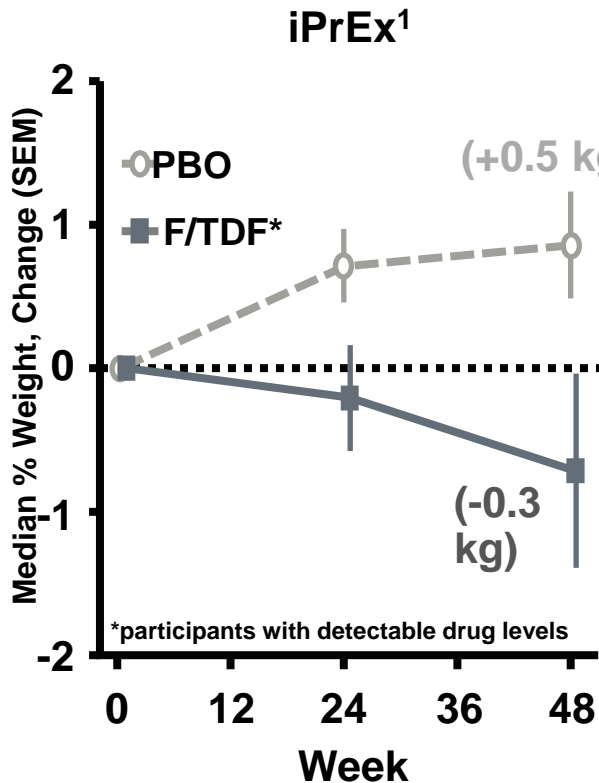


n = 549 531 514 488 474 459 441 359 276 175
 * p < 0,05 ; *** p < 0,001



Impact of TDF and TAF on Weight: Data from PrEP Trials

- F/TDF was associated with initial weight loss in iPrEx (F/TDF vs. placebo [PBO])¹ and DISCOVER (F/TDF vs. F/TAF),² followed by stabilization
- F/TAF and cabotegravir (CAB) had 1 kg weight increases at 40-50 weeks,³ similar to the PBO arms in iPrEx and HPTN 077



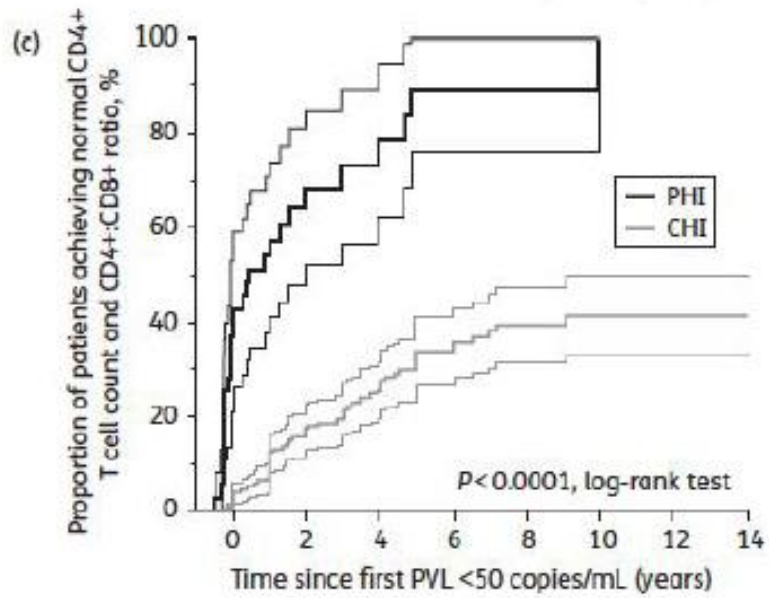
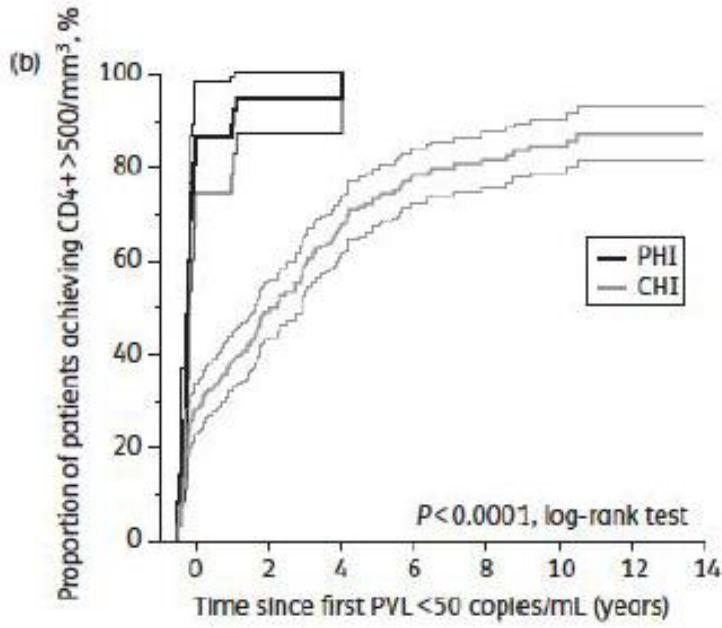
1 Adapted from Glidden D, et al. Clin Infect Dis 2018;67:411-419 et al. Clin Infect Dis 2019; epub May 24

3. Landovitz R,

Indications du traitement antirétroviral les cas particuliers

- La primo-infection
 - Traiter le plus tôt possible (protection des réservoirs et du GALT)
 - le poursuivre définitivement
 - pas de prise de position sur l'intérêt des nouvelles classes
 - prévention contamination (CV très élevées !)
- La prophylaxie post-exposition quelque soit Accident Exposition Virale
 - Ttt proposé : prezista + Truvada...ou autre chose !
 - Ce qui importe est la rapidité d'accès au traitement

Impact du traitement à la primo-infection sur la normalisation du taux de CD4 et du rapport CD4/CD8



Pourquoi un traitement

- effondre la mortalité en empêchant l'évolution vers le SIDA

- effondre la morbidité liée à l'immunodéficience et à la multiplication virale

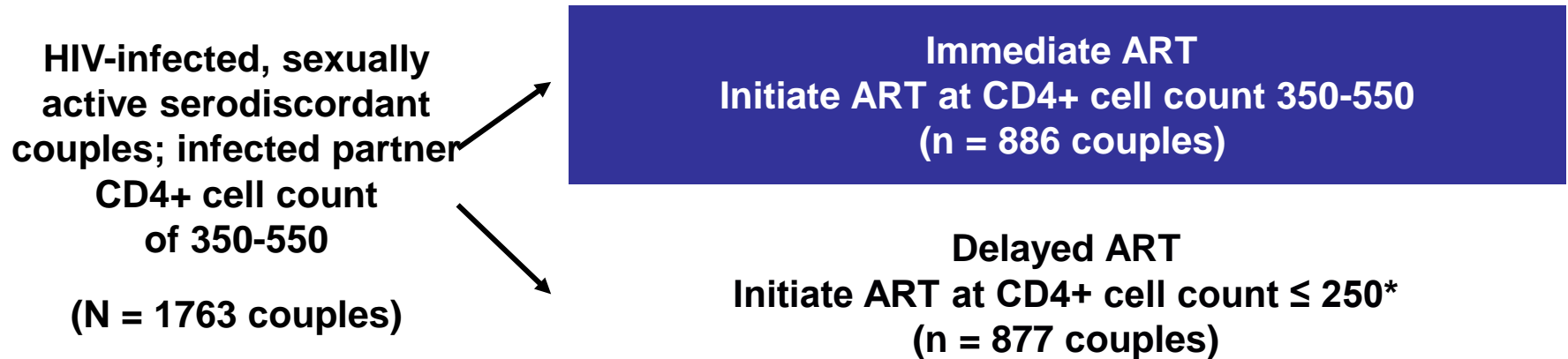
- diminue le risque de transmission

 - Treatment As Prevention

 - Risque de contamination effondré dans couple si Charge virale indétectable (cohorte suisse)

 - Risque contamination effondré dans couple hétérosexuel en Afrique (CROI 2010)

HPTN 052: Immediate vs Delayed ART in Serodiscordant Couples

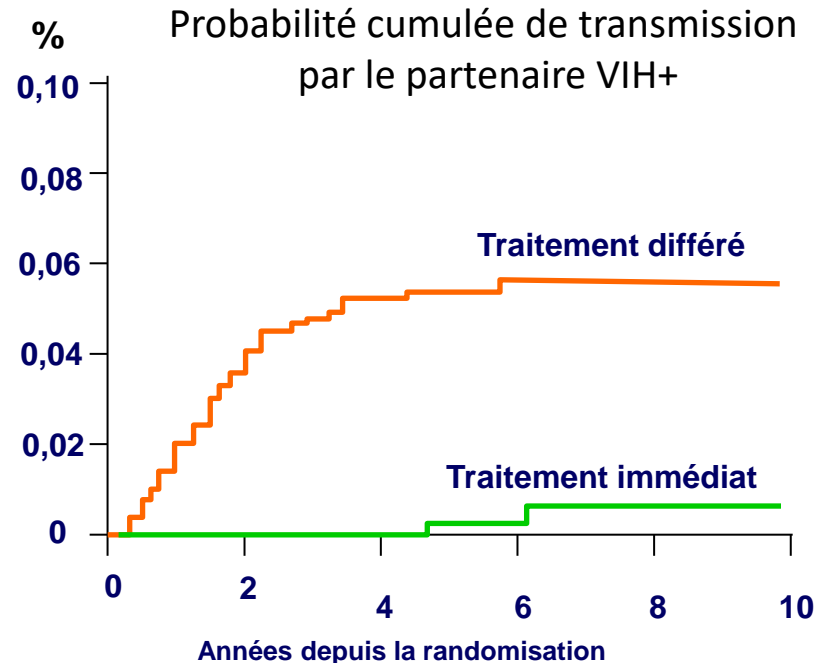


- **Primary efficacy endpoint: virologically linked HIV transmission**
- **Primary clinical endpoints: WHO stage 4 events, pulmonary TB, severe bacterial infection, and/or death**
- **Couples received intensive counseling on risk reduction and use of condoms**

**Cohen MS, et al. N Engl J Med.
2011;365:493-505.**

Essai HPTN 052 : prévention de la transmission par un traitement ARV précoce (TASP)

- **Essai ayant inclus 1 763 couples séro-différents** pour le VIH-1 (couples hétérosexuels pour 97 %, 50 % des participants infectés sont des hommes), de plusieurs continents (54 % d'Afrique)
 - Randomisation des participants index VIH+ (CD4 entre 350 et 550/mm³) pour Trt ARV :
 - immédiat
 - ou différé (CD4 < 250/mm³ ou SIDA)
 - Etude des infections observées chez les participants partenaires avec analyse virologique phylogénétique comparative
 - Début 2011, analyse intermédiaire objectivant une réduction par ARV de plus de 96 % des transmissions intra-couples
 - Analyse finale avec un suivi médian de 5,5 ans :
 - 78 infections VIH chez les partenaires, dont 46 intra-couple (incidence annuelle 0,5 % ; 3 dans bras immédiat, 43 dans bras différé soit une réduction de 93 % dans bras immédiat)
 - Aucun cas d'infection liée au partenaire index quand il est virologiquement contrôlé par ARV : 8 cas d'infections transmises par partenaire index, 3 dans bras immédiat et 5 dans bras différé
- 4 cas dans les 90 jours du début des ARV et 4 cas en échec virologique

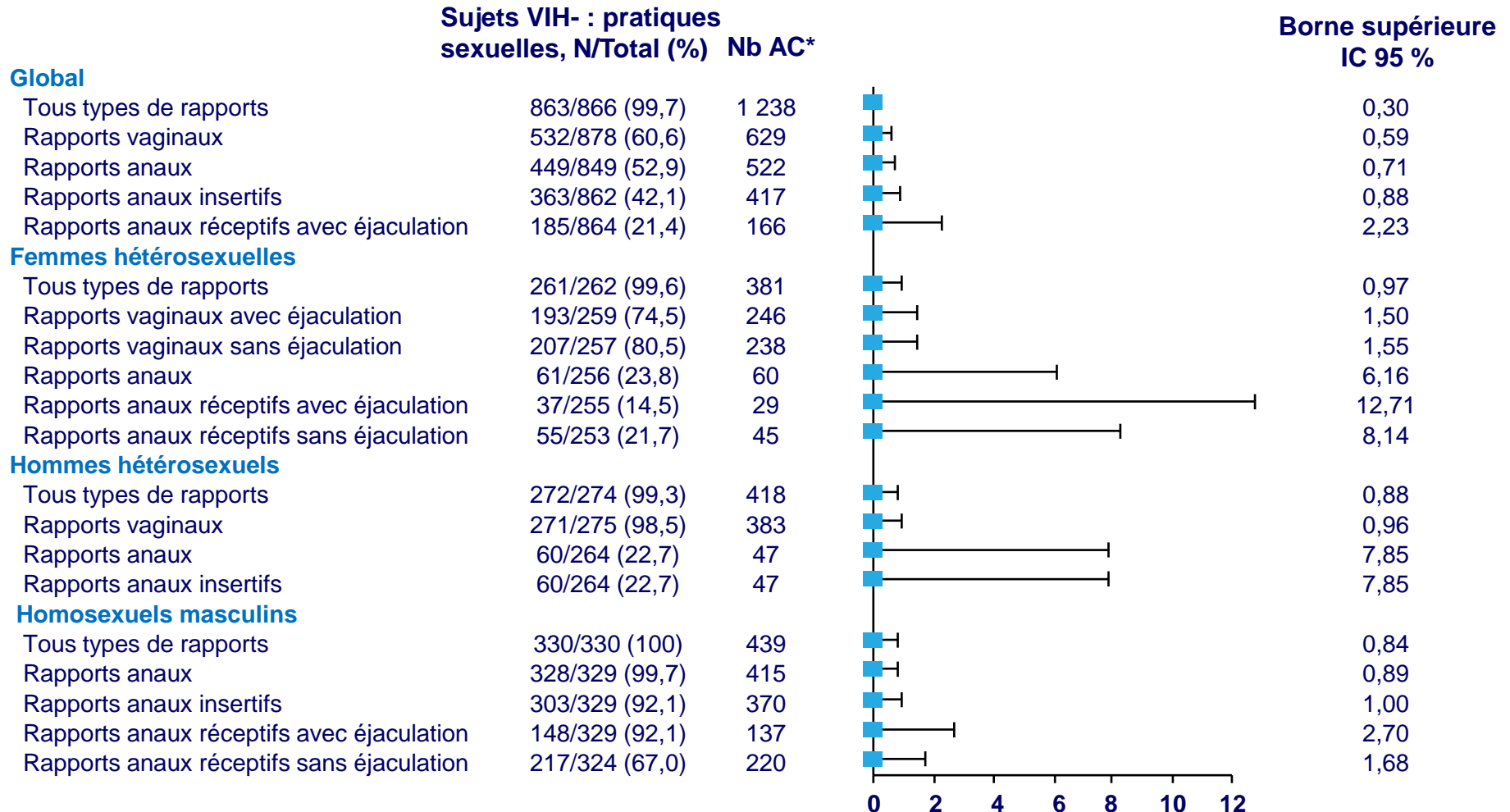


Etude PARTNER : risque de transmission du VIH au sein de couples séro-différents (1)

- Etude observationnelle multicentrique (75 sites européens)
- 888 couples séro-différents (HSH et hétérosexuels)
 - Partenaire VIH+ sous traitement ARV efficace (CV < 200 c/ml)
 - Rapports occasionnels non protégés
 - Pas d'utilisation de TPE ni de PrEP
 - Estimation du risque de transmission du VIH phylogénétiquement lié entre les 2 partenaires du couple
- Après 1 238 années-couple de suivi
 - Aucun cas de transmission intra-couple (11 cas de contamination par un VIH génétiquement différent de celui du conjoint)
 - Malgré une fréquence élevée (58 000) de rapports non protégés
 - Les partenaires séropositifs étant sous ARV avec CV < 200 c/ml
- Taux estimé de transmission = 0 (borne supérieure IC 95 % = 0,3/100 années-couple)

Etude PARTNER : risque de transmission du VIH au sein de couples séro-différents

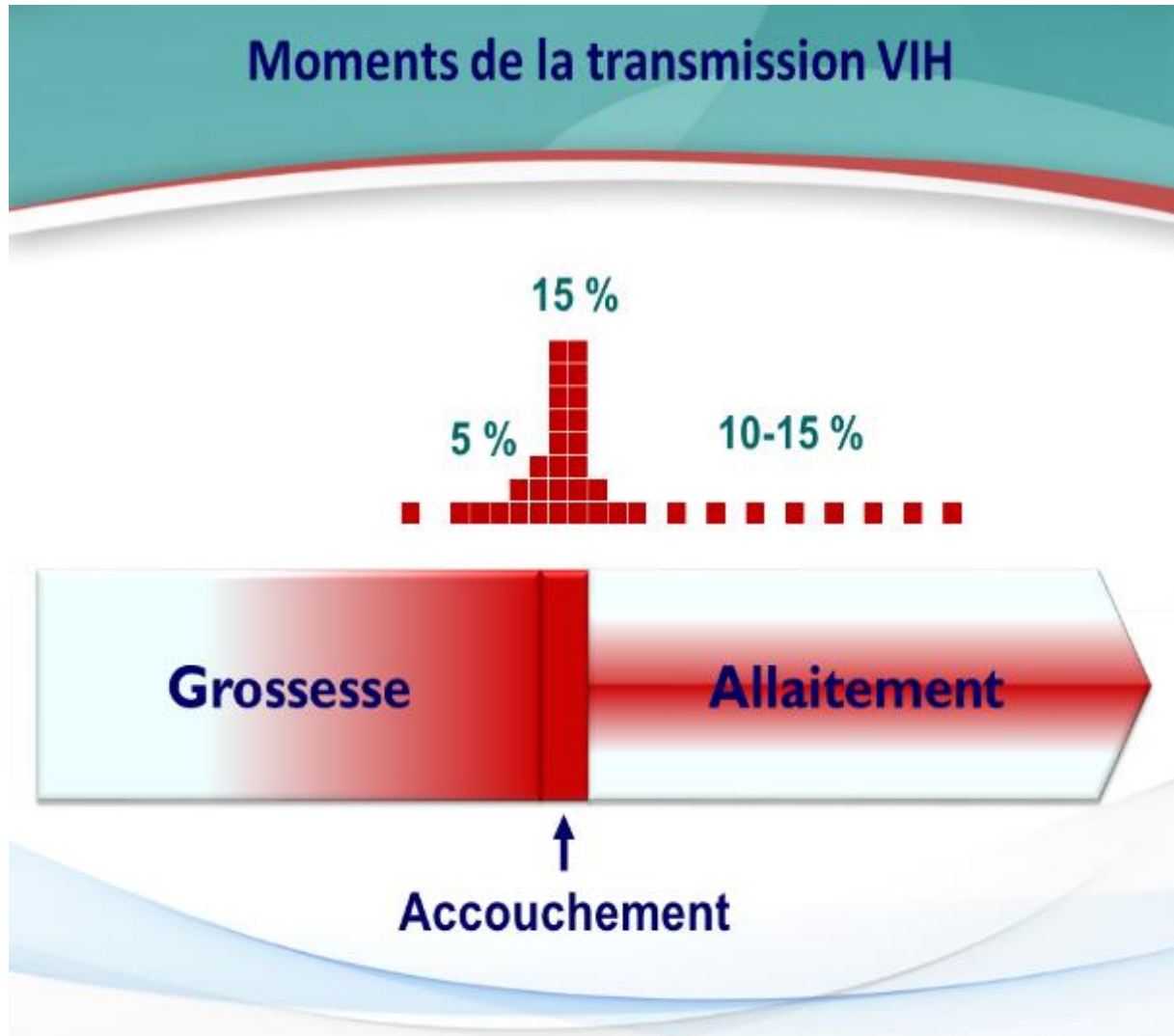
Taux de transmission selon la pratique sexuelle du partenaire VIH-



Nb AC* : nombre d'années-couple de suivi

Taux de transmission intra-couple (par AC)

La Transmission Mère-Enfant





Le début ... de la prévention par les ARV

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1994, by the Massachusetts Medical Society

Volume 331

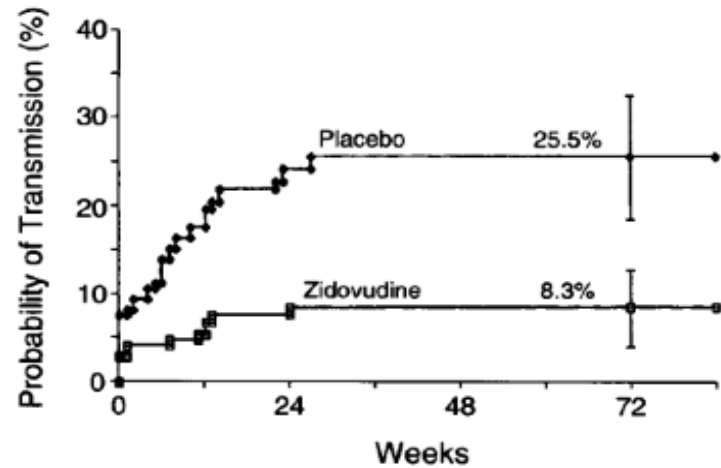
NOVEMBER 3, 1994

Number 18

REDUCTION OF MATERNAL-INFANT TRANSMISSION OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1 WITH ZIDOVUDINE TREATMENT

EDWARD M. CONNOR, M.D., RHODA S. SPERLING, M.D., RICHARD GELBER, PH.D., PAVEL KISELEV, PH.D., GWENDOLYN SCOTT, M.D., MARY JO O'SULLIVAN, M.D., RUSSELL VANDYKE, M.D., MOHAMMED BEY, M.D., WILLIAM SHEARER, M.D., PH.D., ROBERT L. JACOBSON, M.D., ELEANOR JIMENEZ, M.D., EDWARD O'NEILL, M.D., BRIGITTE BAZIN, M.D., JEAN-FRANÇOIS DELFRANSSY, M.D., MARY CULNANE, M.S., ROBERT COOMBS, M.D., PH.D., MARY ELKINS, M.S., JACK MOYE, M.D., PAMELA STRATTON, M.D., AND JAMES BALSLEY, M.D., PH.D.,

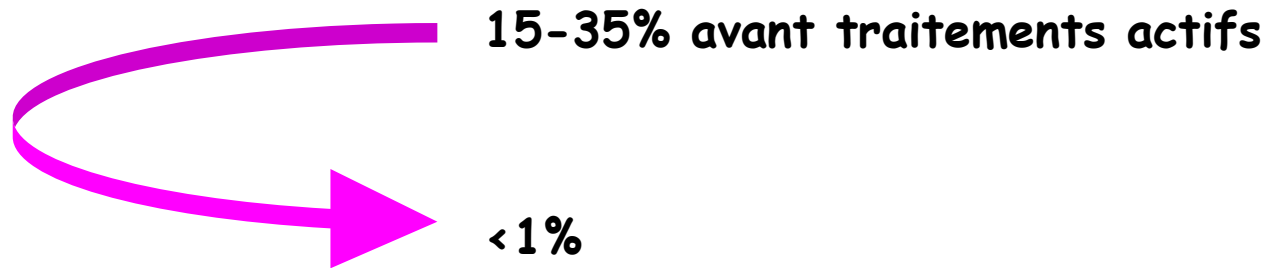
FOR THE PEDIATRIC AIDS CLINICAL TRIALS GROUP PROTOCOL 076 STUDY GROUP*



Placebo	183	84	42	37
Zidovudine	180	105	51	43

Figure 1. Kaplan-Meier Plots of the Probability of HIV Transmission, According to Treatment Group.

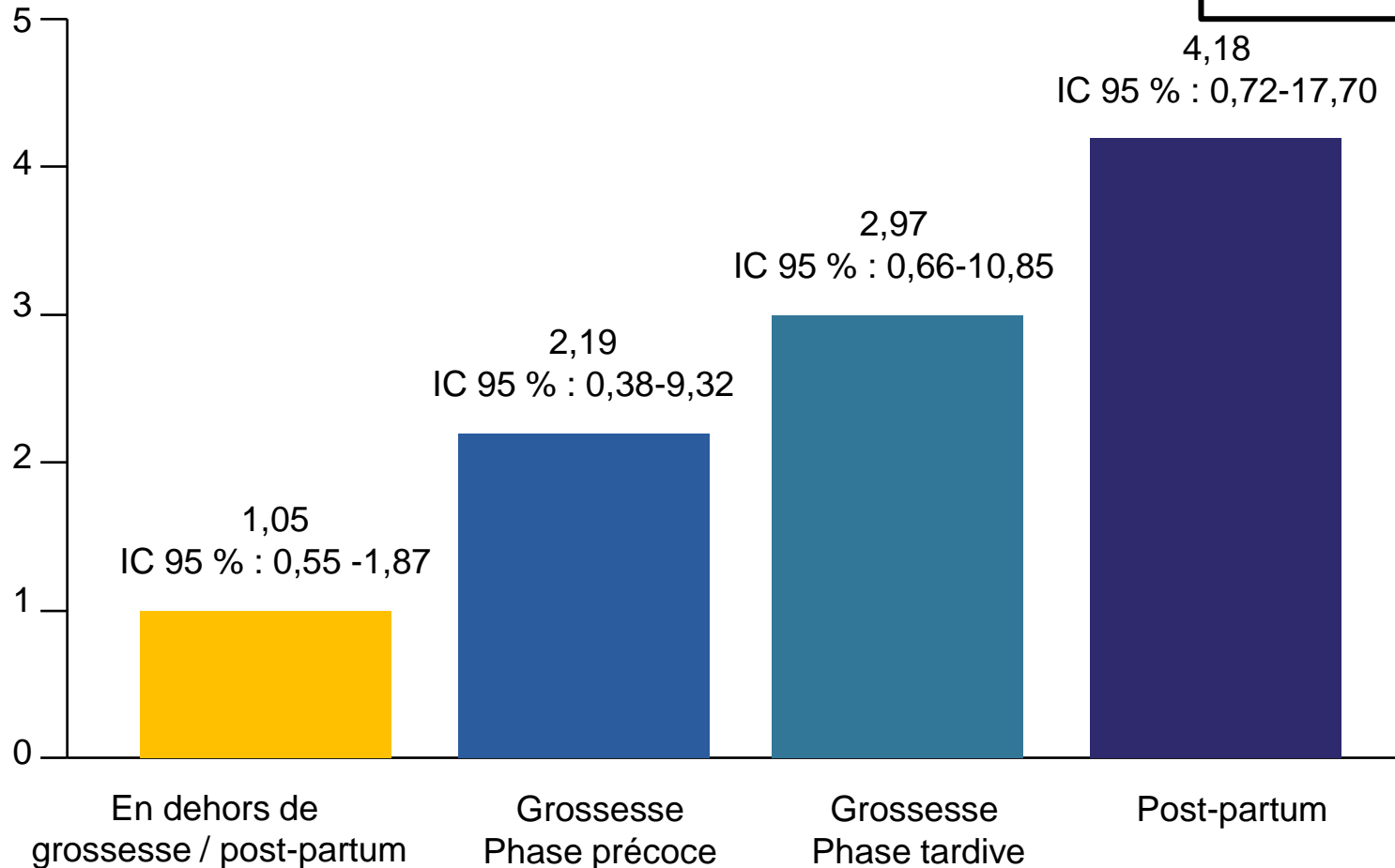
Transmission Mère-Enfant du VIH-1 en France



- Dépistage anténatal de toutes les Femmes/mères + dépistage du père OUI ++
 - Si mère VIH + :
 - Traitement ARV pour mère (à poursuivre après accouchement)
 - Suivi de la charge virale tous les mois les 3 mois avant accouchement
- OUI
- Allègement procédures obstétricales**
Si CV détectable à accouchement : procédures renforcées pour nouveau-né
- traitement ARV pour nouveau-né (2 à 4 semaines) oui
 - Césarienne que si charge virale non indétectable à l'accouchement OUI
 - Allaitement artificiel oui, mais commence à se discuter ++

Majoration du risque d'infection par le VIH au cours de la grossesse et de l'allaitement

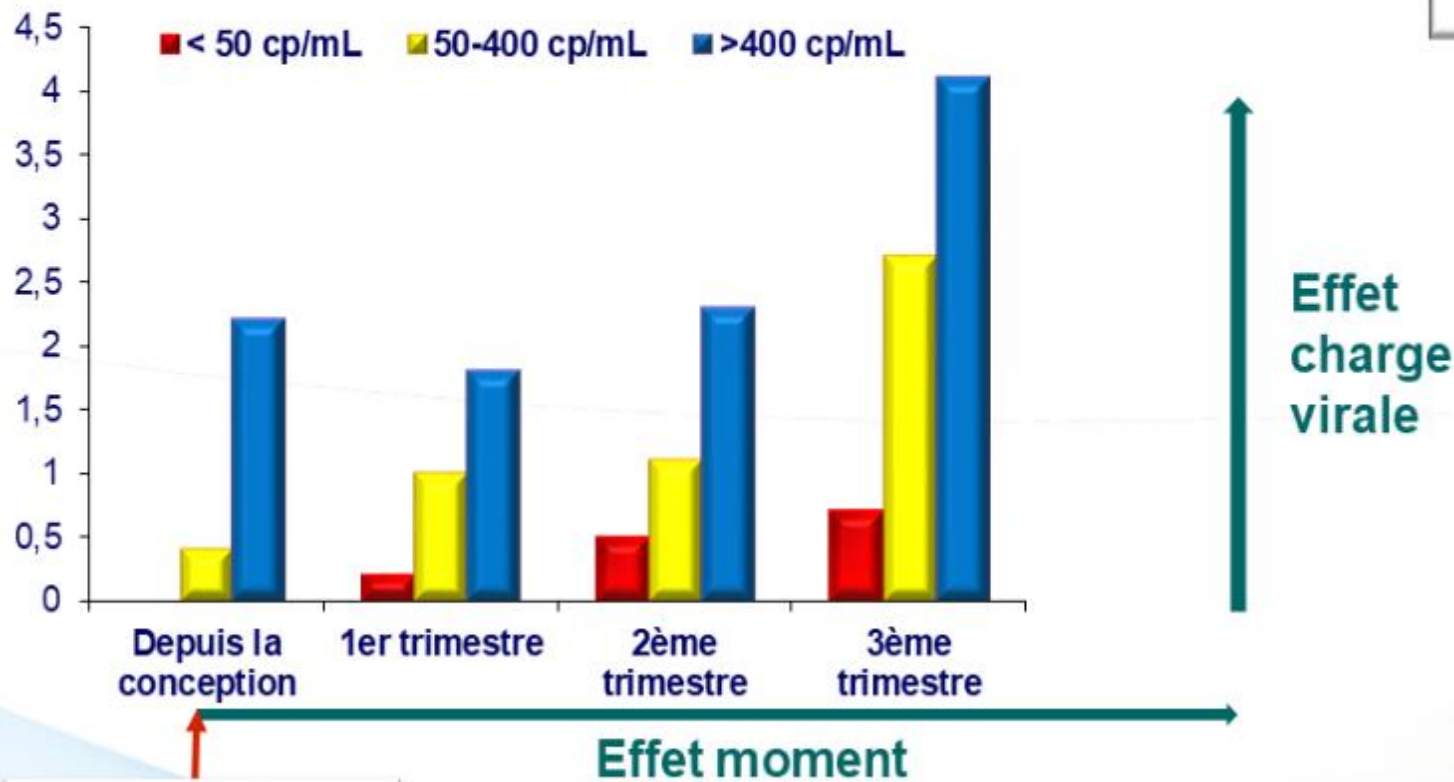
Penser à la PrEP !



* Calculée en considérant comme infectiosité de référence celle d'une femme de 25 ans, non enceinte, n'utilisant pas de PrEP, et dont le partenaire VIH+ a une CV plasmatique de 10 000 c/ml

Zéro transmission si un traitement efficace est débuté avant la conception et poursuivi pendant la grossesse

anRS
EPF
INSERM
CESP 1018



0 % [0,0 – 0,1]
n = 2 996

EPF (Enquête Périnatale Française)
2000-2010 : n = 8 075

Traitement ARV et grossesse

• Femme non traitée

- On débute le plus précocément possible, quelque soit le terme
- On utilise sauf cas particulier :
 - **2 INTI + 1 Inh Protéase ou 2 INTI + Inh Intégrase**
- abacavir + lamivudine (si HLA B5701-) ou tenofovir + emtricitabine (obligatoire si co-infection VHB)
- Poursuivre le traitement ARV après accouchement, quelque soit le stade

• Femme traitée

- Privilégier les mêmes
- Efavirenz interdit avant 12 SA
- Dolutégravir : risque accru d'anomalie de fermeture du tube neural décrit précédemment. Éviter si désir de grossesse et interdit avant 12 SA ?? (*Zash. Lancet Glob Health 2018;6(7):e804-e810*) **A NUANCER +++**

- Rilpivirine: surveiller les concentrations plasmatiques
- Elvitégravir : CI (concentrations insuffisantes)
- Etravirine , TAF, bictégravir : peu données tolérance

- Traitement débuté tardivement (3è trimestre) : Inhibiteur intégrase (raltégravir) + 2INRT et discuter (rarement) un renforcement par enfuvirtide



Transmission périnatale du VIH-1 en France

U = U pour les mères sous ARV depuis la conception

Taux de transmission selon la CV à l'accouchement pour les 6 316 femmes sous ARV à la conception

CV proche de l'accouchement	% (IC 95 %)	
< 50 c/ml ou limite de détection	0,00 (0 - 0,07)	0 / 5 482
50 - 399 c/ml	0,20 (0,01 - 1,56)	1 / 504
≥ 400 c/ml	2,42 (1,05 - 4,72)	8 / 330

-

- **Conclusion** : dans un contexte français d'accès aux ARV, de traitement continu pendant toute la grossesse, de suivi mensuel de la CV, de recommandation de non-allaitement, la transmission périnatale est réduite à zéro

Grossesse et VIH

Ce qui ne se discute plus :

Il n'y a plus de « sur-risque » d'anomalies congénitales « lié » au dolutégravir
(fin alerte : avril 2020)

Pourquoi encore des enfants infectés

- pas de mise sous ARV de la mère
- primo-infection... surtout pendant allaitement : re-tester +/- PrEP

L'exclusion des femmes enceintes des essais fait qu'elles sont moins bien suivies !

Allaitement et VIH

- Hors VIH, pas de doute sur l'intérêt de l'allaitement
 - Infection , allergie, diabète, maladies inflammatoires
- Dans le contexte français
 - Allaitement artificiel sécurisé
 - Bébé né non infecté et on veut qu'il le reste
 - Immaturité du tube digestif du nouveau-né
 - Risque de transmission résiduel non nul (observance non régulière par exemple...)
 - Risque de toxicité des ARV non nul
- on maintient... on maintenait la contre Indication de l'allaitement ?
- Attention, si l'allaitement maternel est choisi, l'accompagner par un suivi virologique de la mère et de l'enfant plus contraignant

Recommandations suisses 2019

Consultation multidisciplinaire



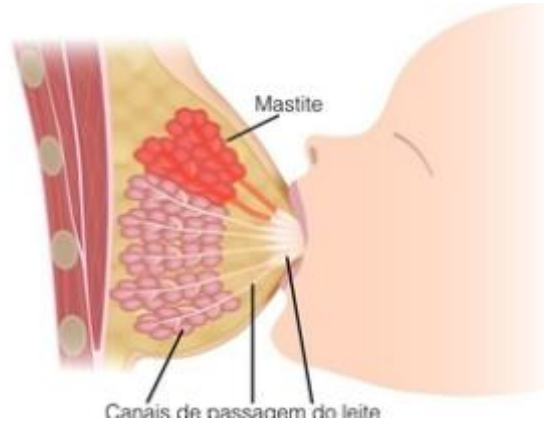
**Compliance
médicamenteuse**



Mastite



Aliments solides 0-4 mois

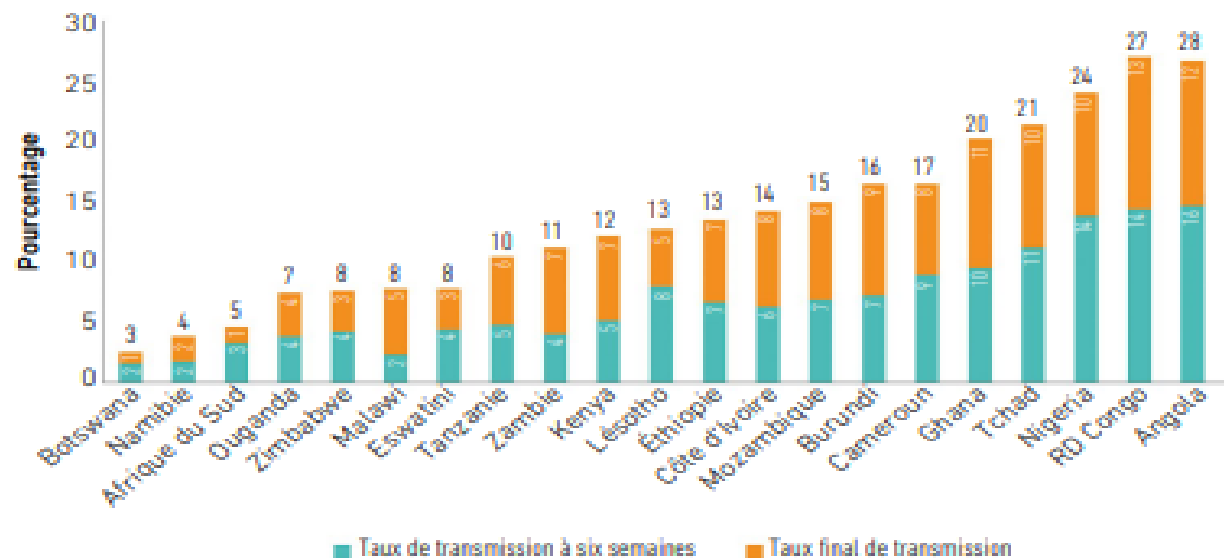


EN 2022	PARMI LES PVVIH DE 15 ANS ET PLUS POURCENTAGE DE CELLES QUI SUIVENT UN TARV	PARMI LES PVVIH ENFANTS DE MOINS DE 15 ANS POURCENTAGE DE CELLES QUI SUIVENT UN TARV
MONDIAL	77 % (65-90)	57 % (44-78)
AFRIQUE ORIENTALE ET AUSTRALE	83 % (70-98)	64 % (49-93)
AEFRIQUE OCCIDENTALE ET CENTRALE	82 % (72-95)	37% (29-45)



Figure 2 Taux de transmission mère-enfant du VIH-1 dans 21 pays d'Afrique à 6 semaines de vie et à distance, en 2019

Le combat continue !



Source : estimations ONUSIDA 2019.

Pourquoi un traitement ARV ?

Treatment As Prevention

Concept de Indéfectabilité = Intransmissibilité

U=U

On s'accorde sur la nécessité d'avoir une charge virale indéfectable depuis 6 à 12 mois (avec bien sûr poursuite des ARV) pour permettre des relations sexuelles non protégées dans le couple

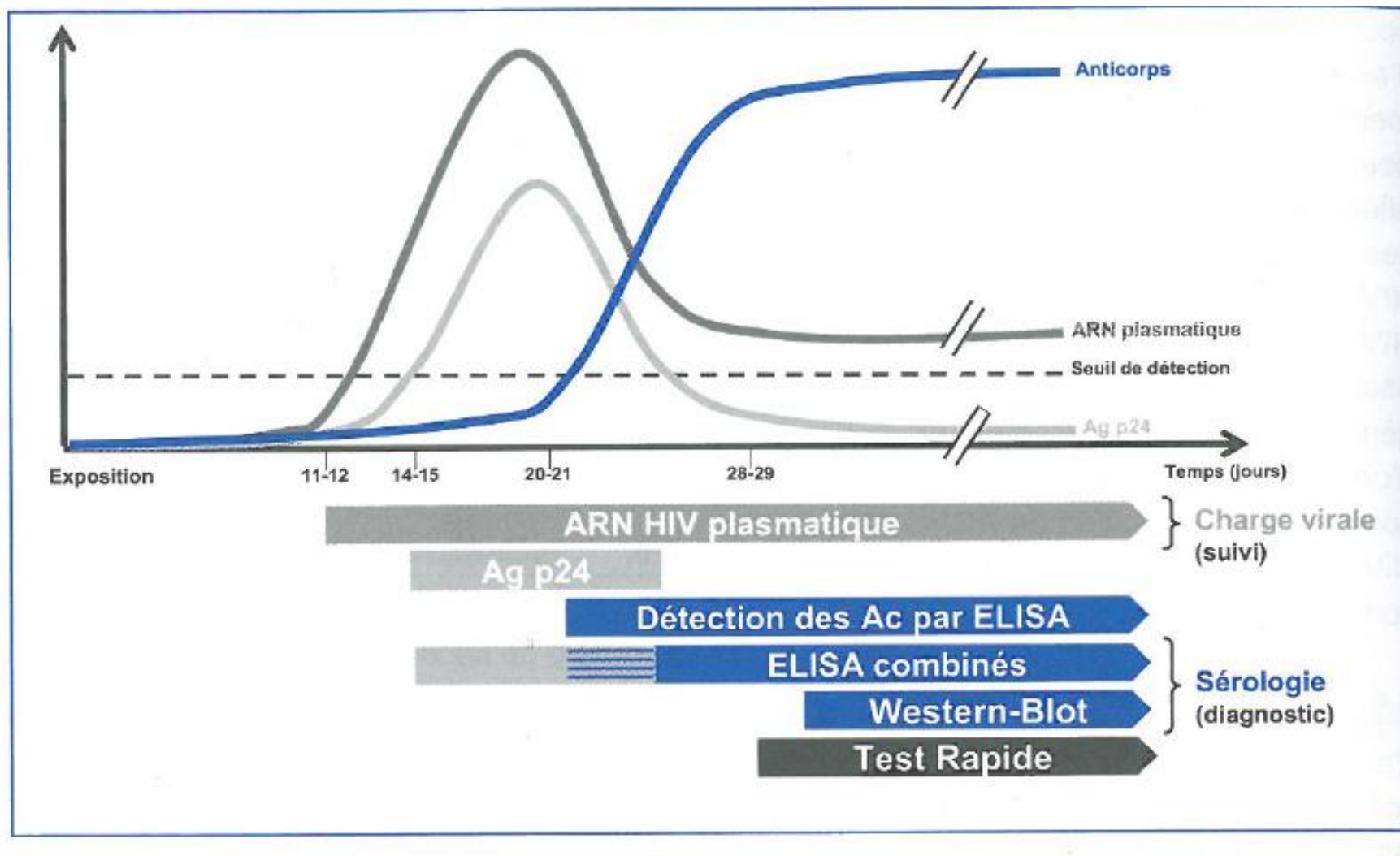
La PrEP : pre-exposure prophylaxis

- Principe : avoir un/des ARV « sur site » lors de l'exposition au virus
- Per os > rectal/vaginal
- Ténofovir/FTC (truvada)
- De nouvelles stratégies avec produits injectables (tous les 2 mois, bientôt tous les 6 mois)
- Prescription continue ...sauf pour la French-PrEP
(2cp entre H-24 et H-2 avant rapport « exposant » puis 1 cp/J tous les jours d'activité sexuelle et 1 jour de plus) ; que chez l'homme

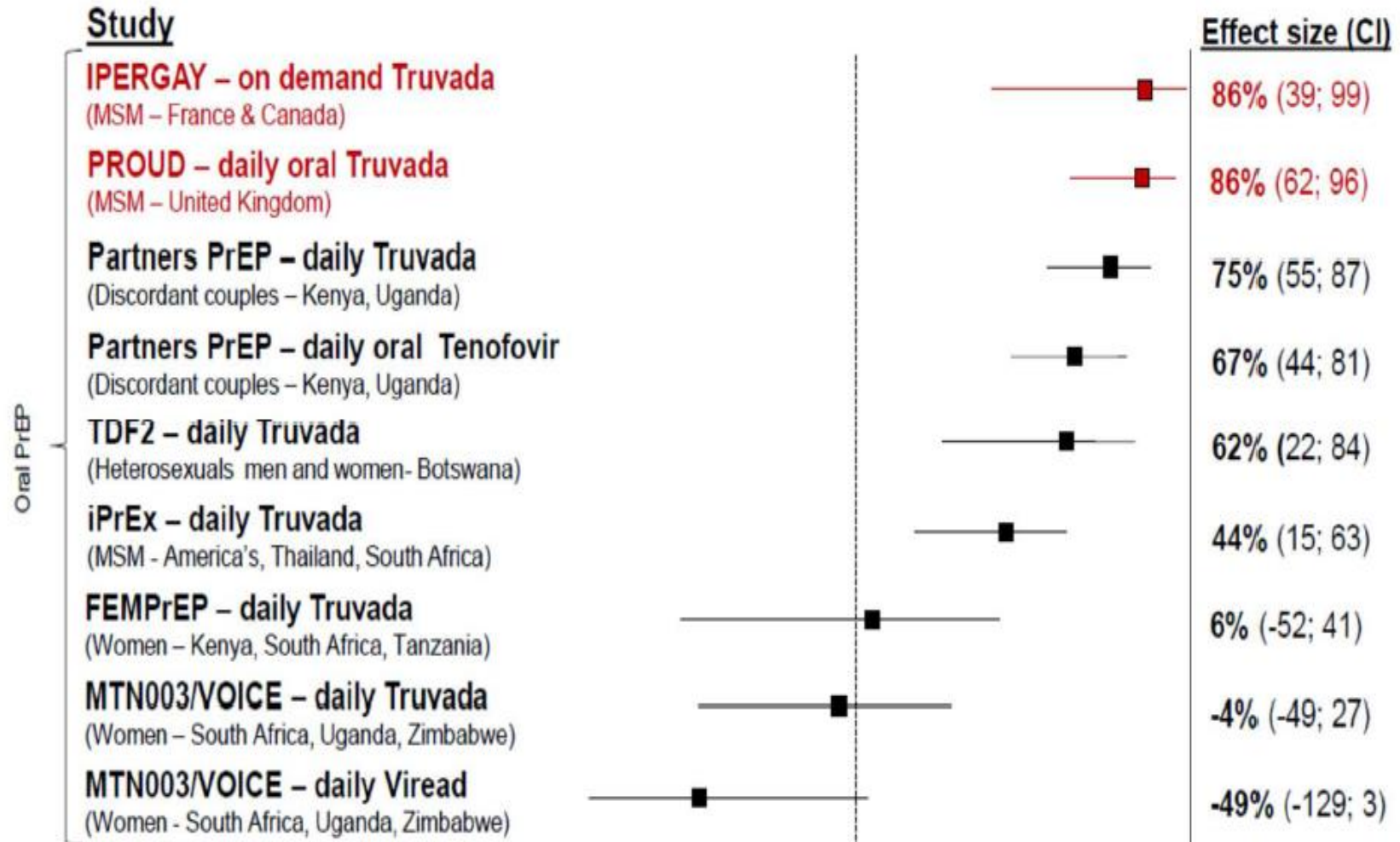
- **Dans le cadre d'une Prévention Combinée**

dépistage des autres IST, évoquer contraception, discuter chemsex..

Suivi biologique de la primo-infection VIH



Essais PREP ; bilan 2015



(extrait présentation S Abdool Karim, OMS 2015)

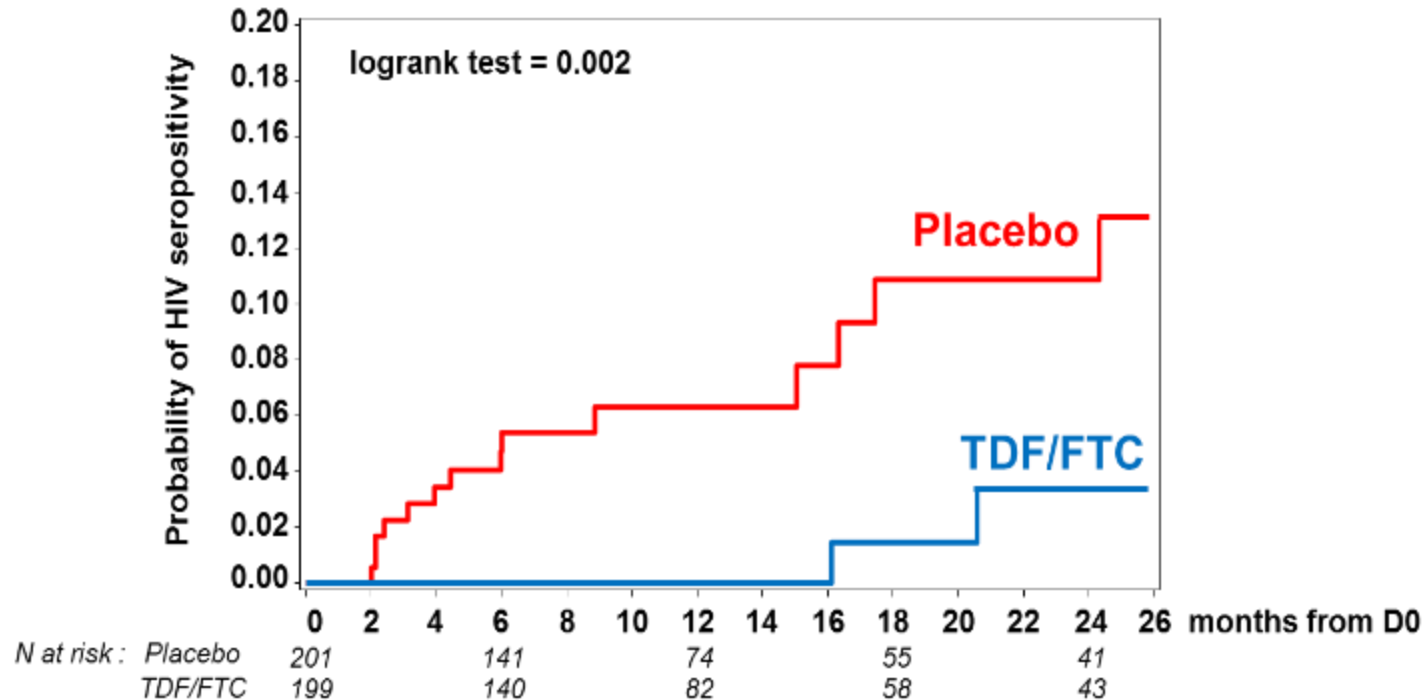
Etat des lieux de l'implémentation de la PrEP en France

- La PrEP a été approuvée en France en novembre 2015 dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)
- TDF/FTC peut être prescrit dans ce cadre par des médecins hospitaliers depuis janvier 2016 et dans les CeGIDD depuis juin 2016

Personnes éligibles à la PrEP	Personnes non éligibles à la PrEP
- Adultes \geq 18 ans	- Sérologie VIH positive ou inconnue
- Sérologie VIH négative (ELISA 4 ^{ème} génération)	- Signes ou symptômes de primo-infection
- Pas de signes de primo-infection	- Clairance de la créatinine $<$ 50 ml/min
- Absence d'exposition récente au VIH ($<$ 1 mois)	- Infection chronique VHB si PrEP à la demande
- Risque élevé d'acquisition sexuelle du VIH : HSH et transgenres avec : <ul style="list-style-type: none"> • Rappports anaux sans préservatifs avec \geq 2 partenaires au cours des 6 derniers mois • IST (syphilis, infection à <i>Chlamydia</i>, gonococcies, VHB, VHC) au cours des 12 derniers mois • Multiples TPE au cours des 12 derniers mois • Utilisation de drogues au moment des relations sexuelles (cocaïne, GHB, MDMA...) Autres personnes à risques (cas par cas) <ul style="list-style-type: none"> • Travailleurs du sexe n'utilisant pas de préservatifs • Personnes vulnérables n'utilisant pas de préservatifs exposées à des personnes de groupe à risques (UDIV, personnes avec multiples partenaires sexuels, personnes de régions à forte prévalence de l'infection VIH) 	- Allaitement

Ca va changer !!!

KM Estimates of Time to HIV-1 Infection (mITT Population)



Mean follow-up of 13 months: 16 subjects infected
14 in placebo arm (incidence: 6.6/100PY) and **2 in TDF/FTC arm** (incidence: 0.94/100PY)

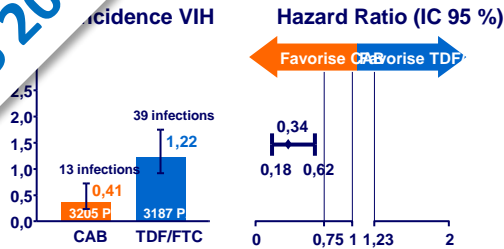
86% relative reduction in the incidence of HIV-1 (95% CI : 40-99, p=0.002)

NNT for one year to prevent one infection : 18

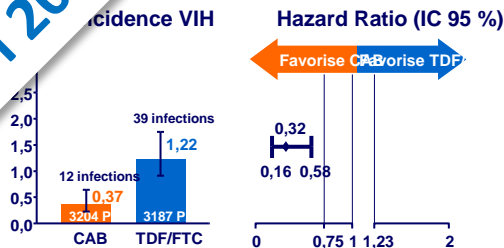
Essai HPTN 083 : mise à jour des données d'efficacité et de tolérance de cabotégravir IM Q8S versus TDF/FTC per os

Analyse principale

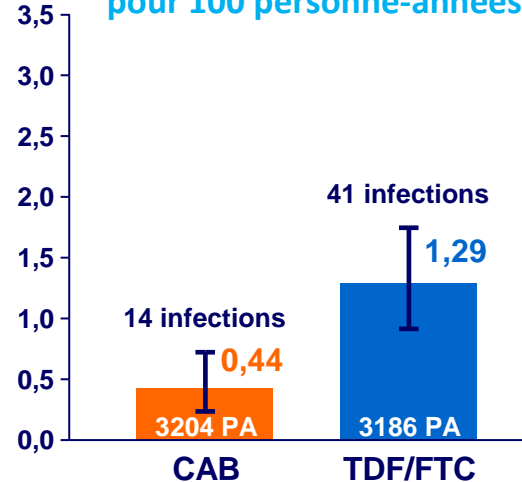
AIDS 2020



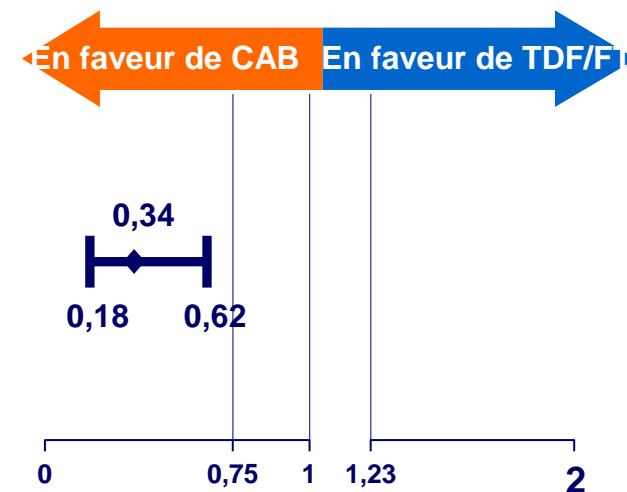
CROI 2021



Incidence VIH pour 100 personne-années



Hazard Ratio (IC 95 %)



Autres essais

Avec islatravir (cp mensuel et sous-cutanée annuelle) : en suspens

Avec lénacapavir (cp QD et sous-cutanée tous les 6 mois)

TAF en discontinu « short »

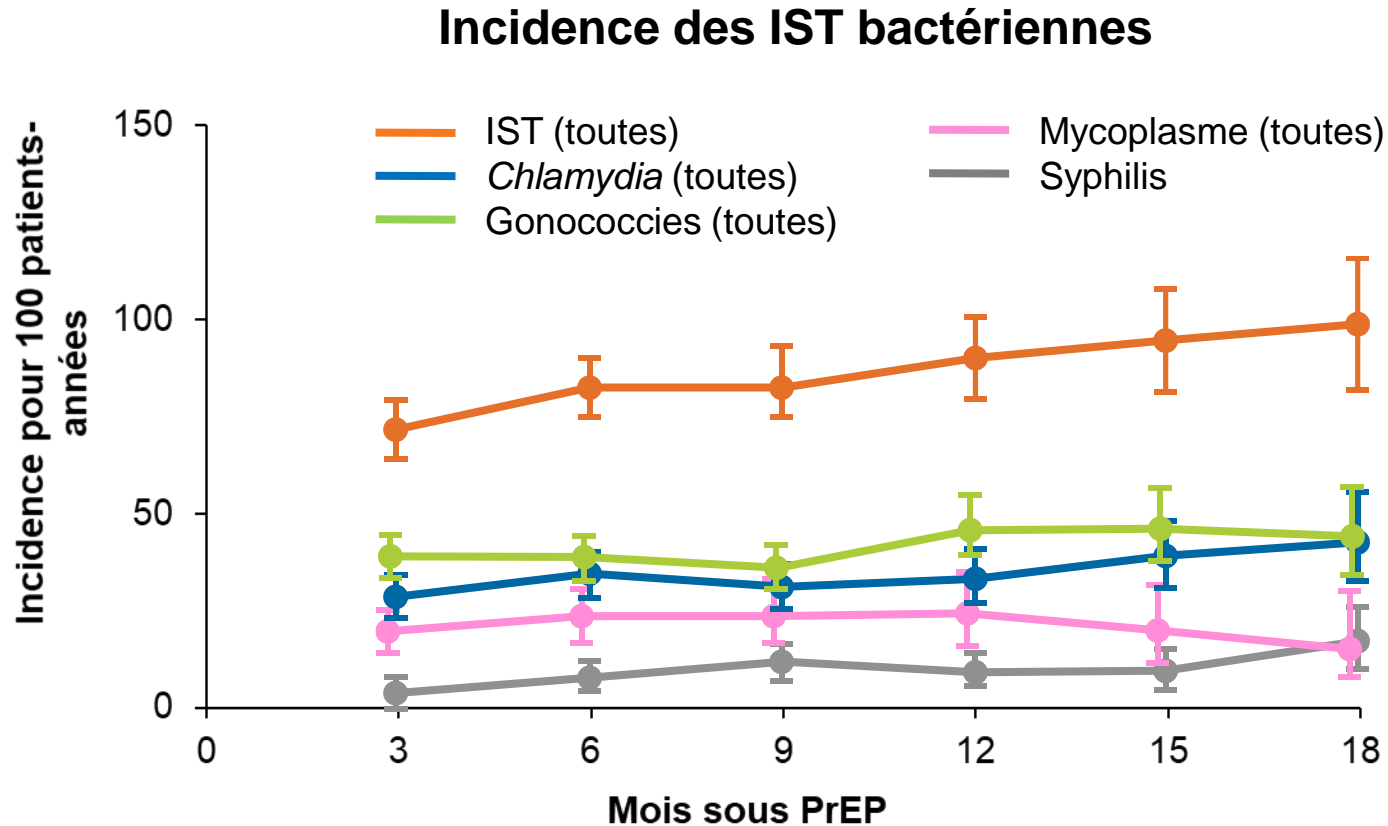
La PREP

- Où en est-on
 - Utilisation augmente dans cadre prévention combinée avec IST
 - Déficit d'utilisation chez la femme : 36 % des nouveaux diagnostics et < 3% initiation PrEP
 - Dans le monde : 2 millions en 2022 ; montée en charge de la PrEP injectable (cabotégravir seul)

Si le Prépeur est VHB +, ne pas faire de PrEP discontinue et poursuivre si stade cirrhose.

PrEP

- Étude ANRS-PREVENIR : résultats à 2 ans (3)



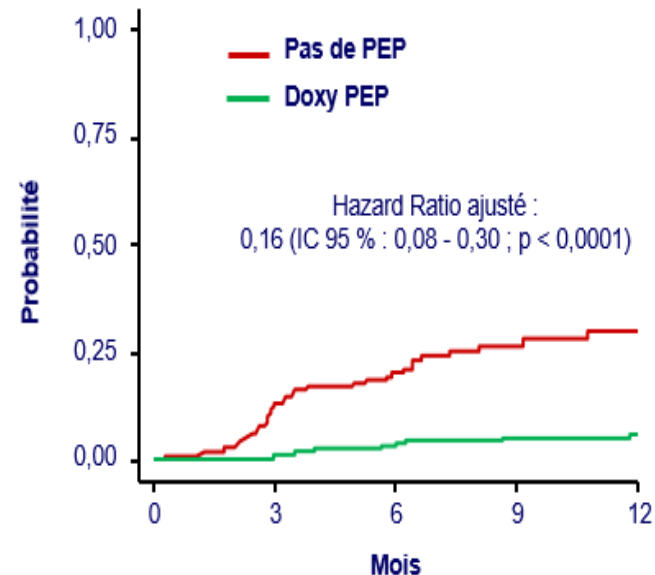
→ **Augmentation de l'incidence de +38 % par an ($p < 0,001$)**

DoxyPEP (version 2023)

Sujets à haut risque IST 200 mg doxycycline dans les 24h suivant prise de risque (tolérance jusqu'à 72h) ; max 3 « schémas » par semaine

Critère de jugement principal Doxy PEP : délai jusqu'au 1^{er} épisode de CT ou syphilis

- Pas d'interaction entre intervention Doxy PEP et intervention vaccin 4CMenB (p = 0,99)
- Durée médiane de suivi : 9 mois (IQR = 6 à 12)
- 49 participants infectés
 - 36 dans le bras pas de PEP (incidence : 35,4/100 pa)
 - 13 dans le bras Doxy PEP (incidence : 5,6/100 pa)



N à risque					
Pas de PEP	170	137	99	47	22
Doxy PEP	332	271	220	144	83

Il suffit de traiter 5 patients pour éviter 1 IST
Pas d'effet sur gonocoque

Rebond virologique après une rémission prolongée

- Histoire d'un patient chez lequel une primo-infection précoce n'a pas été détectée par les tests ELISA 4^{ème} génération au moment de l'initiation d'une PrEP
- A J0 de la PrEP : la quantification de l'ARN VIH réalisée de façon systématique a permis de diagnostiquer la primo-infection (PrEP instaurée 12 j après la date présumée d'infection par le VIH)
- 9 jours après le début de la PrEP : début de quadrithérapie (TDF/FTC + DRV/r + RAL)
- Prélèvements séquentiels (biopsies sigmoïdiennes, ganglionnaires, prélèvement de moëlle osseuse, LCR, plasma sanguin et PBMC)

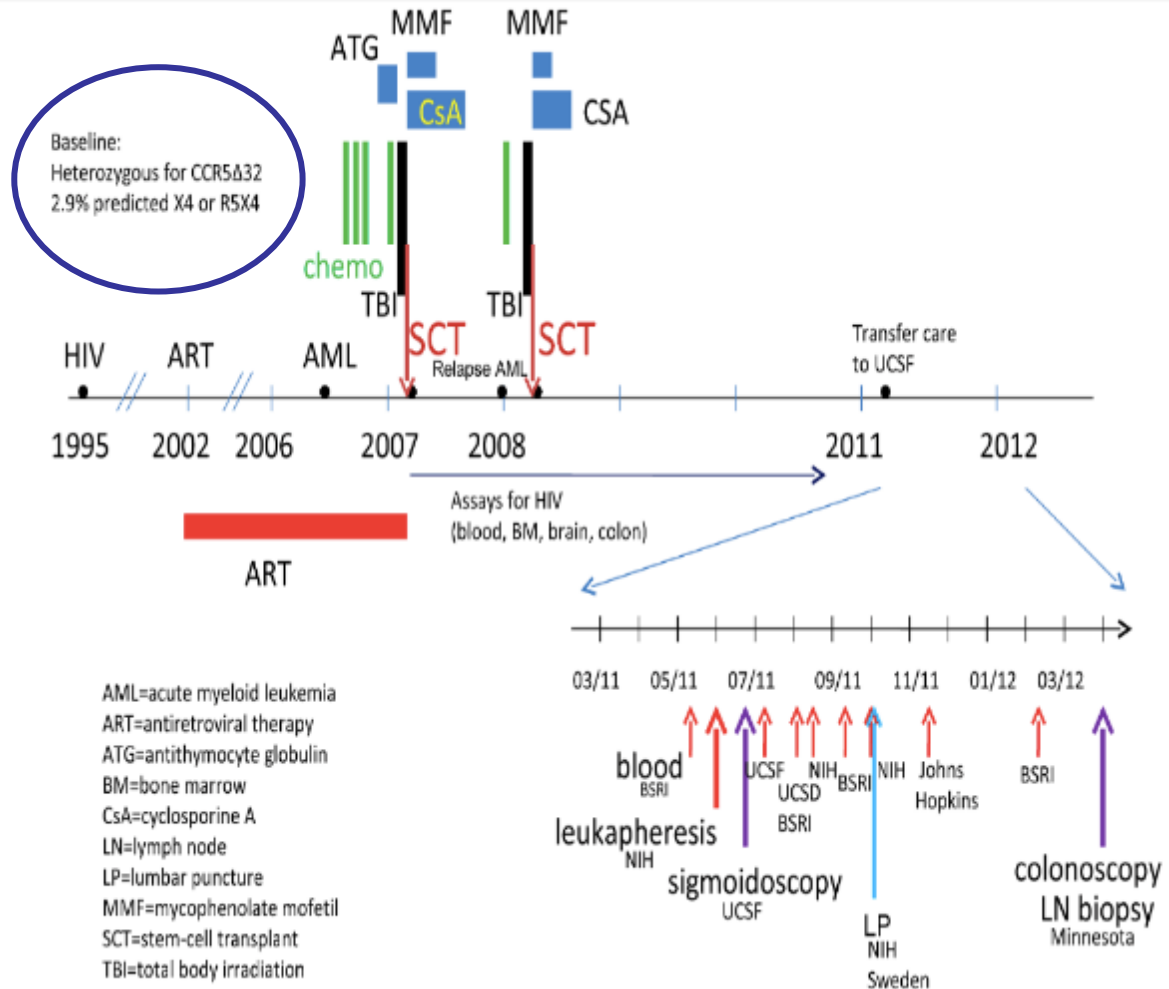
GUERISON = MISSION IMPOSSIBLE ... REMISSION POSSIBLE !!

Le patient dit de Berlin

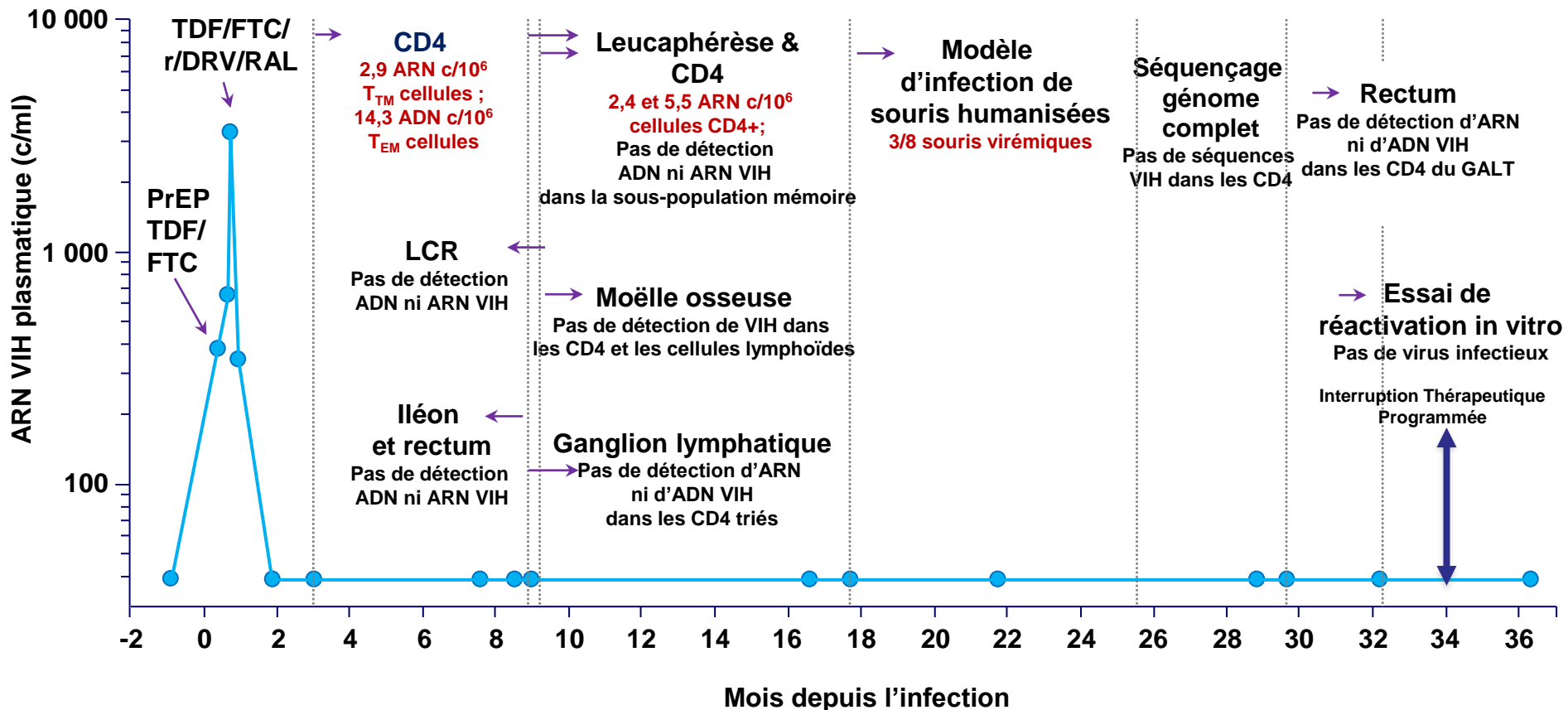


Timothy Brown
(March 1966 – September 2020)
“guéri” du VIH : 2008-2020

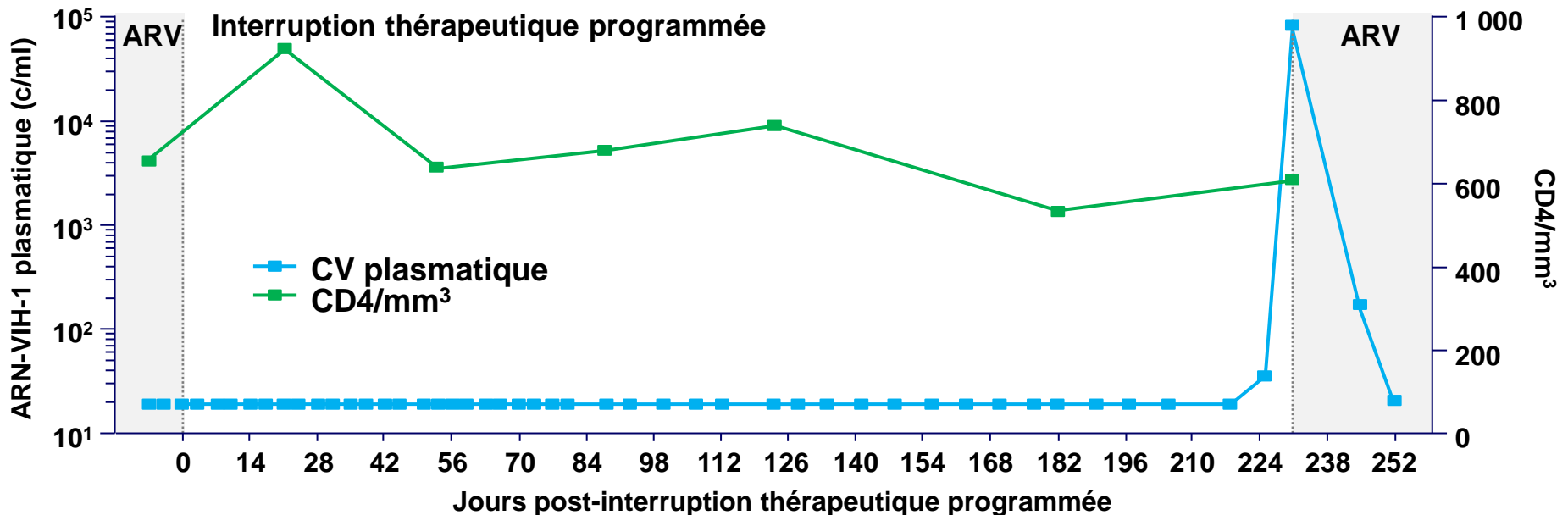
BLOOD, 10 MARCH 2011 • VOLUME 117, NUMBER 10



Détection intermittente de faible niveau de VIH sous ARV



- Interruption thérapeutique programmée du traitement ARV après 34 mois
- L'ARN-VIH plasmatique est resté indétectable pendant 231 jours puis a rebondi à un niveau très élevé. La séquence virale au rebond était identique à celle isolée au moment de l'infection



- Chez ce patient, il est très probable (> 95 %) que la taille du réservoir juste avant l'interruption du ART soit < 0,002 Unités Infectieuses par million de cellules, ce qui correspondrait à environ 200 cellules latentes infectées

1983 – 2009: Obstacles à l'Immunité et aux Vaccins

- ✓ Cycle viral (le Cheval de Troie)
- ✓ Variabilité du VIH

