



## L'initiation d'un traitement ARV comprenant un inhibiteur d'intégrase est associée à un risque d'IRIS accru chez les patients exposés


Dutertre M, Cuzin L, Pugliese P, Joly V, Valantin M-A, Cotte L, Huleux T, Delobel P et Martin-Blondel G, pour le groupe DAT'AIDS







**Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :**

**Intervenant :** DELOBEL Pierre

**Titre:** INSTI et IRIS

 L'orateur ne souhaite pas répondre

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique  OUI  NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents  OUI  NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations BMS, Gilead, MSD, Janssen  OUI  NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique Etudes GEMINI-1 et ATLAS (ViiV)  OUI  NON

# Place croissante des anti-intégrases (INSTI) dans l'arsenal thérapeutique

- **INSTI recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne chez PvVIH naïfs**
  - 4/6 options recommandées en France
  - 4/4 options recommandées par IAS
- **Nombreux avantages INSTI**
- **Rapidité de contrôle de la réplication virale VIH sous INSTI vs INNTI et IP/r**
  - Réduction de la CV VIH de l'ordre de 2 log<sub>10</sub> copies/mL entre J0 et J10
  - Délai médian de suppression virologique 4 semaines

# La rapidité de la suppression virologique est un facteur de risque d'IRIS

- 16% (11-22) des PvVIH débutant un traitement ARV présentent des manifestations inflammatoires attribuées à la restauration immunitaire
- Principaux facteurs de risque décrits:

---

Infection VIH évoluée

- Immunosuppression ( $< 100$  LTCD4/mm<sup>3</sup>)

---

Infection opportuniste avec une charge antigénique élevée

- Infection opportuniste étendue
- Délai court entre traitement de l'infection opportuniste et initiation des ARV (clairement démontré pour la tuberculose cf STRIDE & SAPIT)

---

Contrôle rapide de la réplication virale VIH

- Décroissance CV-VIH  $> 2 \log_{10}$  copies/mL au 3<sup>ème</sup> mois
  - IP/r ou INNTI versus IP ou 3 INTI
-

# Impact d'un INSTI sur l'incidence de l'IRIS chez des patients exposés?

- Objectif : Comparer l'incidence des IRIS chez des patients à risque débutant un traitement ARV comprenant ou non un INSTI
- Etude rétrospective, cohorte prospective Dat'AIDS
- Critères d'inclusion:
  - Patients à risque d'IRIS: CD4  $<200/\text{mm}^3$  en l'absence de traitement ARV efficace (naïfs ou sous traitement ARV non efficace)
  - Initiant le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2015 un traitement ARV efficace comprenant (INSTI<sup>+</sup>) ou non un INSTI (INSTI<sup>-</sup>)
  - Hospitalisés pour IRIS\* dans les 6 mois suivant l'initiation des ARV (IRIS sévères)

# Résultats / Population

---

Caractéristiques des 2287 patients inclus	
Age*	45 (37-53)
Sexe masculin	63%
Mode d'acquisition	
Homo/bisexuel	30,6%
<i>Hétérosexuel</i>	53,5%
UDIV	2,5%
Autre/Inconnu	13,4%
CV VIH pré-ARV* (log <sub>10</sub> copies/ml)	5,23 (4,77-5,66)
CD4 pré-ARV* (/mm <sup>3</sup> )	83 (31-146)
Premier schéma avec INSTI	398 (17,4%)
IRIS (requérant hospitalisation)	41 (1,8%)

---

- Faible incidence IRIS
- Définition stricte de l'IRIS
- IRIS hospitalisés
- IRIS liés à HSV/VZV/HPV non pris en compte

# Résultats / Evènements IRIS

<b>IRIS (requérant hospitalisation)</b>		<b>41 (1,8%)</b>
Délai de survenue (jours)		35 (18-79)
Type d'IRIS	Révéléateur	22/41 (54%)
	Paradoxal	19/41 (46%)
Agent infectieux	Tuberculose	12
	MAC	10
	LEMP	6
	CMV	5
	Sarcome de Kaposi	4
Toxoplasmose, Cryptococcose, VHB		2/1/1

**53%**

# Résultats / INSTI+ vs INSTI-

	INSTI+ (N=398)	INSTI- (N=1889)	P
Age*	45 (37-55)	45 (37-53)	0,3
Sexe masculin	65,8 %	61,9%	0,3
Mode d'acquisition			
Homo/bisexuel	30,7%	30,6%	0,9
Hétérosexuel	53%	53,6%	
UDIV	2,5%	2,4%	
Autre/Inconnu	13,8%	13,4%	
CV VIH pré-ARV* (log <sub>10</sub> copies/ml)	5,3 (4,8-5,7)	5,2 (4,7-5,6)	0,06
CD4 pré-ARV* (/mm <sup>3</sup> )	34 (16-85)	84 (32-146)	0,06
CV VIH à 3 mois* (log <sub>10</sub> copies/ml)	1,68 (1,4-2,1)	2,01 (1,6-2,5)	<0,01
CD4 à 3 mois* (/mm <sup>3</sup> )	173 (102-279)	192 (119-270)	0,24

\* médiane (IQ 25-75)



# Résultats / IRIS / INSTI+ vs INSTI-

	INSTI+	INSTI-	P
<b>IRIS</b>	<b>12/398 (3%)</b>	<b>29/1889 (1,5%)</b>	<b>0,05</b>
IRIS lié: Tuberculose	5 (42%)	7 (24%)	0,81
MAC	2 (17%)	8 (28%)	
LEMP	1 (8%)	5 (17%)	
CMV	2 (17%)	3 (10%)	
Sarcome de Kaposi	2 (17%)	2 (7%)	
Toxo/Crypto/VHB	0	4 (13%)	
<b>OR IRIS</b>	<b>1,99 [1,09-3,47]</b>	<b>Ref.</b>	<b>0,04</b>

Facteurs associés à la survenue d'un IRIS en régression linéaire		OR
CV VIH pré-ARV (1 log <sub>10</sub> copies/ml)		1,79 (1,23-2,65)
CD4 pré-ARV (1 CD4/mm <sup>3</sup> )		0,99 (0,98-0,99)
<b>INSTI</b>		<b>1,96 (1,07-3,43)</b>

- IRIS requérant une hospitalisation 2 fois plus fréquents chez des patients  $< 200 \text{ CD4/mm}^3$  et initiant un traitement ARV comprenant un INSTI
  - Résultats similaires retrouvés dans cohorte ATHENA
- **Suppression virologique plus rapide par ARV plus puissant pourrait majorer le risque d'IRIS**
  - Soutenu par CV VIH inférieure à M3 dans le groupe INSTI
- **Potentiel biais d'indication : INSTI plus souvent prescrit chez patients avec infection à mycobactéries?**

# Conclusion

- Utilisation d'un INSTI pourrait majorer le risque d'IRIS chez des patients cumulant déjà d'autres facteurs de risque, typiquement les patients pris en charge tardivement avec une infection opportuniste
  - 30% de « Late presenters < 200 CD4/mm<sup>3</sup> » dans la cohorte COHERE en 2013
- Risque accru d'IRIS possiblement à considérer chez des patients susceptibles de développer des IRIS graves (neurologiques)
  - Risque doit être mis en balance avec les qualités certaines des INSTI chez les patients ayant une maladie avancée
  - Surveillance clinique dans la période à risque d'IRIS (M0-M3)

# Merci

- Au groupe DAT'AIDS
- A vous de votre attention

# Impact d'un INSTI sur l'incidence de l'IRIS chez des patients exposés?

- **Définition IRIS basée sur critères ACTG modifiés**
  - Symptômes évocateurs d'une pathologie infectieuse ou inflammatoire
  - Décroissance de la CV-VIH  $> 2 \log_{10}$  copies/mL
  - Non expliqués par une nouvelle IO sans caractère inflammatoire, l'évolution attendue de l'IO ou un effet secondaire médicamenteux
- **Analyse des dossiers anonymisés et en aveugle du traitement reçu par 3 médecins**
- **Analyse statistique : régression linéaire pour calcul de l'Odds Ratio de la survenue d'IRIS selon le type de traitement ARV (INSTI + ou -)**

# Délai de survenue de l'IRIS

