



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^{ère} 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 log₁₀ 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/mm³)

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^{ème} 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/mm³ en l'absence de traitement ARV efficace (naïfs ou sous traitement ARV non efficace)
 - Initiant le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2015 un traitement ARV efficace comprenant (INSTI⁺) ou non un INSTI (INSTI⁻)
 - 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 ₁₀ copies/ml)	5,23 (4,77-5,66)
CD4 pré-ARV* (/mm ³)	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

IRIS (requérant hospitalisation)

41 (1,8%)

Délai de survenue (jours)

35 (18-79)

Type d'IRIS

Révélateur

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 ₁₀ copies/ml)	5,3 (4,8-5,7)	5,2 (4,7-5,6)	0,06
CD4 pré-ARV* (/mm ³)	34 (16-85)	84 (32-146)	0,06
CV VIH à 3 mois* (log ₁₀ copies/ml)	1,68 (1,4-2,1)	2,01 (1,6-2,5)	<0,01
CD4 à 3 mois* (/mm ³)	173 (102-279)	192 (119-270)	0,24

* médiane (IQ 25-75)

Résultats / IRIS / INSTI+ vs INSTI-

	INSTI+	INSTI-	P
IRIS	12/398 (3%)	29/1889 (1,5%)	0,05
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%)	
OR IRIS	1,99 [1,09-3,47]	Ref.	0,04

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

- 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/mm³ » 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

