



# Traitement post-exposition

Dr Sandrine HENARD  
(CHU Nancy-Brabois)

# Traitement post-exposition (TPE) : Rationnel

- Objectif : diminuer le risque de transmission en réduisant la charge virale
- Principe :
  - Agir avant la propagation virale
  - Agir avant l'atteinte de système immunitaire
  - Le TPE est d'autant plus efficace qu'il est donné tôt \*, que l'observance est bonne et qu'il y a peu de résistance primaire aux molécules utilisées
- À instaurer dans les plus brefs délais (au mieux dans les 4h, au moins avant 48h)

# Traitement post-exposition (TPE) : Efficacité

## Efficacité du TPE basée sur

– des modèles animaux

méta-analyse\* de 25 études sur 408

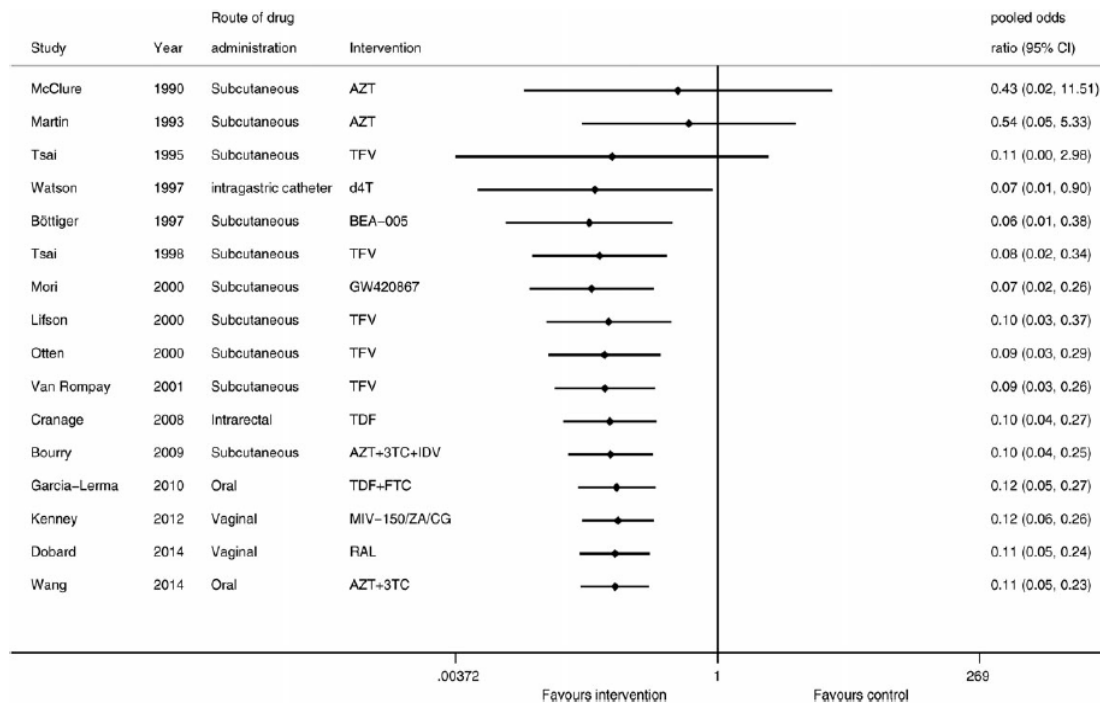
primates : **OR 0,11 (0,05-0,23)**

– une étude rétrospective cas témoin\*\* :

**OR 0,19 (0,06-0,52)**

– Aucune étude contrôlée randomisée

=> problème éthique



\* Irvine C et al. CID juin 2015

\*\* Cardo D et al. NEJM 1997

# Les recommandations

# Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection-Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV (nonoccupational post-exposure prophylaxis [nPEP]) VA Greater Los Angeles Healthcare System

January 27, 2013

## Choice of treatment for nPEP

- Recommended regimen

Integrase-inhibitor based      Raltegravir plus tenofovir & emtricitabine (Truvada™);

- Preferred Alternative regimens (GLA)

Protease inhibitor              Darunavir plus ritonavir plus tenofovir & emtricitabine (Truvada™)

Protease inhibitor              Atazanavir plus ritonavir plus tenofovir & emtricitabine (Truvada™)

- Other Alternative regimens

Protease inhibitor              Fosamprenavir plus ritonavir plus tenofovir & emtricitabine (Truvada™)

Protease inhibitor              Lopinavir/ritonavir (Kaletra™) plus tenofovir & emtricitabine (Truvada™)

Protease inhibitor              Any of the above protease inhibitor regimens plus zidovudine & lamivudine (Combivir™)

# Updated US Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to Human Immunodeficiency Virus and Recommendations for Postexposure Prophylaxis

Sep. 2013

## Preferred HIV PEP Regimen

Raltegravir (Isentress; RAL) 400 mg PO twice daily

Plus

Truvada, 1 PO once daily

(Tenofovir DF [Viread; TDF] 300 mg + emtricitabine [Emtriva; FTC] 200 mg)

## Alternative Regimens

*(May combine 1 drug or drug pair from the left column with 1 pair of nucleoside/nucleotide reverse-transcriptase inhibitors from the right column; prescribers unfamiliar with these agents/regimens should consult physicians familiar with the agents and their toxicities)<sup>a,b</sup>*

Raltegravir (Isentress; RAL)

Tenofovir DF (Viread; TDF) + emtricitabine (Emtriva; FTC);

Darunavir (Prezista; DRV) + ritonavir (Norvir; RTV)

available as Truvada

Etravirine (Intelence; ETR)

Tenofovir DF (Viread; TDF) + lamivudine (Epivir; 3TC)

Rilpivirine (Edurant; RPV)

Zidovudine (Retrovir; ZDV; AZT) + lamivudine (Epivir; 3TC);

Atazanavir (Reyataz; ATV) + ritonavir (Norvir; RTV)

available as Combivir

Lopinavir/ritonavir (Kaletra; LPV/RTV)

Zidovudine (Retrovir; ZDV; AZT) + emtricitabine (Emtriva; FTC)

The following alternative is a complete fixed-dose combination regimen, and no additional antiretrovirals are needed: Stribild (elvitegravir, cobicistat, tenofovir DF, emtricitabine)

- Raltégravir : Bien toléré, efficace, peu d'interactions, facilité d'administration
- Indiqué également chez la femme enceinte (même si peu de données)

# Rapport Morlat 2013

- Traitement post-exposition (PEP) recommandé en cas d'exposition au risque VIH, dans les 4h
- Association de choix : ténofovir/emtricitabine (Truvada®)
- Associée à IP/r : Lopinavir/r, atazanavir/r ou darunavir/r
- NNUC et agoniste corécepteur CCR5 : non recommandés
- Autre alternative : inhibiteur d'intégrase
  - Bonne tolérance (*Mayer KH J AIDS, 2012*)
  - Mais coût élevé
  - Utilisation si mauvaise tolérance IP/r



# Recommandations européennes (EACS)

- La prophylaxie post-exposition doit être démarrée au mieux moins de 4 heures après l'exposition, et pas plus tard que 48 heures.
- Durée de la PPE : 4 semaines
- PPE standard : TDF/FTC (alternative ZDV/3TC) ;  
LPV/r comprimés 400/100 mg x 2/j





## *What's New – October 2014 Update*

- The Medical Care Criteria Committee now recommends **tenofovir + emtricitabine\*** **plus either raltegravir or dolutegravir** as the **preferred initial nPEP regimen** because of its excellent tolerability, proven potency in established HIV infection, and ease of administration. **Zidovudine is no longer recommended** in the preferred PEP regimen because it is believed to have no clear advantage in efficacy over tenofovir while having significantly higher rates of treatment-limiting side effects.

# Recommandations de l'OMS (décembre 2014)

## Recommendations

TDF + 3TC (or FTC) is recommended as the preferred backbone regimen for HIV post-exposure prophylaxis for adults and adolescents.

*(Strong recommendation, low-quality evidence)*

LPV/r or ATV/r is recommended as the preferred third drug for HIV post-exposure prophylaxis for adults and adolescents.

*(Conditional recommendation, very-low-quality evidence)*

Where available RAL, DRV/r or EFV can be considered as alternative options.



SUPPLEMENT

## GUIDELINES

ON POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS FOR HIV AND THE USE OF CO-TRIMOXAZOLE PROPHYLAXIS FOR HIV-RELATED INFECTIONS AMONG ADULTS, ADOLESCENTS AND CHILDREN: RECOMMENDATIONS FOR A PUBLIC HEALTH APPROACH

DECEMBER 2014 SUPPLEMENT TO THE 2013 CONSOLIDATED GUIDELINES ON THE USE OF ANTIRETROVIRAL DRUGS FOR TREATING AND PREVENTING HIV INFECTION

# Les enjeux

# ENJEUX DE LA PEP ET TRAITEMENTS

## LES ENJEUX DE LA PEP

Mécanismes d'action

Tolérance

Interactions

Modalités de prise

Coût

## LES TRAITEMENTS

TDF/FTC

ZDV/3TC

Efavirenz/rilpivirine

Darunavir/Lopinavir/Atazanavir

Raltégravir/Dolutégravir/Elvitegravir

# Mécanismes d'action des anti-rétroviraux

## - NUC et NNUC :

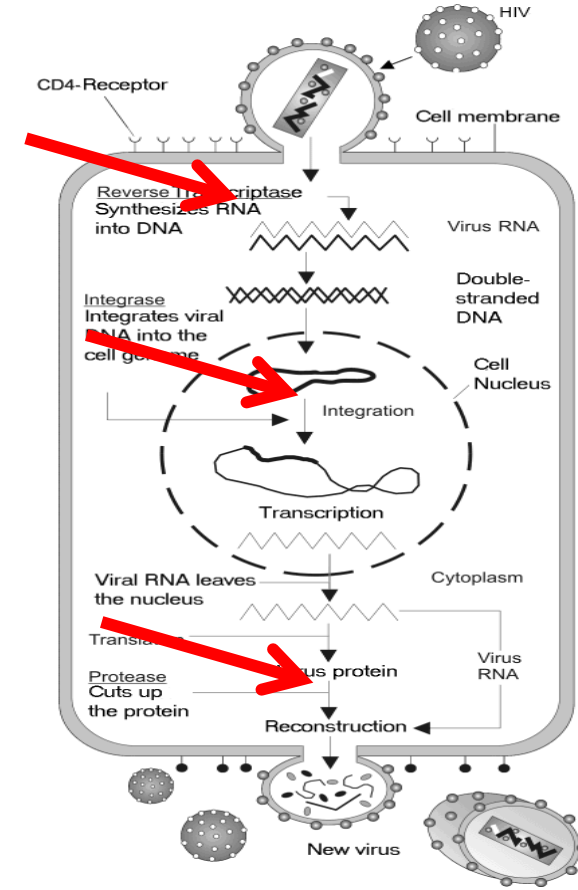
- inhibiteur précoce du cycle viral
- NUC : prodrogue, donc n'agissent pas immédiatement, données ++
- NNUC : effets indésirables importants pour les NNUC de 1<sup>ère</sup> génération

## - Inhibiteurs d'intégrase

- agissent avant l'intégration : étape clef qui empêche l'éradication de l'infection
- action rapide
- de plus en plus de données pour raltégravir

## - Inhibiteurs de protéase

- inhibiteur tardif du cycle viral
- puissants
- recul important



# Tolérance

- L'incidence des effets secondaires est importante, même si ils ne sont pas sévères dans la plupart des cas
- Une bonne tolérance augmente la bonne observance de la PEP, et donc son efficacité
- Les PEP sont moins bien tolérées que les traitements chez les personnes vivant avec le VIH, et encore moins les AES que les AEV

# Choice of Antiretroviral Drugs for Postexposure Prophylaxis for Adults and Adolescents: A Systematic Review

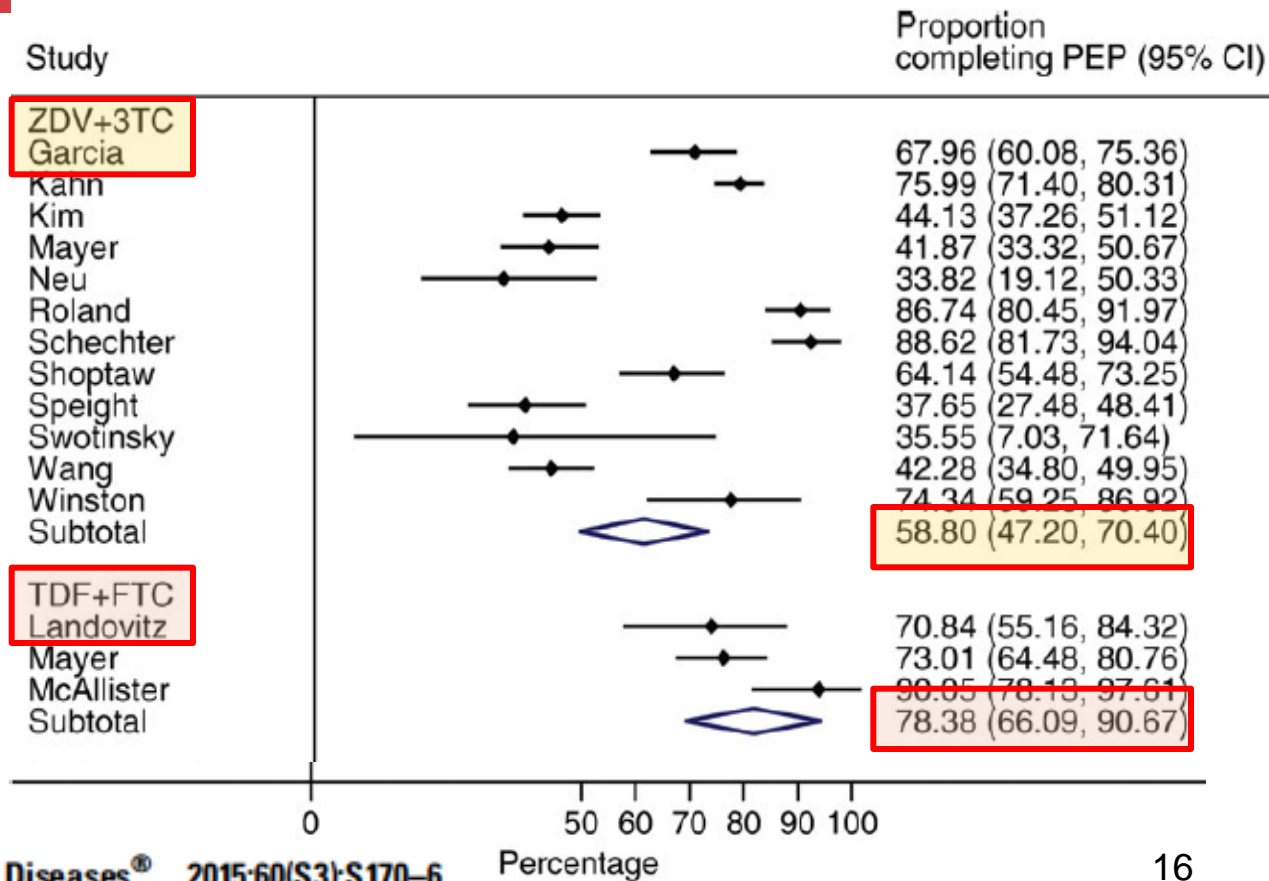
**Nathan Ford,<sup>1</sup> Zara Shubber,<sup>2</sup> Alexandra Calmy,<sup>3</sup> Cadi Irvine,<sup>1</sup> Cristiane Rappardini,<sup>4</sup> Olawale Ajose,<sup>5</sup> Rachel L. Beanland,<sup>1</sup> Marco Vitoria,<sup>1</sup> Meg Doherty,<sup>1</sup> and Kenneth H. Mayer<sup>6,7</sup>**

- 15 études (1830 traitements) pour la comparaison du backbone
- 10 études (1755 traitements) pour le 3<sup>ème</sup> ARV

Study, First Author	Design	Setting	No. Receiving PEP	Exposure	Regimen
Abrahams [11]	RCT (adherence support)	South Africa	253	Sexual assault	ZDV+3TC
Garcia [12]	Prospective cohort	Brazil	278	Sexual assault	ZDV+3TC
Neu [18]	Prospective cohort	United States	33	Sexual assault	ZDV+3TC
Kim [14]	Prospective cohort	South Africa	195	Sexual assault	ZDV+3TC
Roland [37]	RCT (adherence support)	South Africa	457	Sexual assault	ZDV+3TC
Speight [22]	Prospective cohort	Kenya	88	Sexual assault	ZDV+3TC
Kahn [13]	Prospective cohort	United States	395	Nonoccupational	ZDV+3TC
Schechter [20]	Prospective cohort	Brazil	109	Nonoccupational	ZDV+3TC
Shoptav [21]	Prospective cohort	United States	98	Nonoccupational	ZDV+3TC
Winston [25]	Prospective cohort	Australia	261	Nonoccupational	ZDV+3TC
Swotinsky [23]	Prospective cohort	United States	68	Occupational	ZDV+3TC
Wang [24]	Prospective cohort	United States	380	Occupational	ZDV+3TC
Landovitz [15]	Prospective cohort	United States	35	Nonoccupational	TDF+ FTC
Mayer [16]	Prospective cohort	United States	371	Nonoccupational	ZDV+3TC TDF+ FTC
McAllister [17]	Prospective cohort	Australia	125	Nonoccupational	TDF+ FTC TDF+FTC+RAL
Diaz-Brito [27]	RCT (drug regimens)	Spain	200	Occupational and nonoccupational	ZDV+3TC+ATV ZDV+3TC+LPV/r
Sonder [32]	Prospective cohort	Netherlands	292	Occupational	ZDV+3TC+ATV
Burty [26]	Prospective cohort	France	46	Occupational and nonoccupational	ZDV+3TC+ATV/r
Fätkenheuer [28]	RCT (drug regimens)	Germany	306	Occupational and nonoccupational	TDF+FTC+DRV/r TDF+FTC+LPV/r
Loufty [29]	Prospective cohort	Canada	347	Sexual assault	ZDV+3TC+LPV/r
Rabaud [31]	Prospective cohort	France	251	Occupational and nonoccupational	ZDV+3TC+LPV/r
Tan [33]	Prospective cohort	Canada	124	Occupational and nonoccupational	TDF+FTC+LPV/r
Tosini [34]	Prospective cohort	France	249	Occupational and nonoccupational	TDF+FTC+LPV/r ZDV+3TC+LPV/r
Mayer [30]	Prospective cohort	United States	100	Nonoccupational	TDF+FTC+RAL

# Tolérance : ZDV/3TC versus TDF/FTC

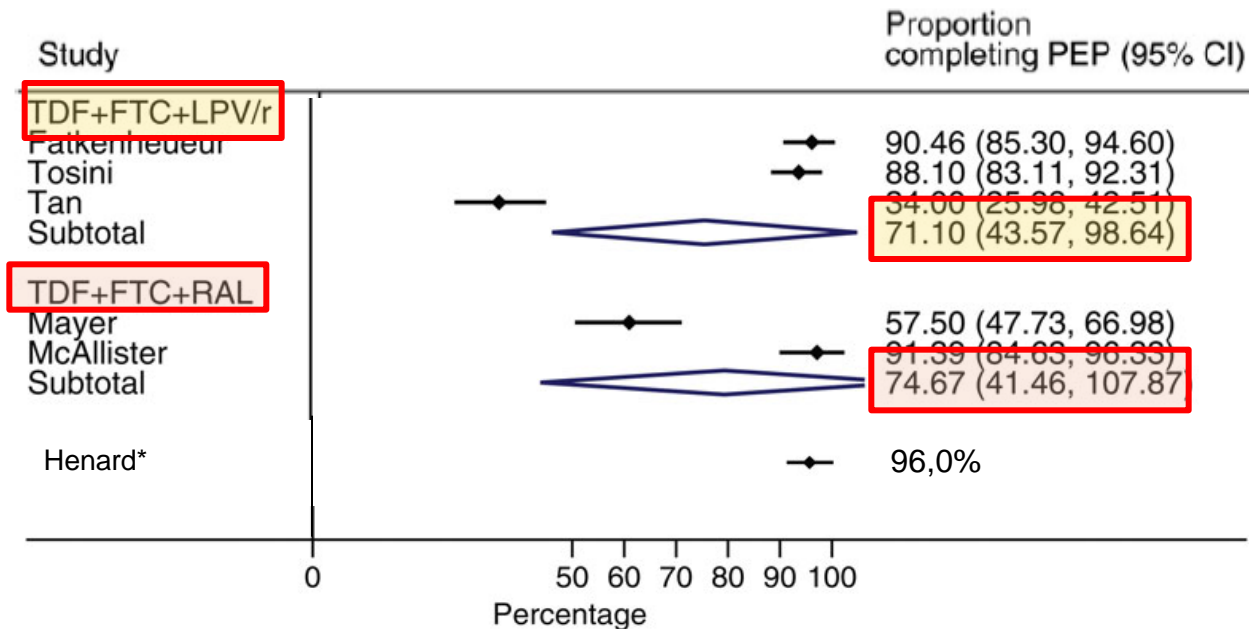
- Moins d'effets secondaires avec TDF/FTC que ZDV/3TC
- Confirmé par la bonne tolérance dans les études de PrEP





# Tolérance 3<sup>ème</sup> agent : lopinavir/r versus raltégravir

Meilleure tolérance de  
TDF/FTC/RAL que  
TDF/FTC/LPV/r



Etude française\* comparant TDF/FTC/RAL à TDF/FTC/LPV/r (Tosini *et al.* réalisée selon la même méthodologie)  
=> Proportion completing PEP : 96% (RAL) versus 88% (LPV/r)  $p=0,021$

\* Tolerability of Post-exposure Prophylaxis (PEP) of HIV Infection with Tenofovir/Emtricitabine and Raltegravir Combination. S. Henard *et al.*, [14th EACS European AIDS Clinical Society Conference](#), 2013 Brussels, PE 18/1

- Etude Allemande prospective, de non infériorité, randomisée, en ouvert multicentrique comparant 2 stratégies (DRV/r + 2INTIs vs. LPV/r + 2INTIs) suite à un AES (n=65) ou AEV (n=247).
- Non infériorité du DRV concernant le taux d'arrêts précoces de traitement

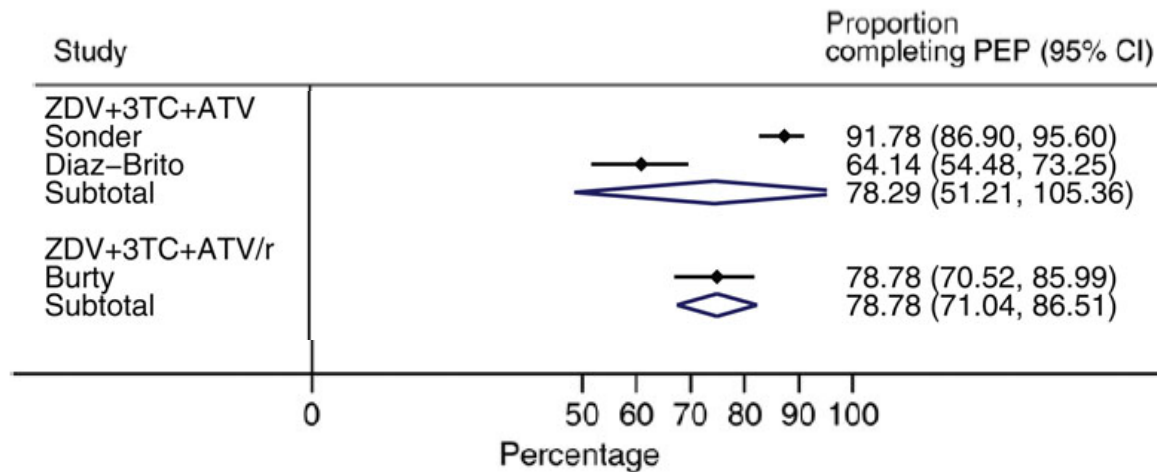
- Meilleure tolérance digestive de DRV vs LPV (p=0,0007)

HIV PEP discontinuation	DRV/r PEP (n=155) No. (%)	SOC-PEP (n=150) No. (%)
yes	10 (6.5%)	17 (11.3%)

- La PEP par DRV/r est associée à une perte de productivité inférieure par rapport au LPV/r.

# Tolérance 3<sup>ème</sup> agent : atazanavir

- Etude de Diaz-Brito\* : pas de différence entre lopinavir et atazanavir
- Etude de Sonder\*\* : meilleure tolérance de atazanavir versus nelfinavir
- Etude de Burty\*\*\* : chez les 78% des patients qui ont poursuivi le traitement pendant 28j, 54% ont eu au moins un effet secondaire



Clinical Infectious Diseases® 2015;60(S3):S170-6

\*Diaz-Brito V et al. Antivir Ther 2012; 17:337-46.

\*\*Sonder GJ et al. Sex Transm Dis 2010; 37:681-6.

\*\*\* Burty et al. AIDS Patient Care STDS. 2010; 24(1):1-3

# Tolérance 3<sup>ème</sup> agent : LPV/r versus Maraviroc et Raltégravir

- 2 études prospectives randomisées évaluant la tolérance de 2 PEP en cas d'exposition sexuelle avec TDF/FTC et LPV/r ou Maraviroc (MVC) et TDF/FTC et LPV/r ou Raltegravir (RAL)
- **Arrêt prématuré de traitement avant 28 jours :**
  - LPV/r (31.5%) vs MVC (11.6%) (p=0.001)
  - LPV/r (36.6%) vs RAL (23.7%) (p=0.04).
- **Effets secondaires :**
  - 76.1% pour LPV/r versus 54.7% pour MVC (p=0.002)
  - 74.3% pour LPV/r versus 60.8% pour RAL (p=0.04)

# Tolérance 3<sup>ième</sup> agent : efavirenz

- Effets secondaires importants \* (*Centers for Disease Control and Prevention. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposure, 1997–2000. MMWR 2001; 49:1153–6*)
- Exclusion d'emblée de la revue de Ford et al. (CID 2015)
- Possibilité d'utiliser TDF/FTC + Efavirenz à la posologie de 400mg au lieu de 600mg ?  
(car efficacité identique en traitement à 48 semaines chez des patients VIH +) (*Puls R et al. ENCORE1 Study Group. Lancet 2014; 383:1474-82*)

# Tolérance 3<sup>ème</sup> agent : rilpivirine

- Evaluation de la tolérance et de l'observance de TDF/FTC/RPV en STR à 28j chez des HSH (n=100) avec exposition sexuelle
- 92 patients ont été au bout du traitement (6 pdv, 1 effet secondaire et 1 study burden)
- Adhérence : 98.6% déclaratif - 98,7% compte des cachets – 88% dosage de TDF
- Un patient a développé une pancréatite, 5 patients un effet indésirable de grade 3 (dont 2 imputables au traitement)
- Conclusion : TDF/FTC/RPV est bien toléré, avec un très bon niveau d'observance

# Modalités pratiques

- Un nombre plus faible de comprimés est associé à une meilleure observance et à une charge virale contrôlée
- Un traitement en une fois par jour est associé à une meilleure observance mais pas à un meilleur contrôle de la charge virale.

Lower Pill Burden and Once-Daily Antiretroviral Treatment Regimens for HIV Infection: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

MAJOR ARTICLE

HIV/AIDS

Clinical Infectious Diseases 2014;58(9):1297–1307

Jean B. Nachega,<sup>1,2,3,4,a</sup> Jean-Jacques Parienti,<sup>5,6,a</sup> Olalekan A. Uthman,<sup>7,8,9</sup> Robert Gross,<sup>10</sup> David W. Dowdy,<sup>2</sup> Paul E. Sax,<sup>11</sup> Joel E. Gallant,<sup>12</sup> Michael J. Mugavero,<sup>13</sup> Edward J. Mills,<sup>14</sup> and Thomas P. Giordano<sup>15</sup>

# Modalités pratiques

	LPV/r	ATV/r	RAL	DRV/r	EFV
Discontinuation rate in post-exposure prophylaxis *	7%	21% <sup>a</sup>	2%	6%	No data
Daily dosing	Two tablets twice daily, <sup>b</sup>	One tablet once daily	One tablet twice daily	One tablet once or twice daily	One tablet once daily
Availability as heat-stable formulation	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Accessibility in country (registration status)	High	Low	Low	Low	High
Acceptability by health providers	High	High	High	High	Low
Availability of WHO prequalified generic formulations	Yes	Yes	No	No	Yes

<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/december2014supplementARV.pdf>



# Interactions

- Surtout pour les IP et les NNUC
- Peu pour les NUC
- Peu pour raltégravir-dolutégravir, mais importantes pour elvitégravir/cobisistat

Molécules non ARV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	DTG	EVG/c	RAL	FTC	3TC	TDF	ZDV
cardiovasculaires médicaments	atorvastatine	↑	↑490%	43%	↓37%	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	fluvastatine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	pravastatine	↔	↑81%	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	rosuvastatine	↑213%	↑48%	↑107%	↔	↓	↔	↔	↔	↑38%	↔	↔	↔	↔
	simvastatine	↑	↑	↑	↓68%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	amlodipine	↑ <sup>II</sup>	↑	↑ <sup>II</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	diltiazem	↑ <sup>II</sup>	↑	↑ <sup>II</sup>	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔
	métoprolol	↑ <sup>II</sup>	↑	↑ <sup>II</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	vérapamil	↑ <sup>II</sup>	↑	↑ <sup>II</sup>	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔
	warfarine	↑ or ↓	↓	↓	↑ or ↓	↑	↑ or ↓	↔	↔	↑ or ↓	↔	↔	↔	↔
médicaments du SNC	diazepam	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	midazolam (voie orale)	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	triazolam	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	oxalopram	↑ <sup>II</sup>	↑	↑ <sup>II</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	mirtazapine	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	paroxétine	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔	↔	↔
	sertraline	↓	↓49%	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
	bupropion	↓	↓	↓57%	↓56%	↔	↔	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔
	pimozide	↑ <sup>II</sup>	↑	↑ <sup>II</sup>	↓	↓	↓	↔ <sup>IV</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	carbamazepine	↑D	↑	↑D	↓27% D36%	↓	↓D	D	D	D	D	↑	↔	↔
anti-infectieux	lamotrigine	↓39%	↓ <sup>II</sup>	↓50%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	phenytoïne	↓D	↓D	↓D	↓D	D	↓D	D	D	D	D	↔	↔	↓
	clarithromycine	↑ <sup>II</sup>	↑	↑ <sup>II</sup>	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔
	fluconazole	↔	↔	↔	↔	E86%	E100%	E	↔	↔	↑?	↔	↔	↔
	itraconazole	↑E	↑E	↑E	↓	↓E	↓81%	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔
	rifabutine	↑	↑E50%	↑	↓38%	D37%	↓17%	D	*	↔	↑D	↔	↔	↔
	rifampicine	D72%	D	D	D26%	D	D56%	D80%	D	D54%	D	D40%	D	↔
	voriconazole	↓	↓	↓	↓E	↑E	↓E	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔
	antiacides	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	D	↔	↔
	IPP	D	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	E	↔	↔	↔
divers	anti-histaminiques H2	D	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔
	alfuzosine	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	béclométhasone inhalé	↑?	↑11%	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔
	buprénorphine	↑67%	↑ <sup>VI</sup>	↔	↓50%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↑36%	↔	↔	↔
	budésonide inhalé	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	dérivés de l'ergot de seigle	↑	↑	↑	↑	↑	↓	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	éthinyloestradiol	↓ <sup>III</sup>	↓	↓	↔ <sup>III</sup>	↔	↓	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔
	fluticasone inhalé	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	méthadone	↓ <sup>II, III</sup>	↓18%	↓53% <sup>II</sup>	↓52%	↑6%	↓50%	↓18%	↔	↔	↓	↔	↔	E29-43%
	salmétérol inhalé	↑ <sup>II</sup>	↑	↑ <sup>II</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
sildénafil (dysfonction érectile)	↑	↑	↑	↓	↓37%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
millepertuis	D	D	D	D	D	D	D	D	D	↔	↔	↔	↔	
varénicline	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

# Coût



Traitement	Coût pour 1 mois
TDF/FTC (Truvada®)	437,7 euros
ZDV/3TC (Combivir®)	294,6 euros
TDF/FTC + Darunavir/r (Prezista®)	832,5 euros
TDF/FTC + Lopinavir/r (Kaletra®)	851,7 euros
TDF/FTC + Atazanavir /r (Reyataz®)	832,5 euros
TDF/FTC/efavirenz (Atripla®)	742,8 euros
TDF/FTC/RIL (Eviplera®)	675 euros
TDF/FTC/ELV/COB (Stribild®)	885,9 euros
TDF/FTC + Raltégravir (Isentress®)	976,5 euros
TDF/FTC + Dolutégravir (Tivicay®)	976,5 euros

# Synthèse

	Mécanisme d'action	Données disponibles	Tolérance	Interactions	Modalités de prise	Coût
TDF/FTC + LPV/r						
TDF/FTC + DRV/r						
TDF/FTC + ATZ/r						
TDF/FTC + EFV						
TDF/FTC/RIL			?			
TDF/FTC/ELV/COB			??			
TDF/FTC + RAL						
TDF/FTC + DOL			??			

# Conclusion

- L'association TDF/FTC + RAL semble actuellement la plus pertinente en PEP
- A défaut TDF/FTC + LPV/r si raltégravir n'est pas disponible
- Nécessité d'études pour :
  - évaluer les STR recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne pour le traitement du VIH (Stribild<sup>®</sup>, Eviplera<sup>®</sup>)
  - évaluer le dolutégravir