

ISENTRESS® + TRUVADA®

Etude observationnelle multicentrique de tolérance dans le cadre de la prophylaxie post-exposition de personnes récemment soumises au risque de transmission d'une infection par le VIH

Sandrine Henard, Elisabeth Rouveix, Christine Katlama, Thomas Huleux, Thierry Prazuck, Hanane Mehawej, David Rey, William Tosini, Elisabeth Bouvet, Christian Rabaud

22^{ième} Journée Annuelle du GERES
Vendredi 7 décembre 2012



Contexte

- ❑ Traitement post-exposition (PEP) recommandé en cas d'exposition au risque VIH
- ❑ Recommandations actuelles (Yéni 2010) :

2 NUC + 1 IP/r

- Privilégier les associations ténofovir/emtricitabine (Truvada®) ou zidovudine/lamivudine (Combivir®)
- Pas d'abacavir, ni efavirenz, ni nevirapine
- Préférer le lopinavir (atazanavir possible, moins bien toléré)
- Raltégravir pas recommandé, doit être évalué
- Maraviroc pas recommandé



Etudes successives

1998 – 2001	COMBIVIR® + VIRACEPT ®
2002	COMBIVIR® + KALETRA ® (gélule)
2003	COMBIVIR® + VIREAD ®
2004	VIREAD ® + EPIVIR ® + REYATAZ/r ®
2005	COMBIVIR ® + TELZIR/r ®

2006 – 2008 TRUVADA ® + KALETRA ® cp



La mieux tolérée, mais effets secondaires dans 42% des cas

Pourquoi Raltégravir ?

- Agit suffisamment tôt, avant l'intégration
- Les résistances primaires au raltégravir sont inférieures à 1%
- Bonne pénétration dans les sécrétions vaginales, concentrations rapidement et longtemps efficaces

A Jones. 10th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Amsterdam. April 2009. Abstract O-06

Raltegravir chez les patients VIH

- Excellente tolérance
- Actif contre des souches résistantes car nouvelle classe
- Moins d'effets secondaires qu'avec les autres classes d'ARV (étude STARTMRK, Lancet, sept 2009)
- Extension d'AMM en juillet 2009 chez les patients naïfs

Raltegravir en post-exposition

□ **Siegel MO et al. AIDS 2008 :**

2 cas d'AES avec patient source VIH+

Excellente tolérance, pas de séroconversion

□ **Mayer et al. IAS 2009 Abstract WEAC104 :**

▪ mieux toléré que IP (3,9% arrêt pour intolérance)

▪ MAIS **97,5% d'exposition homosexuelle**



Nécessité de poursuivre les investigations dans l'ensemble des indications

Matériel et Méthodes

- Inclusions : novembre 2010 à février 2012
- Multicentrique (16 centres)
- Promoteur : GERES
- Autorisations AFSSAPS, CPP, CNIL
- Méthodologie identique aux études précédentes :
 - Questionnaire InVS J0
 - Evénements indésirables cliniques et biologiques
 - Questionnaire Duke J0, J14 et J28
 - Recueil effets indésirables et observance J14 et J28
- Suivi identique à celui recommandé dans Yéni

Résultats

Centres participants



Centre	inclusions
Nancy	24
Ambroise Paré - Boulogne Billancourt	19
Pitié-Salpêtrière - Paris	19
Gustave Dron - Tourcoing	13
CHR Orléans	11
Cochin - Paris	9
Strasbourg	9
Cergy-Pontoise	8
Raymond Poincaré - Garches	8
Kremlin-Bicêtre	8
Nantes	5
Thionville	5
METZ	4
Bichat - Paris 18	4
Charleville Mézières	3

**Total
n=149**

Caractéristiques de la population

Age		34 ans \pm 10	
Sexe	femmes	39	26%
	hommes	110	74%
Exposition	professionnelle	21	14%
	sexuelle	126	85%
	autre	2	1%
Mode de venue	direct	106	73%
	médecin traitant	8	5,50%
	urgences	7	5%
	CDAG	3	2%
Délai médian avant mise sous TPE		15,5 heures	
	professionnel	4 heures	} p=0,001
	sexuel	16 heures	

Exposition sexuelle (n=126)

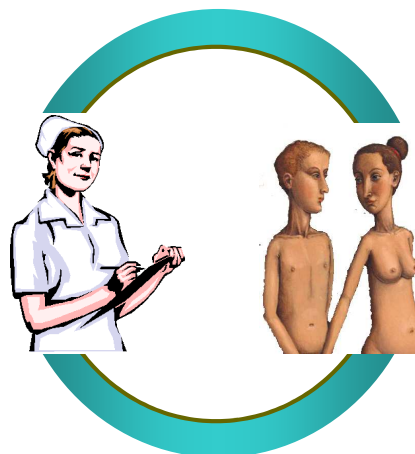
	Exposition sexuelle	homosexuelle	50	40%
		POM	34	27%
		Prostitué(e)	16	13%
		Autre/inconnu	26	20%
	Utilisation du préservatif	non	51	40,5%
		oui rupture	54	43%
		oui glissement	8	6,5%
		inconnu	13	10%

Viols : 9

- 7 femmes / 2 hommes
- 5 sont perdus de vue

Caractéristiques des personnes source

Exposition professionnelle
n=21



Exposition sexuelle
n=126

Source positive
43% (n=9)

p=0,01

Source positive
13,5% (n=17)

149

Résultats

22

Perdus de vue : 15%

6

Arrêts car source négative : 4%

5

116

- Expositions :
 - professionnelles : 2
 - Sexuelles : 4
- Durée médiane de traitement : 6 j
- Tolérance jugée bonne pour les 6
- Mais 2 patients rapportent des effets secondaires minimes

149

22

Arrêts pour intolérance : 3,5%

6

5

116

- Durée médiane de traitement : 5 j
- Effets indésirables :
 - 3 effets secondaires digestifs
 - 1 insomnie
 - 1 œdème des lèvres

149

Traitement complet 28 jours : 77,5%

22

6

5

116

□ Tolérance :

- Bonne : 78%
- Moyenne : 21%
- Mauvaise : 1%





□ Principaux effets secondaires :

- Asthénie 57%
- Nausées/vomissements 30%
- Insomnie 30%
- Diarrhée 26%

Arrêts de traitement

□ Plus d'arrêt si expo professionnelle vs sexuelle

-  23,8% vs  5,7% $p=0,025$

□ Plus d'arrêt si expo hétérosexuelle vs homosexuelle







-  12,3% vs  0% $p=0,023$

□ Pas plus d'arrêt chez femme que chez les hommes

-  14,7 vs  6,4% $p=0,14$

□ Pas de différence selon le délai de mise sous traitement ni selon l'âge

Tolérance

- Meilleure si exposition sexuelle vs professionnelle
 -  84% vs  54% $p=0,01$
- Meilleure si expo homosexuelle vs hétérosexuelle
 -  93% vs  73% $p=0,01$
- Meilleure si antécédent de PEP
 - 93% vs 61% $p=0,03$
- Pas de différence selon le sexe
 -  71% vs  82%, $p=0,13$
- Pas de différence selon le délai de mise sous traitement ni selon l'âge

Comparaison historique

T P E	ARRET POUR INTOLERANCE	
	OUI	NON
COMBIVIR®+VIRACEPT®	53 34.5%	101 65.5%
COMBIVIR®+KALETRA®SG	25 22.5%	85 77.5%
VIREAD®+EPIVIR®+REYATAZ®/R	22 21.0%	83 79.0%
TRUVADA®+KALETRA®CP	22 11.7%	166 88.3%
TRUVADA® + ISENTRESS®	5 4,2%	116 95,8%

$p < 0,0001$

$p = 0,001$

$p = 0,03$

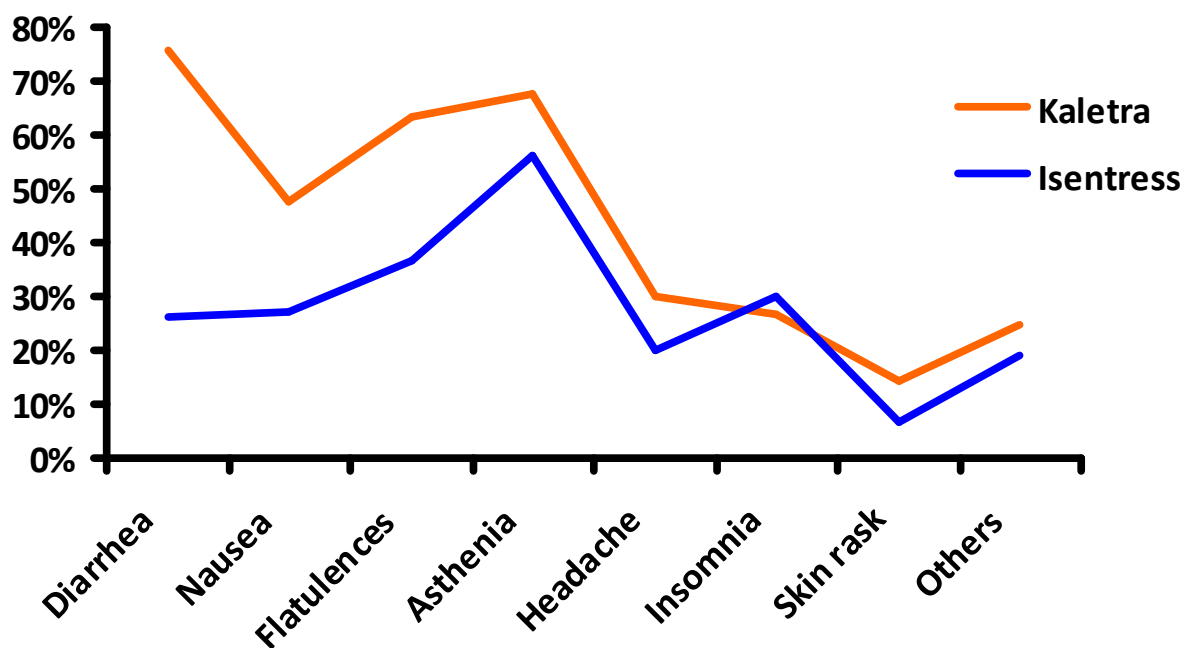
$p = 0,021$

Comparaison historique

T P E	TOLERANCE chez les patients ayant poursuivi le TPE 28 j	
	BONNE	MAUVAISE
COMBIVIR®+VIRACEPT®	32 20%	122 80%
COMBIVIR®+KALETRA®SG	45 41%	65 59%
VIREAD®+EPIVIR®+REYATAZ®/R	47 44.5%	58 55.5%
TRUVADA®+KALETRA®CP	96 58%	70 42%
TRUVADA® + ISENTRESS®	90 78%	26 22%

$p < 0,001$
 $p = 0,18$
 $p = 0,49$
 $p < 0,001$

Effets secondaires



Discussion

- Meilleure tolérance de Truvada-Isentress par rapport à la référence Truvada-Kaletra.
- Moins d'arrêts de traitement
- Pas de séroconversion
- Truvada-Isentress plus cher que Truvada-Kaletra, mais intérêt d'une étude médico-économique



Discussion

- **Aux Etats-Unis :**
Mayer. JAIDS. 2012

Raltegravir, Tenofovir DF, and Emtricitabine for Postexposure Prophylaxis to Prevent the Sexual Transmission of HIV: Safety, Tolerability, and Adherence

Kenneth H. Mayer, MD,† Matthew J. Mimiaga, ScD, MPH,*‡§ Marcy Gelman, RN, MSN, MPH,* and Chris Grasso, MPH**

New York State Department of Health AIDS Institute: www.hivguidelines.org

What's New – October 2012 Update

Significant revisions include the following:

- The Medical Care Criteria Committee now recommends **tenofovir + emtricitabine* plus raltegravir** as the **preferred initial PEP 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.
- Nouvelles recommandations françaises Yéni 2013 ?
- Once a day : Eviplera® ?

Profil de santé de DUKE

Identification patient

____/____/____/____/____/____

Instructions : voici une série de questions sur votre santé telle que vous la ressentez. Veuillez lire attentivement chacune de ces questions. Cocher la réponse qui vous convient le mieux. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse.

DATE : ____/____/____	Oui, c'est tout à fait mon cas	C'est à peu près mon cas	Non, ce n'est pas mon cas
1. Je me trouve bien comme je suis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Je ne suis pas quelqu'un de facile à vivre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Au fond, je suis bien portant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Je me décourage trop facilement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. J'ai du mal à me concentrer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Je suis content de ma vie de famille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Je suis à l'aise avec les autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aujourd'hui	Pas du tout	Un peu	Beaucoup
8. Vous auriez du mal à monter un étage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Vous auriez du mal à courir une centaine de mètres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Au cours des 8 derniers jours :	Pas du tout	Un peu	Beaucoup
10. Vous avez eu des problèmes de sommeil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Vous avez eu des douleurs quelque part	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Vous avez eu l'impression d'être vite fatigué(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Vous avez été triste ou déprimé(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Vous avez été tendu(e) ou nerveux(se)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Au cours des 8 derniers jours	Pas du tout	Un peu	Beaucoup
15. Vous avez rencontré des parents ou des amis (conversation, visite)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Vous avez eu des activités de groupes (réunion, activités religieuses, association...) ou de loisirs (cinéma, sport, soirées...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Au cours des 8 derniers jours	Pas du tout	Un peu	Beaucoup
17. Vous avez dû rester chez vous ou faire un séjour en clinique ou à l'hôpital pour raison de santé (maladie ou accident)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- AES CONSULTATION INITIALE - CARACTERISTIQUES DE LA PERSONNE EXPOSEE

NOM PRENOM

Sexe M F

Date de naissance : ____/____/____

Département de domicile : ____/____

Profession : _____

Téléphone : _____

Grossesse en cours : oui non
Si oui, préciser le trimestre : 1^{er} 2^e 3^e

Stratégie VIH déjà réalisée
Si oui, date de la dernière stratégie adoptée : ____/____/____

Consultation antérieure pour une autre exposition au VIH oui* non
* Si oui, date de la dernière consultation : ____/____/____

* Consultation antérieure pour grossesse actuelle oui non

CIRCONSTANCES DE LA CONSULTATION

Date de la consultation : ____/____/____ Heure : ____/____

Personne exposée :

venue de sa propre initiative
 adressée par un CDAG
 adressée par un médecin de ville
 autre situation
préciser : _____

Consultation assurée par :

médecin des urgences
 médecin référent
 médecin du travail
 autre
préciser : _____

Nom du médecin : _____
Service : _____
Hôpital (si ville) : _____
Téléphone : _____
Fax : _____

DESCRIPTION DE L'EXPOSITION

Date de l'exposition : ____/____/____ Heure : ____/____

Type d'exposition :

1. Exposition professionnelle chez un personnel de santé

2. Exposition sexuelle

3. Partage de matériel d'injection

4. Autre exposition
préciser : _____

1. Exposition professionnelle chez un personnel de santé

Personnel de santé travaillant dans l'établissement où a lieu la consultation oui non
Si oui, préciser le lieu d'exercice (ex. : établissement public ou privé, cabinet privé, laboratoire, domicile...)

Lieu de travail au moment de l'accident (ex. : machine, agence, bloc opératoire, laboratoire anatomique, domicile)

Vaccination complète par l'hépatite B (≥ 3 doses) : oui non incertain

Existence d'une stratégie positive post-exposée à la vaccination (anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) : oui non incertain

Dans les 6 derniers mois
Nombre d'activités exposées au sang (ou à un liquide biologique) : ____

Circonstances de l'accident :

* Titulaire en cours : _____

* Nature de l'exposition :
 aiguë Préciser le type et le calibre de l'aiguille _____
 coupure Préciser le matériel en cause _____
 projection _____
 autre Préciser : _____

* Prévalence de la blennorrhée :
 infectieuse bactérienne fongique (ex. : gonorrhée) protozoaire (ex. : chlamydia, Mycoplasma)

* Site précis de l'exposition : _____

* Salopette portée au niveau de la blennorrhée : oui

* Nature du liquide biologique en cause : _____

* Matériel protecteur (gants, lunettes...):
 oui Préciser : _____
 non

2. Exposition sexuelle

CARACTERISTIQUES DU PARTENAIRE SEXUEL

Régulier
Préciser dans ce cas si ce partenaire vit en couple avec la personne exposée oui non

Occasionnel
- S'agit-il d'un ou d'une prostitué(e) oui non

- Sexe du partenaire M F

- Groupe d'exposition de ce partenaire :
 Hétérosexuel ou bisexuel
 Usage de drogues injectables
 Héterosexuel originel de zone à transmission hétérosexuelle prédominante (Afrique sub-saharienne, Caraïbes, Asie du Sud-Est)
 Héterosexuel multi-partenaire
 Absence de risque identifié
 Incertain
 Autre, préciser : _____

- Date du 1^{er} rapport sexuel avec ce partenaire (si régulier) : ____/____/____
(si occasionnel) : ____/____/____

- Utilisation habituelle du préservatif avec ce partenaire (si régulier) toujours souvent toujours parfois jamais

DESCRIPTION DU RAPPORT SEXUEL EN POSANT

- Type de rapport (que la personne expose)
 Rapport vaginal Rapport anal Paroi Scier Féliciter Réceptif Inversive Autre pratique, préciser : _____

- Utilisation d'un préservatif oui Préciser s'il y a eu rupture glissement non

- Circonstances particulières
- Y a-t-il eu ejaculations au cours du rapport ? oui non ne sait pas

- Y a-t-il eu ensemencement au cours du rapport ? oui non ne sait pas

- S'agit-il d'un rapport vaginal inversif pendant les règles ? oui non ne sait pas non objet

- A-t-on la notice d'injection générale chez la personne exposée ou chez le partenaire ? oui non ne sait pas

- S'agit-il d'un viol ? oui non

PRISE DE RISQUE PAR LA PERSONNE EXPOSEE DANS LES 6 DERNIERS MOIS

- Autre partenaire récent dans les 6 derniers mois : oui non

Si oui, y a-t-il eu des rapports non protégés avec ce partenaire : oui non

Si oui, - en de ce partenaire était-il de statut sérologique incertain pour le VIH oui non ne sait pas

- en de ce partenaire était-il connu séropositif pour le VIH oui non ne sait pas

3. Partage de matériel d'injection

Type de matériel partagé

Seringue/aiguille Seringue et le partage a été immédiat différé

Autre (ex. : récipient, eau de rinçage, filtres)
Préciser : _____

Nettoyage du matériel avant utilisation oui non

Si oui, préciser quel matériel et avec quoi : _____

Circonstances particulières

* Initiation de première injection oui non

* Injection dans un autre collectif (à plusieurs) oui non

* Odeur d'injection : 1^{er} 2^e 3^e 4^e ou +

Type de produit injecté Héritier Cocaine en crack Substitut Mésoconstricte ou Séroconstricte

Autre, préciser : _____

Partage du produit oui Préciser si le partage s'est fait à partir : d'une même seringue du récipient

non

Partenaire de partage Un proche (ami, famille, partenaire sexuel) Une connaissance Une personne inconnue

4. Autres expositions

Description de la situation _____

Pris de risque dans le dernier mois
Fréquence de partages du matériel :

de l'ordre d'une fois sur la semaine

de l'ordre d'une fois par semaine

de l'ordre d'une fois par jour

plus d'une fois par jour