



La tuberculose chez les personnes infectées par le VIH

Dr Anani BADJE
Programme PACCI

23 Janvier 2023

Journées Scientifiques PAC-CI 2023 - Abidjan



INFECTION A VIH

Maladie virale due au VIH



40 millions

de décès depuis sa découverte

38 millions

de personnes vivant avec le VIH (PVVIH)

1,5 millions

nouvelles infections

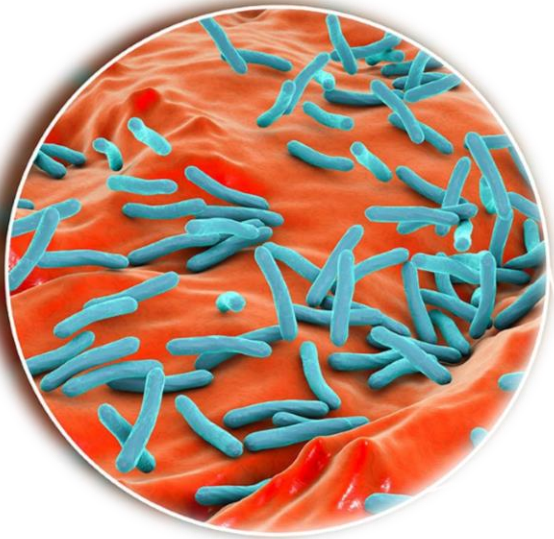
0,65 million

décès

2021

METTRE FIN AU VIH/SIDA D'ICI 2030

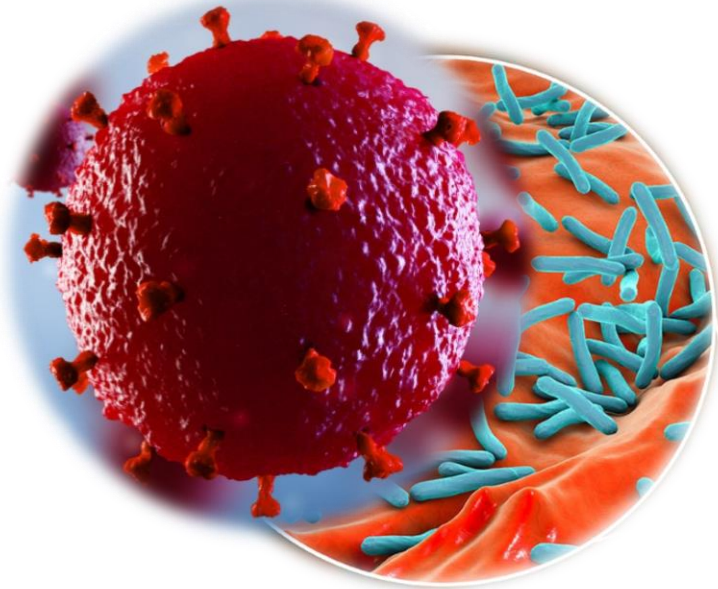
TUBERCULOSE



- Maladie bactérienne due à *Mycobacterium tuberculosis*
 - 1^{ère} maladie opportuniste chez les PVVIH
 - 2 formes :
 - TB infection
 - TB maladie
- 10,6 millions** nouveaux cas
- 1,6 millions** décès
- } 2021
- Maladie évitable et curable

METTRE FIN A LA TUBERCULOSE D'ICI 2035

CO-INFECTION TB/VIH



« couple maudit » « couple infernal »



- VIH augmente fortement le risque de TB
- TB plus fréquente chez les PVVIH (immunodéprimés ++)
- Formes cliniques TB atypiques et plus souvent disséminées chez les PVVIH
- TB souvent → syndrome de reconstitution immunitaire



- TB plus difficile à diagnostiquer chez les PVVIH



- Interactions et incompatibilités possibles entre médicaments antituberculeux et ARV

PRIORITES DE RECHERCHE TB/VIH

▪ Diagnostic

- *Tests diagnostiques de la TB maladie et TB infection performants et accessibles*
- *Moyens optimaux pour éliminer une TB active avant mise sous traitement préventif de la TB*

PRIORITES DE RECHERCHE TB/VIH

▪ Diagnostic

- *Tests diagnostiques de la TB maladie et TB infection performants et accessibles*
- *Moyens optimaux pour éliminer une TB active avant mise sous traitement préventif de la TB*

▪ Prévention

- *Traitements préventifs de la TB efficaces, sûrs et bien tolérés chez les PVVIH*
- *Nouveaux vaccins pour prévenir la TB infection et la TB maladie*

PRIORITES DE RECHERCHE TB/VIH

▪ Diagnostic

- *Tests diagnostiques de la TB maladie et TB infection performants et accessibles*
- *Moyens optimaux pour éliminer une TB active avant mise sous traitement préventif de la TB*

▪ Prévention

- *Traitements préventifs de la TB efficaces, sûrs et bien tolérés chez les PVVIH*
- *Nouveaux vaccins pour prévenir la TB infection et la TB maladie*

▪ Traitement

- *Prise en charge optimale pour réduire l'impact de la TB chez les PVVIH*
- *Traitement anti TB plus courts, sûrs et bien tolérés chez des PVVIH atteints de TB*
- *Traitement ARV plus efficaces, sûrs et bien tolérés chez des PVVIH atteints de TB*

PROJETS DE RECHERCHE A PACCI

Essai Statis ANRS 12290

Pour réduire l'impact de la TB chez les PVVIH sévèrement immunodéprimés, faut-il faire un dépistage intensif de la TB ou donner un traitement systématique à toutes les PVVIH ?

- Essai contrôlé randomisé de supériorité
- 1050 patients recrutés
- Période : 2014-2018



- Adultes infectés par le VIH-1
- CD4 <100 /mm³
- Naïfs d'ARV
- Consentement éclairé

1:1

Dépistage intensif de la TB
(Xpert, LAM, Rx, Clinique)

Traitement empirique systématique de la TB

Critère de jugement principal à S24
Mortalité et maladies bactériennes invasives

S0

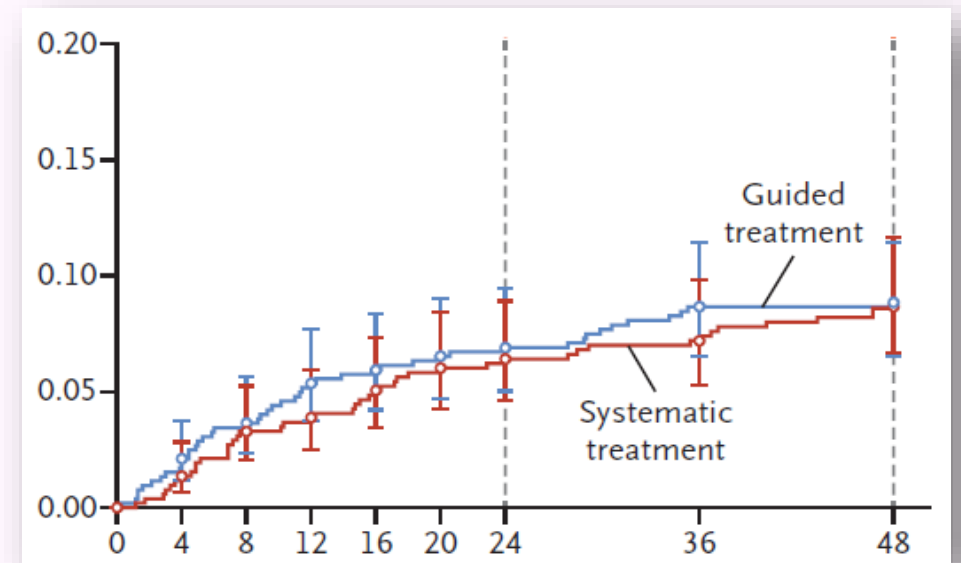
S24

S48



Essai Statis ANRS I2290

- Bras dépistage intensif de la TB (n=527)
 - 93 TB diagnostiquées et traitées
 - 36 décès (15,6%)
- Bras traitement systématique de la TB (n=523)
 - 523 traitements de TB
 - 33 décès (14,4%)



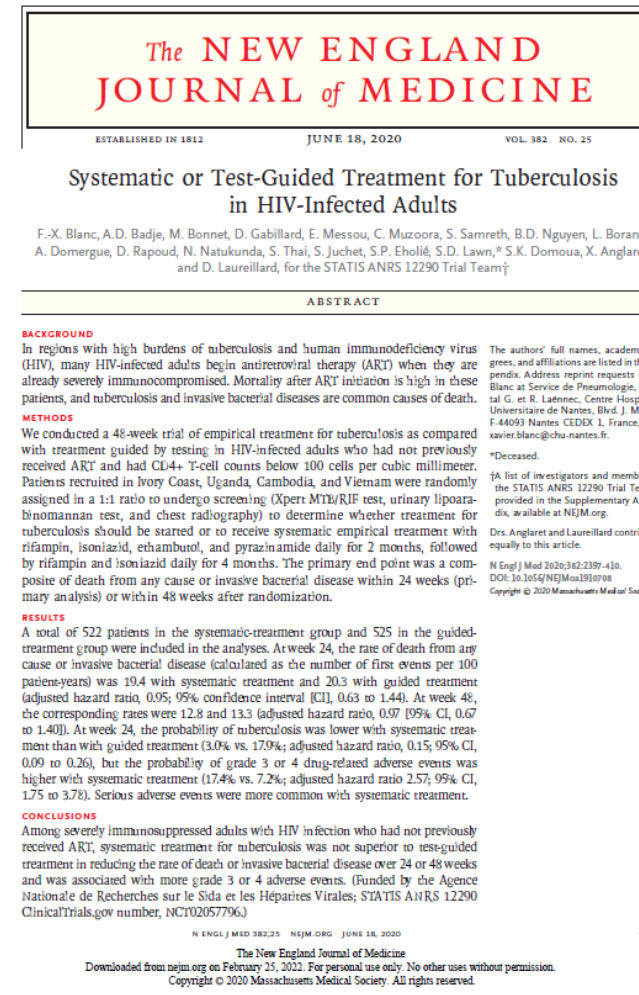
Décès

Chez les PVVIH sévèrement immunodéprimées, la stratégie « traitement empirique systématique de la TB » n'a pas permis de réduire la mortalité par rapport à la stratégie « dépistage intensif »



Essai Statist ANRS 12290

- Taux de décès à S24 plus faible que prévu dans les deux bras
- Plus d'effets indésirables médicamenteux dans la stratégie « traitement empirique systématique » (**45% vs. 37%**)
- Dans des conditions favorables avec accès aux tests diagnostiques, le traitement guidé par les examens serait une meilleure option



2021



LILAC-TB ANRS 12394

Les marqueurs de l'inflammation (IL-1Ra, sCD163, IPI10) peuvent-ils prédire tôt la réponse au traitement de la tuberculose?

- Etude preuve de concept
- **100 patients** (40 VIH -, 60 VIH +)
- Période : janvier 2020-mai 2021



Côte d'Ivoire

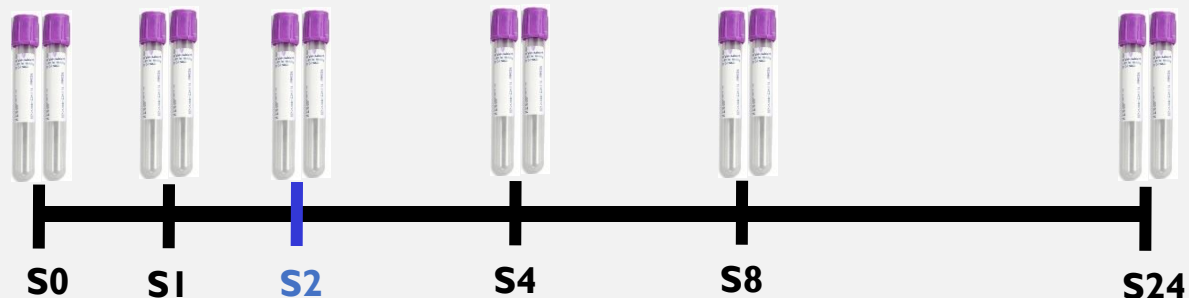


Cambodge

Critère de jugement principal à S24
Evolution de la concentration d'IL-1Ra entre initiation du TTT anti TB et semaine 2

Début : janvier 2020

- Adultes
- TB confirmée
- Naïf d'ARV pour VIH+
- Consentement éclairé

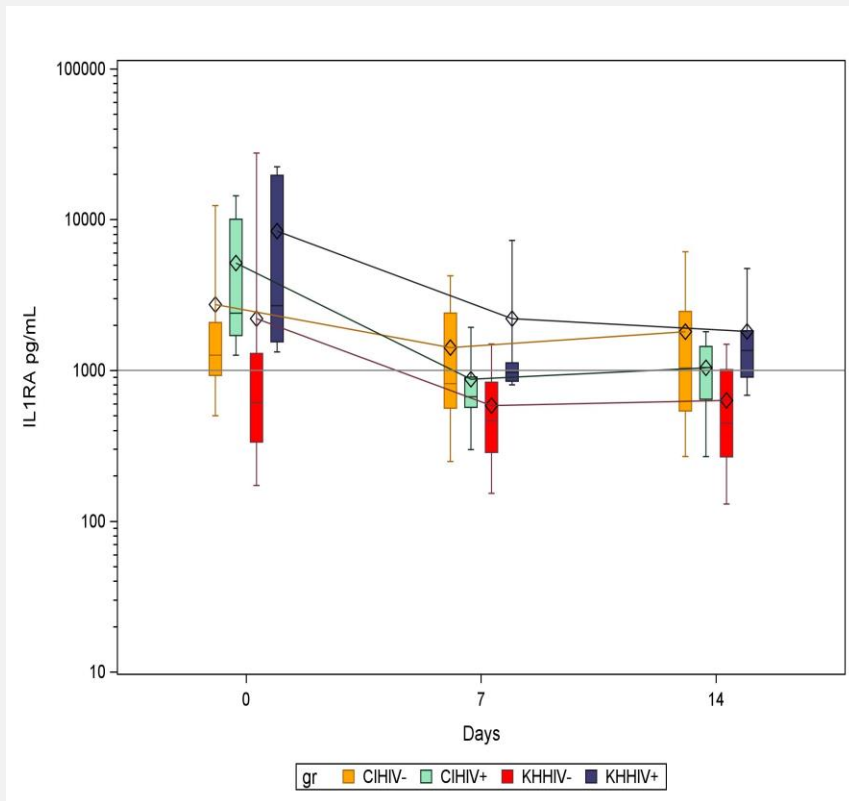


LILAC-TB



LILAC-TB ANRS 12394

- Décroissance importante des marqueurs IL-1Ra et IPI0 à la semaine 2 chez les PVVIH ivoiriens
- Prochaines étapes : analyser les biomarqueurs conjointement à l'évolution clinique



LILAC-TB



LILAC-TB

Essai Reflate ANRS TB2 I2300

Chez des PVVIH atteints de TB, les traitements ARV à base de raltégravir sont-ils aussi efficaces pour réduire la charge virale que ceux à base d'éfavirenz?

- Essai de phase III de non infériorité
- 460 patients recrutés
- Période : 2015-2018



Côte d'Ivoire Ouganda Brésil Mozambique Vietnam

Critère de jugement principal
Charge virale < 50 copies/mL

- Adultes co-infectés TB/VIH
- Naïfs d'ARV
- TB confirmée
- TTT anti TB standard
- Consentement éclairé

1:1

TDF /3TC + EFV 600 mg

TDF/3TC + RAL 400 mg

Screening (S-2)

S0

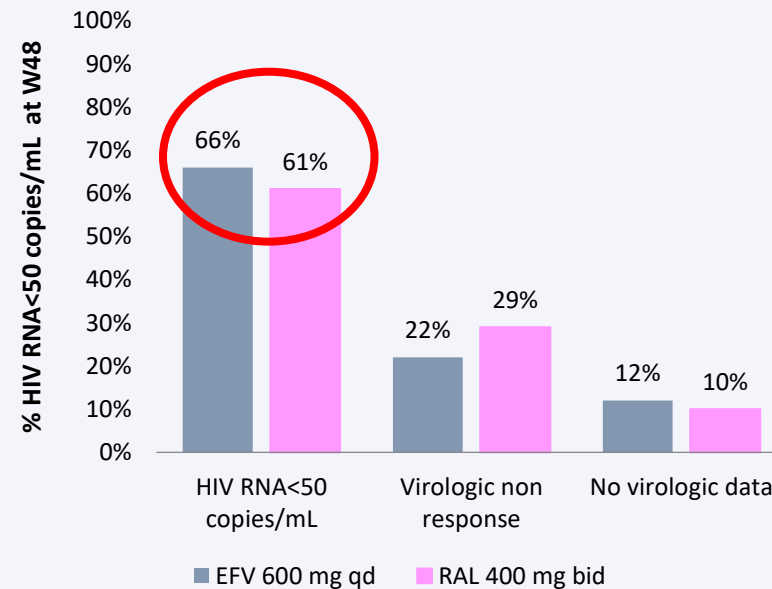
S24

S48

Traitement anti-TB 2RHZE/4RH

Essai Reflate TB2 I2300

HIV RNA <50 copies/mL à S48



Chez des PVVIH sous traitements anti TB, un traitement ARV à base de raltégravir n'est pas aussi efficace qu'un traitement à base d'éfavirenz pour rendre la charge virale indétectable

Essai Reflate ANRS TB2 I2300

- Taux de succès virologiques faibles dans les 2 stratégies
- Efavirenz : traitement de 1^{ère} intention pour les patients co-infectés TB/VIH
- Raltégravir 400 mg : alternative chez certains patients.
- Poursuite de la recherche pour des régimes de traitement plus efficaces

Standard dose raltegravir or efavirenz-based antiretroviral treatment for patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12300 Reflate TB 2): an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial



Nathalie De Castro*, Olivier Marcy*, Corine Chazallon, Eugène Messou, Serge Eholié, Jean-Baptiste N'kalpe, Nilesh Bhatt, Celso Khosa, Isabel Timana Massango, Didier Laureillard, Giang Do Chau, Anaïs Domergue, Valdeia Velosa, Rodrigo Escada, Sandra Wagner Cardoso, Constance Delaugere, Xavier Anglaret, Jean-Michel Molina, Beatrix Grinsztejn, for the ANRS 12300 Reflate TB2 study group†

Summary

Background In patients co-infected with HIV and tuberculosis, antiretroviral therapy options are limited due to drug–drug interactions with rifampicin. A previous phase 2 trial indicated that raltegravir 400 mg twice a day or efavirenz 600 mg once a day might have similar virological efficacy in patients given rifampicin. In this phase 3 trial, we assessed the non-inferiority of raltegravir to efavirenz.

Methods We did a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial at six sites in Côte d'Ivoire, Brazil, France, Mozambique, and Vietnam. We included antiretroviral therapy (ART)-naïve adults (aged ≥18 years) with confirmed HIV-1 infection and bacteriologically confirmed or clinically diagnosed tuberculosis who had initiated rifampicin-containing tuberculosis treatment within the past 8 weeks. Using computerised random numbers, we randomly assigned participants (1:1; stratified by country) to receive raltegravir 400 mg twice daily or efavirenz 600 mg once daily, both in combination with tenofovir and lamivudine. The primary outcome was the proportion of patients with virological suppression at week 48 (defined as plasma HIV RNA concentration <50 copies per mL). The prespecified non-inferiority margin was 12%. The primary outcome was assessed in the intention-to-treat population, which included all randomly assigned patients (excluding two patients with HIV-2 infection and one patient with HIV-1 RNA concentration of <50 copies per mL at inclusion), and the on-treatment population, which included all patients in the intention-to-treat population who initiated treatment and were continuing allocated treatment at week 48, and patients who had discontinued allocated treatment due to death or virological failure. Safety was assessed in all patients who received at least one dose of the assigned treatment regimen. This study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT02273765.

Findings Between Sept 28, 2015, and Jan 5, 2018, 460 participants were randomly assigned to raltegravir (n=230) or efavirenz (n=230), of whom 457 patients (230 patients in the raltegravir group; 227 patients in the efavirenz group) were included in the intention-to-treat analysis and 410 (206 patients in the raltegravir group; 204 patients in the efavirenz group) in the on-treatment analysis. At baseline, the median CD4 count was 103 cells per µL and median plasma HIV RNA concentration was 5.5 log₁₀ copies per mL (IQR 5.0–5.8). 310 (68%) of 457 participants had bacteriologically-confirmed tuberculosis. In the intention-to-treat population, at week 48, 140 (61%) of 230 participants in the raltegravir group and 150 (66%) of 227 patients in the efavirenz group had achieved virological suppression (between-group difference –5.2% [95% CI –14.0 to 3.6]), thus raltegravir did not meet the predefined criterion for non-inferiority. The most frequent adverse events were HIV-associated non-AIDS illnesses (eight [3%] of 229 patients in the raltegravir group; 21 [9%] of 230 patients in the efavirenz group) and AIDS-defining illnesses (ten [4%] of 230 patients in the raltegravir group; 13 [6%] patients in the efavirenz group). 58 (25%) of 229 patients in raltegravir group and 66 (29%) of 230 patients in the efavirenz group had grade 3 or 4 adverse events. 26 (6%) of 457 patients died during follow-up: 14 in the efavirenz group and 12 in the raltegravir group.

Interpretation In patients with HIV given tuberculosis treatment, non-inferiority of raltegravir compared with efavirenz was not shown. Raltegravir was well tolerated and could be considered as an option, but only in selected patients.

Funding National French Agency for AIDS Research, Ministry of Health in Brazil, Merck.

Copyright © 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Tuberculosis remains a major cause of morbidity and mortality in patients with HIV, with 815 000 cases

and 208 000 deaths worldwide reported in 2019.^{1,2} In antiretroviral therapy (ART)-naïve adults co-infected with HIV and tuberculosis, the initiation of ART can be

Lancet Infect Dis 2021; 21: 813–22

Published Online

March 2, 2021

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30869-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30869-0)

See Comment page 748

For the Portuguese translation of the abstract see Online for appendix 1

For the French translation of the abstract see Online for appendix 2

*Contributed equally

†Members are listed in appendix 3

Department of Infectious Diseases (N De Castro MD), Prof J M Molina MD) and

Department of Virology (Prof C Delaugere PhD), Hôpital Saint-Louis, Assistance

Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France; Bordeaux

Population Health Research Center, UMR 1219, INSERM, University of Bordeaux, French

National Research Institute for Sustainable Development, Bordeaux, France (N De Castro, O Marcy MD, C Chazallon MSc, X Anglaret MD); Centre de Prise

en charge de Recherche et de Formation, Abidjan, Côte d'Ivoire (E Messou MD,

X Anglaret); Programme PACCI/ANRS Research Center, Abidjan, Côte d'Ivoire (E Messou, Prof S Eholié MD,

J-B N'kalpe MD); Département de Dermatologie et

d'Infectiologie, Unité de Formation et de Recherche des Sciences Médicales, Université Félix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire (E Messou, Prof S Eholié);

Instituto Nacional de Saúde, Marracuene, Mozambique (N Bhatt MD, C Khosa MD),

Research Unit 1058 Pathogenesis and Control

THE LANCET
Infectious Diseases

2021

CONCLUSION

- Besoins persistants de recherche sur la co-infection TB/VIH (End TB 2035)
- Contributions importantes de la recherche à PACCI
- Nouvelles recherches
 - Impact (séquelles) au long cours de la TB sur la santé respiratoire (TB-SRN/leDEA)
 - TB méningée chez les PVVIH
 - Opérationnalisation du traitement préventif (TB-HIV WA/leDEA)

