



Meilleur de...

The 30th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Seattle, Etats-Unis



CROI 2023

CROI 2023

Avec le soutien
institutionnel de



GILEAD

Du 19 au 22 février 2023

Le contenu du compte rendu est sous la seule responsabilité du coordonnateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de son objectivité. Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un recueil de résumés de communications dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique.

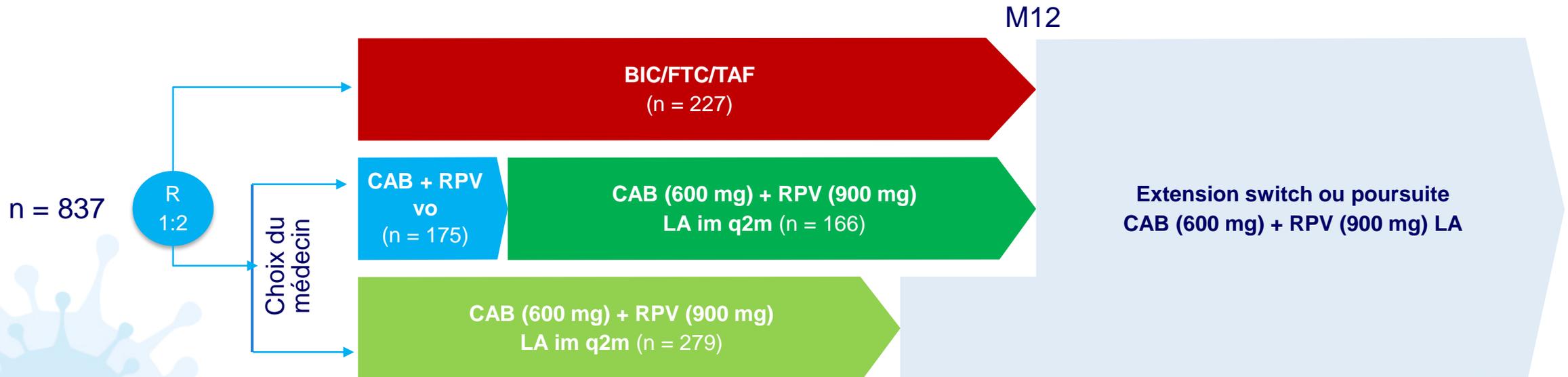
IV. Traitements antirétroviraux

2. Long acting CAB + RPV



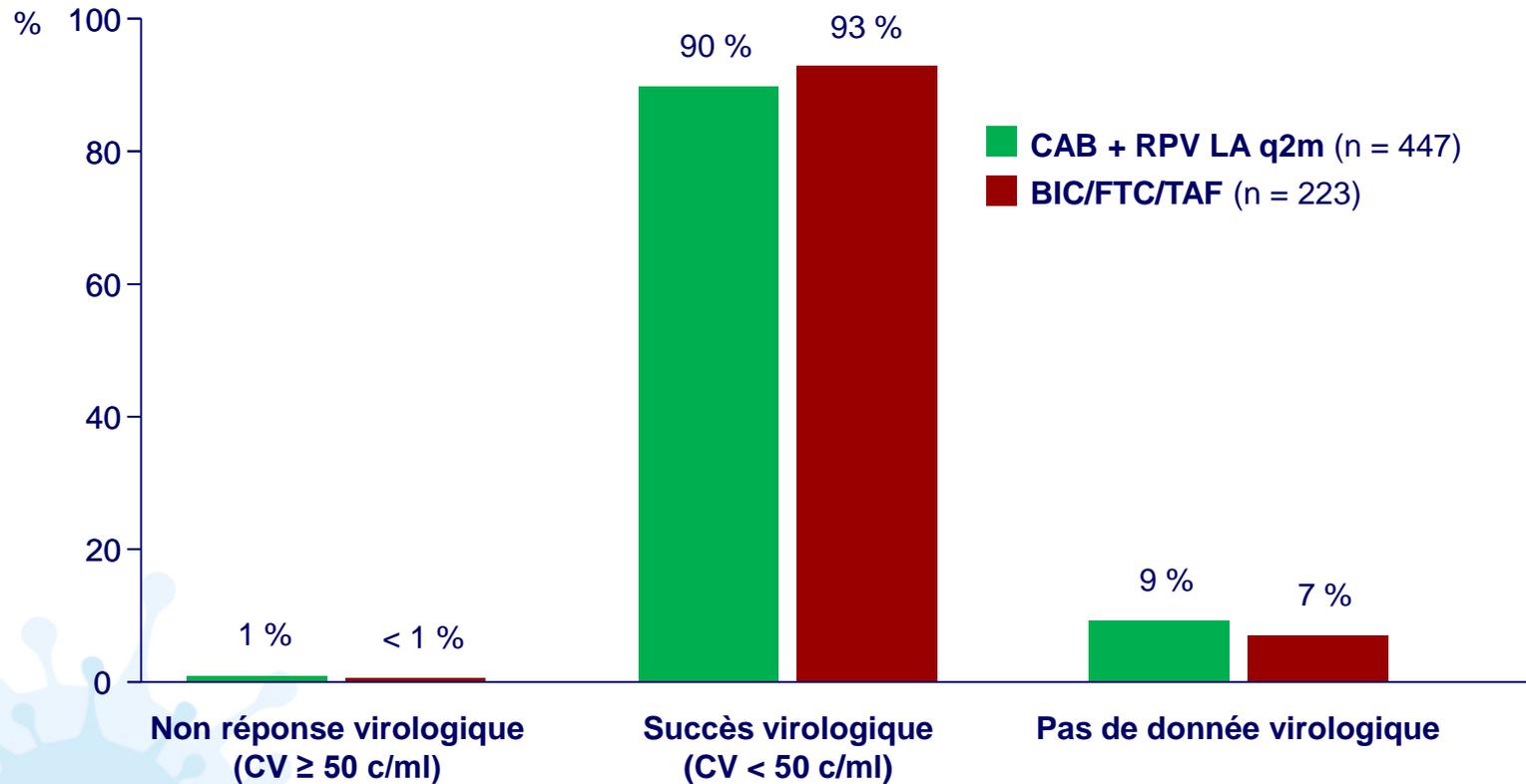
Essai SOLAR : switch de BIC/FTC/TAF pour CAB + RPV LA im q2m (1)

- **Essai de phase 3, randomisé, en ouvert, multicentrique**
- **Critère d'inclusion**
 - > 18 ans
 - Sous BIC/FTC/TAF en 1^{ère} ligne ou 2^{ème} ligne de trithérapie avec INI (pas d'antécédent d'échec virologique)
 - CV \leq 50 c/ml \geq 6 mois et au screening (entre M-1 et J0)

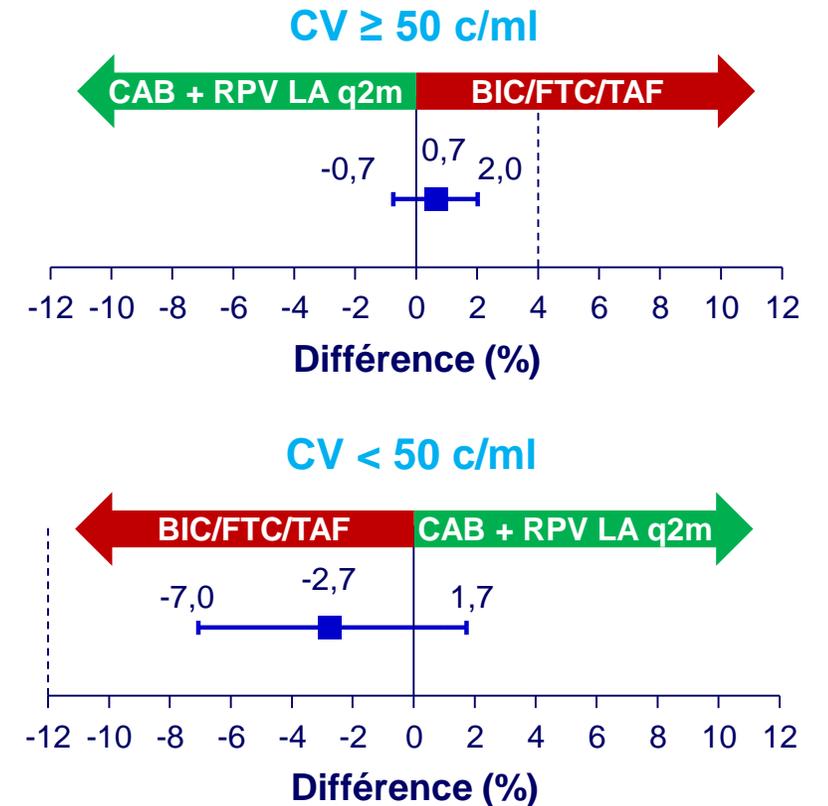


- **Caractéristiques des participants :** âge médian = 37 ans, femmes = 17 %, IMC médian = 26 kg/m²

Résultats virologiques à M12 (population ITTm-E)



Différence ajustée

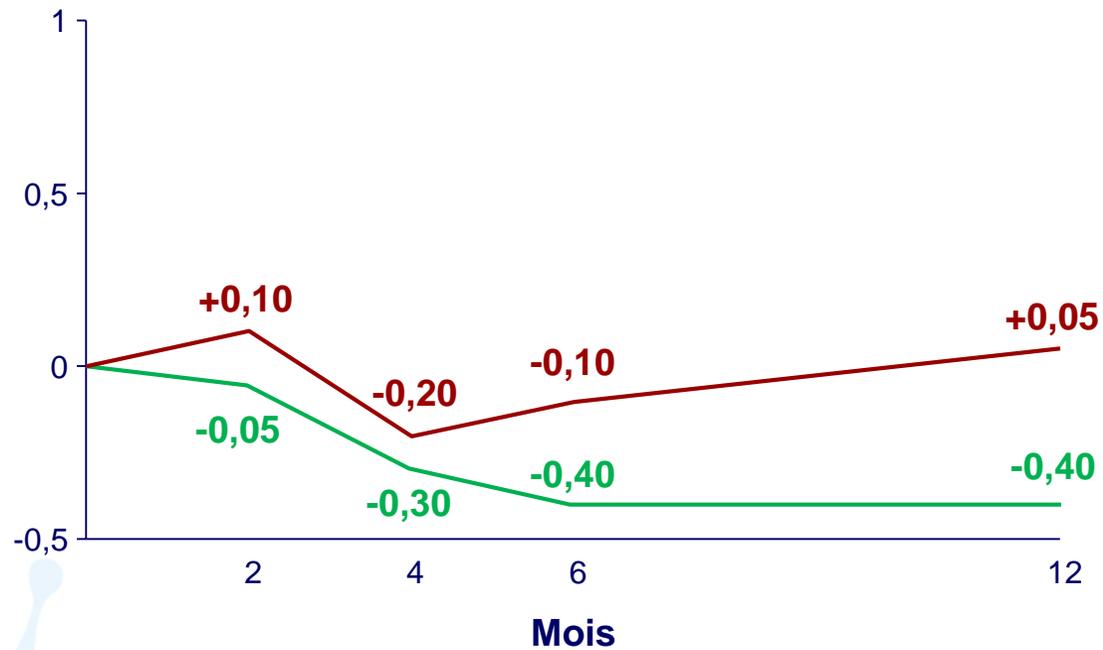


- 3 échecs virologiques confirmés (2 CV consécutives ≥ 200 c/ml dans le bras CAB + RPV, aucun dans le bras BIC/FTC/TAF)

Echecs virologiques (2 CV consécutives ≥ 200 c/ml)

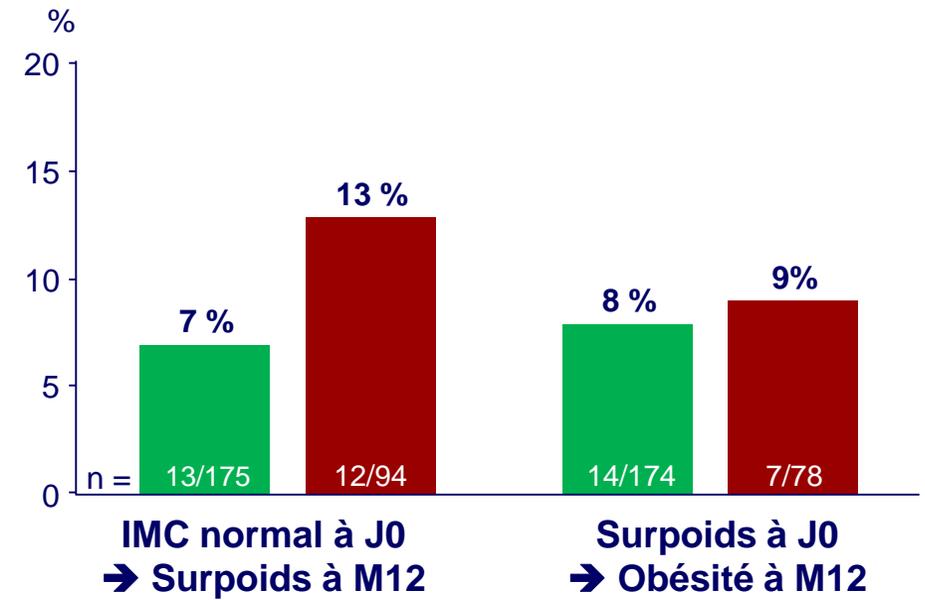
Sexe, Pays	IMC, kg/m ²	Sous-type	Mutations résistance ADN proviral à l'inclusion		Echec virologique		Mutations résistance ARN viral à l'échec		R phénotypique (fold change) RPV/CAB
			RPV	INI	Délai de survenue	CV (c/ml) initiale et confirmation	RPV	INI	
Homme, Italie	21,5	B	Aucune	Aucune	M6	1 327 / 1 409	M230L	Q148R	3 / 3
Homme, Espagne	22,9	CRF01_AE	Aucune	G140G/R	M11	6 348 / 419	K101E	G118R	2 / 4
Homme, Etats-Unis	30,5	C	Echec test	Echec test	M3	3 797 / 928	E138E/K + Y181Y/C	Aucune	4 / échec

Evolution du poids (kg)



— CAB + RPV LA q2m (n = 409)
— BIC/FTC/TAF (n = 203)

Participants avec aggravation de l'IMC (%)



■ CAB + RPV LA q2m
■ BIC/FTC/TAF

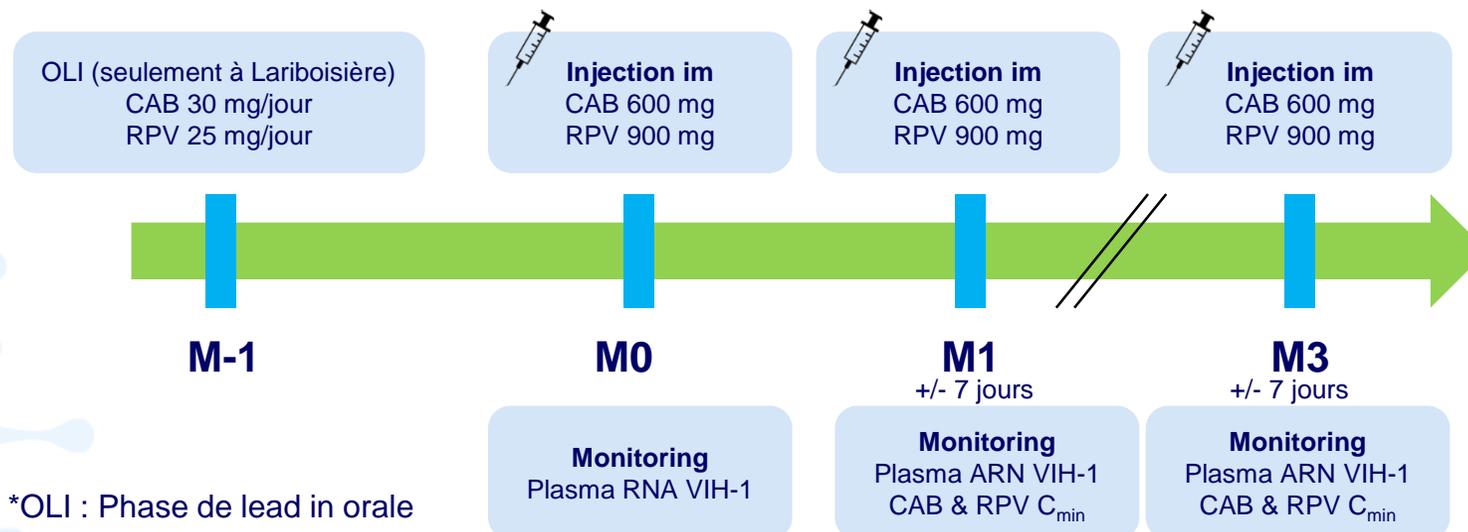
- **Objectifs**

- Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un switch vers CAB + RPV dans les indications de l'AMM
- Mesurer les C_{min} de CAB et RPV à M1 et M3 après le switch
- Identifier les éventuels facteurs de sous dosages

- **Méthode**

- Etude monocentrique française (2 sites : St-Louis et Lariboisière)
- Critères d'inclusion et d'exclusion de l'AMM
- Aucune mutation de résistance aux INI et INNTI excepté la présence autorisée de K103N isolée
- Critères d'évaluation virologiques des études FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M

Schéma de l'étude



*OLI : Phase de lead in orale

Seuils de C_{min} plasma :

- CAB < 1 120 ng/ml
- RPV < 32 ng/ml

C_{\min} de CAB et RPV (ng/ml) à M1 et M3

	M1 (n = 58)				M3 (n = 56)			
C_{\min} CAB (ng/ml)	Médiane (IQR)	Avec OLI (n = 16)	Sans OLI (n = 42)	N $C_{\min} < 1120$ ng/ml	Médiane (IQR)	Avec OLI (n = 16)	Sans OLI (n = 42)	N $C_{\min} < 1120$ ng/ml
	976 (706 - 1 434)	1 213 (908 - 1 479)	951 (681 - 1 196)	35 (60 %)*	701 (440 - 1 087)	1 103 (689 - 1246)	625 (397 - 880)	43 (77 %)**
C_{\min} RPV (ng/ml)	Médiane (IQR)	Avec OLI (n = 33)	Sans OLI (n = 25)	N $C_{\min} < 32$ ng/ml	Médiane (IQR)	Avec OLI (n = 33)	Sans OLI (n = 25)	N $C_{\min} < 32$ ng/ml
	48 (29 - 66)	49 (29 - 62)	47 (35 - 68)	16 (28 %)	43 (32 - 55)	43 (32 - 53)	44 (30 - 58)	15 (27 %)

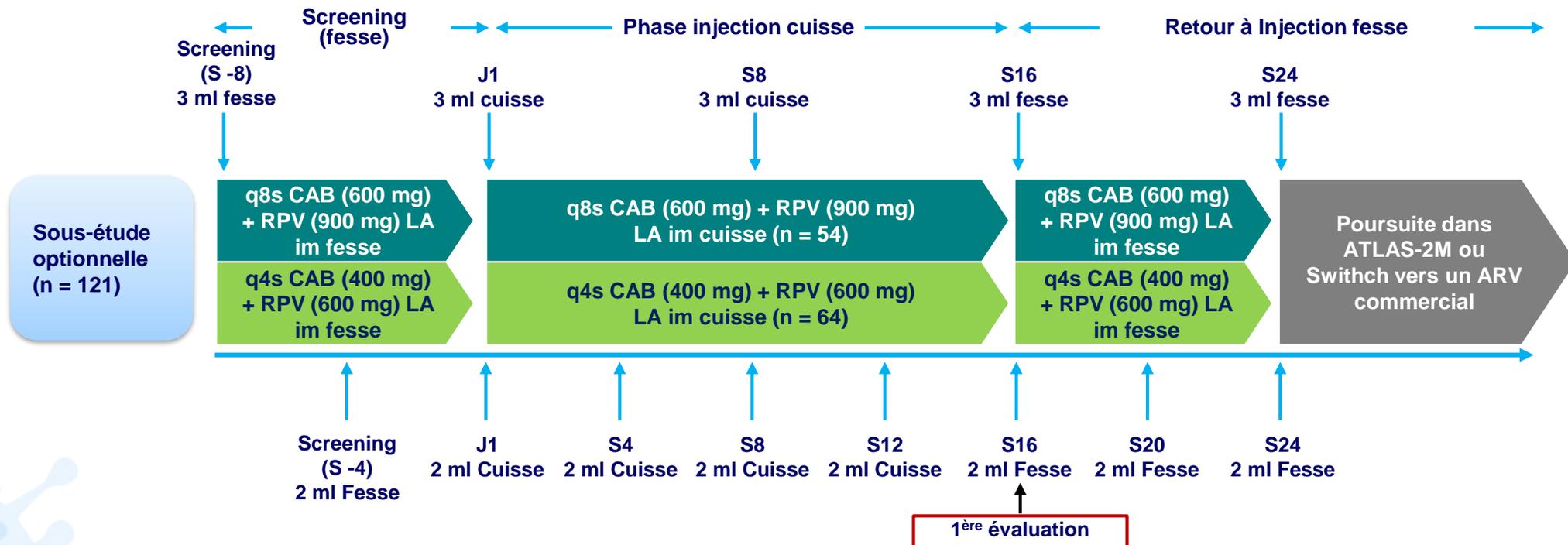
*Analyse multivariée à M1 : p = 0,009 avec IMC et p = 0,02 sans OLI **Analyse multivariée à M3 : p = 0,03 sans OLI (Oral lead in)

Conclusions

- De manière inattendue, 60 % à M1 et 77 % à M3 des C_{\min} de CAB sont faibles (< 1 120 ng/ml) et chez les patients sans OLI, la médiane de C_{\min} de CAB < 4 x PA- CI_{90} (soit 4 x 166 = 664 ng/ml pour les CI_{90} ajustée sur la fixation protéique)
- Aucun facteur de risque de sous-dosage de RPV C_{\min} retrouvé à M1 et M3
- Un seul patient en échec virologique sans mutation de résistance à M1 avec de faibles C_{\min} de CAB ET RPV sans OLI et avec IMC de 29,4 kg/m²
- Les auteurs évoquent l'impact potentiel de ces résultats sur la PrEP par CAB LA im

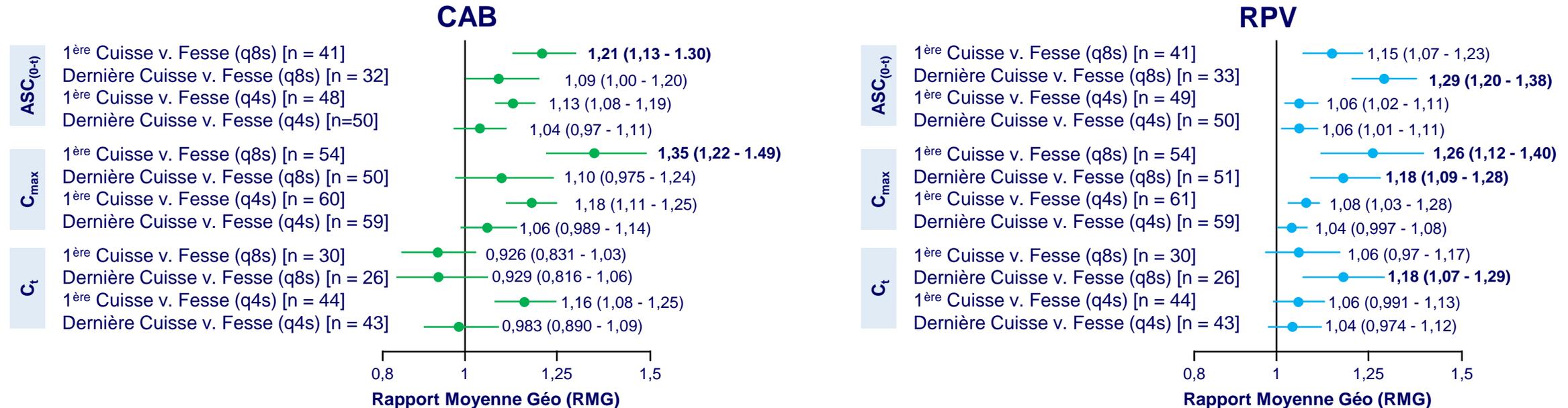
- **Sous-étude** de phase 3b logée dans ATLAS-2M (NCT03299049) chez des PVVIH-1 volontaires ayant reçu ≥ 3 ans d'im glutéales

Schéma d'étude d'administration im dans le vaste externe (cuisse)



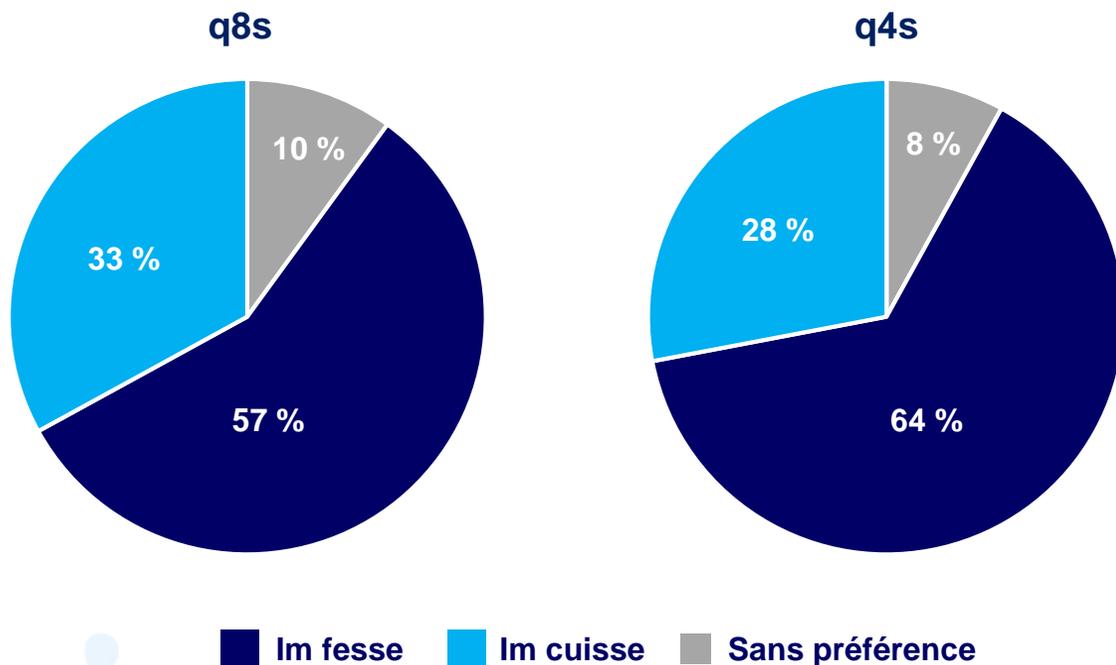
- Au total, 118 patients (q8s n = 54 et q4s n = 64) ont été inclus, âge médian : 48 ans, 38 % femmes et IMC 25 kg/m² (médianes)

Comparaison des paramètres PK plasma de CAB et RPV selon le site d'im



- Les concentrations obtenues après administration dans la cuisse étaient plus élevées sans que la différence PK plasma post-im soit considérée comme cliniquement pertinente
- Les C_{min} de CAB et RPV sont toujours restées > aux CI₉₀ (PA-CI₉₀) ajustées sur la fixation protéique plasmatique (CAB 0,166 µg/ml et RPV 12 ng/ml)

Préférences des patients selon le lieu d'im



- Au total, 30 % des patients préfèrent l'im dans la cuisse, pour des raisons de facilité d'injections (71 %), une douleur moindre suivant l'injection (q8s : 65 % et q4s : 59 %) ou pendant l'injection (q8s : 47 % et q4s : 65 %)
- A l'inverse, les raisons de préférer l'im dans la fesse sont une douleur moindre suivant l'injection (q8s : 66 % et q4s : 64 %) ou pendant l'injection (q8s : 72 % et q4s : 46 %) et une moindre douleur musculaire à la marche ou durant l'activité physique (q8s : 41 % et q4s : 49 %)

Conclusions

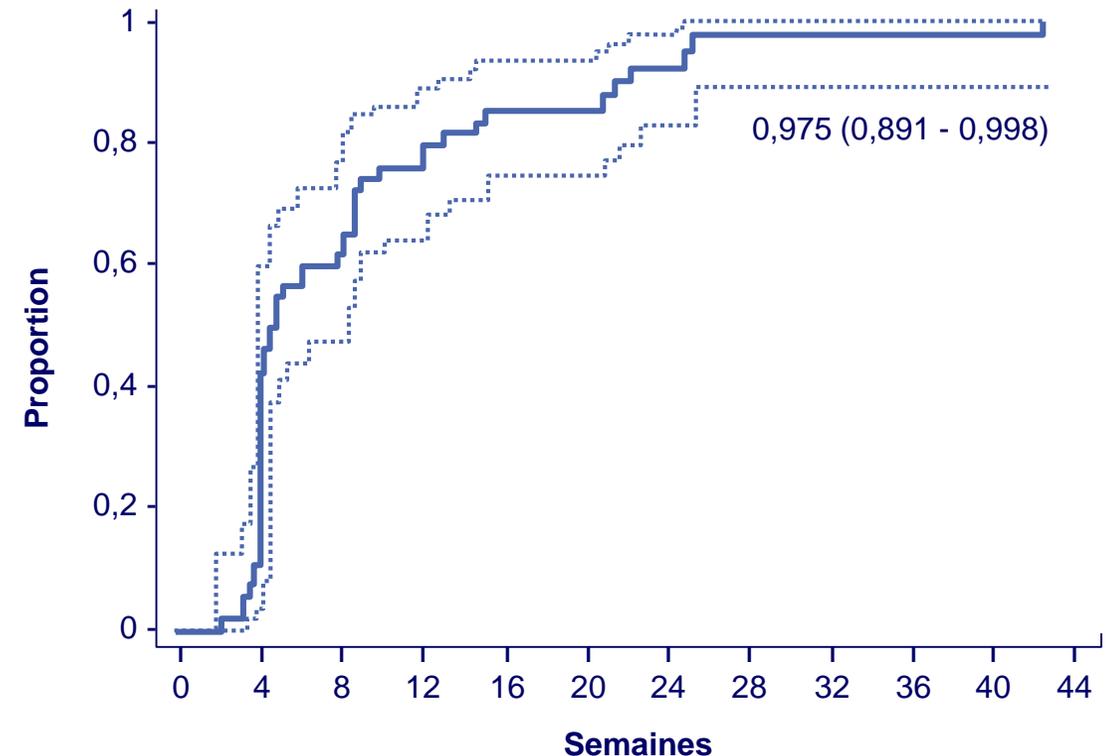
- Chez ces PVVIH-1 volontaires ayant reçu ≥ 3 ans CAB + RPV im fesse, aucun échec virologique confirmé post-im cuisse et maintien du contrôle virologique (CV < 50 c/ml) à S16 du début de cette sous-étude (q8s : 94,4 % et q4s : 95,3 %)
- Tolérance jugée acceptable et réactions au site d'injection légères à modérées

- **Programme de traitement ARV LA dans une population urbaine défavorisée** pouvant être virémique ou avec des difficultés d'observance
- **Critères d'inclusion**
 - Absence de mutation vis à vis de la RPV ou des INI
 - Acceptation expresse de venue toutes les 4 semaines pour administration CAB + RPV im q4s
 - Suivi rapproché
- **133 participants**, âge médian : 45 ans, hommes : 88 %, ayant débuté CAB + RPV im q4s entre juin 2021 et novembre 2022, non blancs : 68 %, domicile instable : 66 %, maladie mentale : 38 %, usagers de substance psychoactives : 33 %
 - 76 PVVIH en suppression virologique ($CV < 30$ c/ml) sous ARV oraux ; médiane CD4 : $616/\text{mm}^3$ (IQR : 395 - 818)
 - 57 PVVIH virémiques (majorité naïfs d'ARV) CV moyenne $4,21 \log_{10}$ c/ml ; médiane CD4 : $215/\text{mm}^3$ (IQR : 75 - 402)

CAB + RPV LA im dans la Clinique Ward 86 de San Francisco : un programme spécifique (2)

- **Après une médiane de 26 semaines de traitement CAB + RPV ; 97,5 % de suppression virologique**
 - Suppression virologique maintenue chez les 76 PVVIH avirémiques à l'inclusion
 - Seulement 2 échecs précoces chez les 57 patients virémiques à l'inclusion
- **Echec virologique 1**
 - J0 virus sensible
 - Réduction de la CV < $2 \log_{10}$ c/ml à la visite 1 (CV à J0 : 214 540 c/ml → CV à S4 : 39 293 c/ml)
 - Emergence des mutations INNTI : Y181C et L100I
- **Echec virologique 2**
 - J0 mutation T97A dans intégrase
 - Réduction de la CV < $2 \log_{10}$ c/ml à la visite 1 (CV à J0 : 137 134 → CV à S4 : 4 371 c/ml)
 - Emergence des mutations E138K et R263K

Courbe de Kaplan Meier de probabilité de suppression virologique (CV < 30 c/ml (n = 57))



IV. Traitements antirétroviraux

3. Autres stratégies antirétrovirales



- Essai randomisé (14 pays Afrique, Asie, Amérique Latine), patients en échec virologique de 1^{ère} ligne de 2 INTI + INNTI (2 CV consécutives > 500 c/ml)
- **Exclusion**
 - Antécédent d'exposition à IP ou INI
 - Ag HBs positif
 - Comorbidité ou co-infection active
 - Grossesse/allaitement
- **Essai en 2 phases**
 - 1^{ère} phase : randomisation entre DRV/r + 2 INTI (choisis selon génotype ou algorithme OMS) et DRV/r + DTG qd
 - 2^{ème} phase : randomisation entre DRV/r + 2 INTI ou DRV/r + DTG ou DTG + TDF/XTC (recyclage sans tenir compte du génotype)

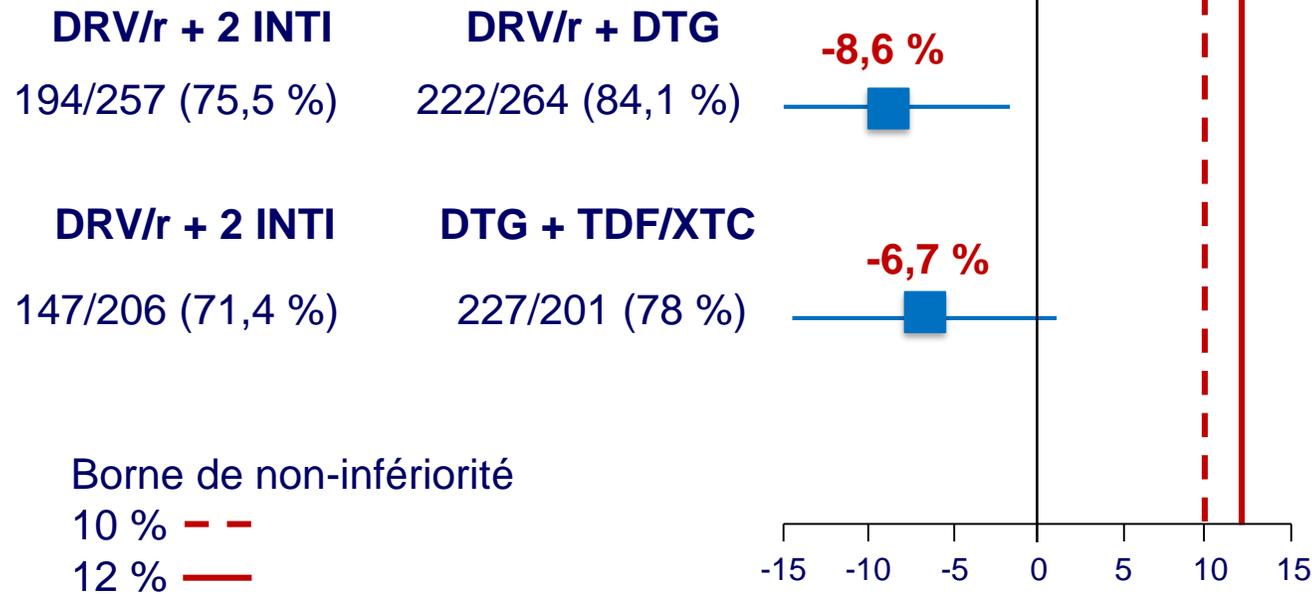
Caractéristiques des participants

	Phase 1 (n = 109)		Phase 2 (n = 722)		
	DRV/r + 2 INTI (n = 53)	DRV/r + DTG (n = 56)	DRV/r + 2 INTI (n = 210)	DRV/r + DTG (n = 216)	DTG + TDF/XTC (n = 296)
Age moyen, années	39,4	39,6	39,6	39,0	39,5
Femme	55 %	48 %	54 %	57 %	55 %
Ethnicité					
Asiatique	37,7 %	35,7 %	24,3 %	23,6 %	23,3 %
Noire	60,4 %	64,3 %	69,1 %	69,0 %	70,3 %
CD4/mm ³ , médiane	188	166	195	213	226
CV, log ₁₀ c/ml, médiane	4,2	4,3	4,2	4,1	4,2
IMC, kg/m ² , médiane	22,6	21,6	23,6	22,5	23,5

INNTI au 1^{er} échec = EFV 83 %, NVP 11 %

Bras DRV/r + 2 INTI : les 2 INTI étaient ZDV + 3TC dans 76 % des cas, TDF/XTC dans 19 % des cas

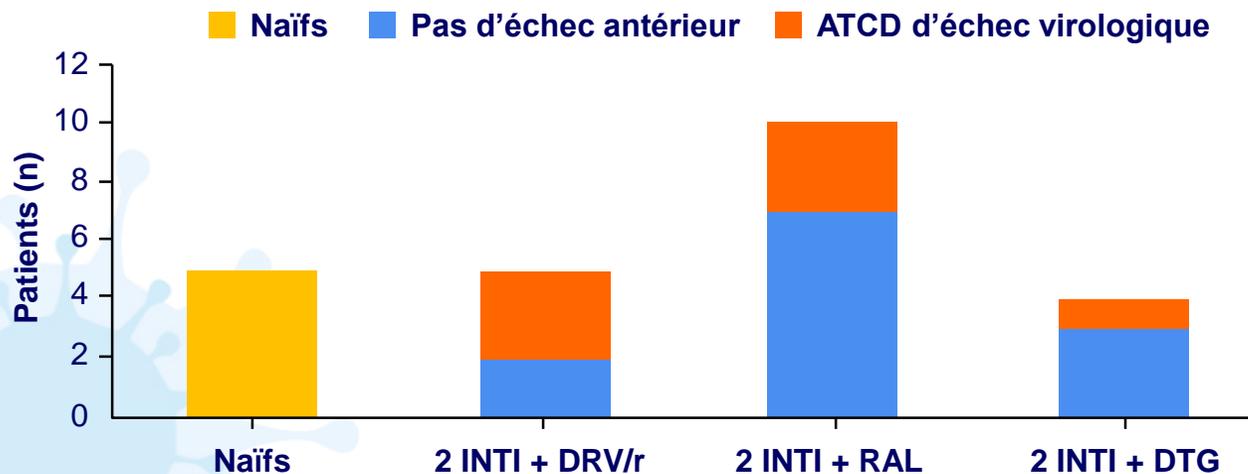
CV < 50 c/ml à S48



- Gain de CD4 à S48 significativement supérieur dans les bras DRV/r + DTG et DTG + TDF/XTC au bras DRV/r + 2 INTI

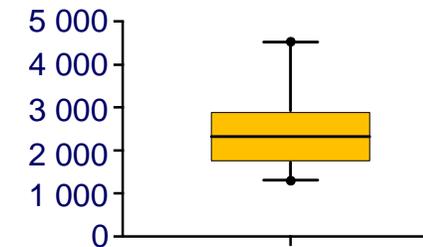
- **Etude monocentrique, évaluant l'efficacité de l'association fixe BIC/FTC/TAF chez les 24 patients (10 hommes) infectés par le VIH-2**
- **Résultats**
 - Médiane de suivi 27,8 mois (IQR = 16,4 - 36,2)
 - Un arrêt de la stratégie pour prise de poids
 - À la dernière visite, tous les participants avaient une CV VIH-2 plasmatique < 40 c/ml, avec une médiane des CD4 à 615/mm³ (IQR= 472 - 757)
 - La variation moyenne des CD4 par rapport à l'initiation de BIC/FTC/TAF était de +54 cellules dans la population globale et de +106 cellules dans le sous-groupe de patients qui étaient naïfs de TAR (n = 5)
 - Les concentrations résiduelles de BIC (C24h) étaient au moins 20 fois supérieures à la CI₉₀ de BIC pour des souches VIH-2

Composition du TAR avant initiation de BIC/FTC/TAF

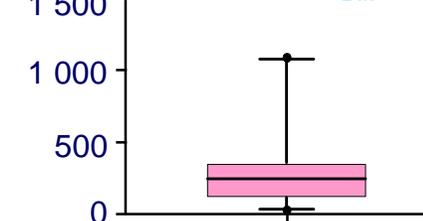


Concentrations plasmatiques de BIC/FTC/TAF

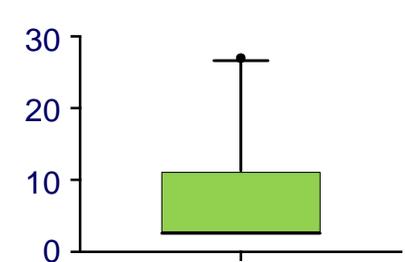
BIC plasma C_{24h} (ng/ml)



FTC plasma C_{24h} (ng/ml)



TFV plasma C_{24h} (ng/ml)

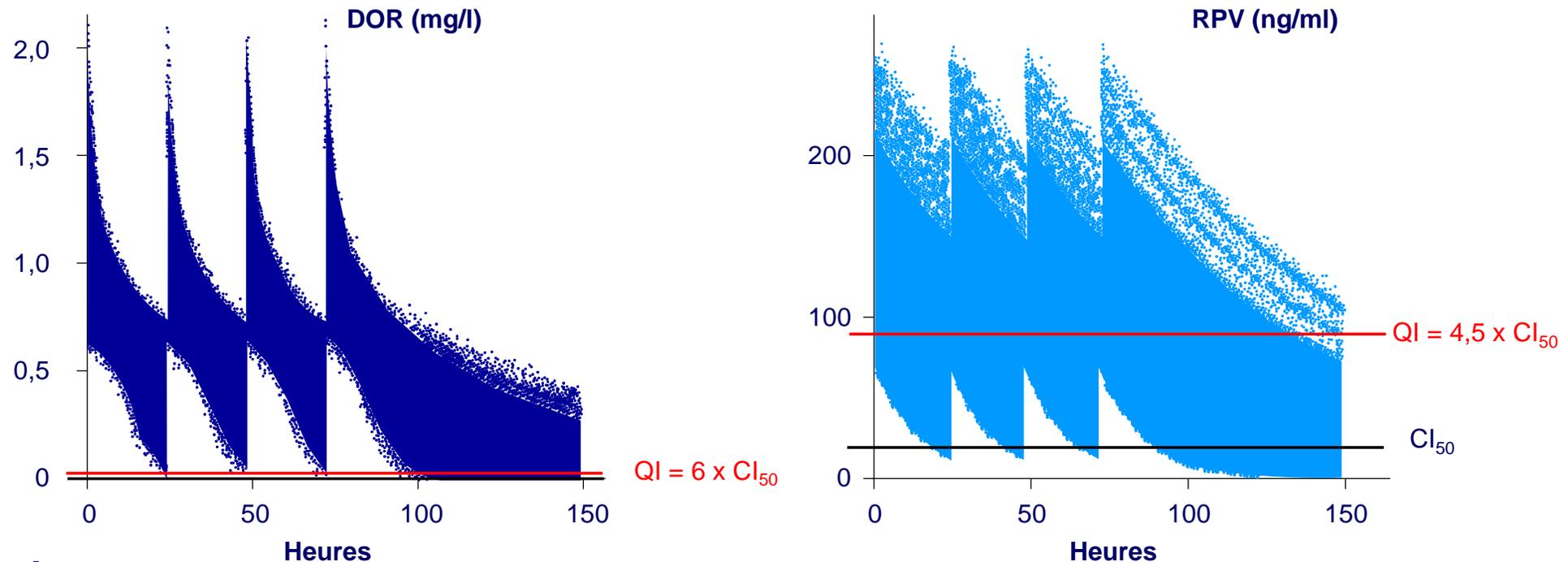


Pardonnance de DOR vs RPV : modèle PK *in silico* (1)

- **Etude *in silico*** visant à évaluer sur la base de simulations PKpop, les C_{\min} plasmatiques de DOR et RPV après 3 jours d'interruption thérapeutique
- **Méthode**
 - Implémentation des modèles PKpop publiés pour DOR (*Yee KL et al, AAC 2019*) et RPV (*Aouri M et al, AAC 2016*) dans un logiciel mrsgsolve R
 - 500 séries de 1000 simulations Monte Carlo à l'état d'équilibre de DOR (100 mg qd) et RPV (25 mg qd) avec et sans arrêt 3 jours de traitement
 - Proportions (moyenne +/- ET) de patients dont les simulations de C_{24h} et C_{72h} (après 3 jours d'arrêt) $> CI_{50}$
 - Calculs des QI de l'ordre de $6 \times CI_{50}$ (DOR) et $4,5 \times CI_{50}$ (RPV) avec CI_{50} DOR = 5,2 ng/ml et RPV = 20,5 ng/ml
- **Résultats**
 - DOR $C_{24h} = 397$ ng/ml (170 - 646) et RPV $C_{24h} = 60,4$ ng/ml (17 - 179)
 - Proportion de patients avec :
 - $C_{24h} > CI_{50}$: pour DOR 100 % et RPV 100 %
 - $C_{72h} > CI_{50}$: pour DOR 89 +/- 0,4 % et RPV 16 +/- 0,4 %
 - $C_{72h} > IQ$: pour DOR 40,2 +/- 0,5 % et RPV 0 %

Pardonnance de DOR vs RPV : modèle PK *in silico* (2)

Profils PK plasma simulés de DOR (100 mg qd) et RPV (25 mg qd) pdt 4 jours consécutifs puis arrêtés



Conclusions

- Sur la base de ces résultats, DOR semble plus pardonnante que RPV, permettant à un plus grand nombre de patients de conserver des C_{\min} efficaces après 3 jours d'arrêt de traitement
- La principale limite de ces simulations PKpop réside dans l'évaluation de la contribution d'un seul ARV (INNTI) habituellement au sein d'une trithérapie (avec 2 INTI) ou bithérapie (avec INI)

IV. Traitements antirétroviraux

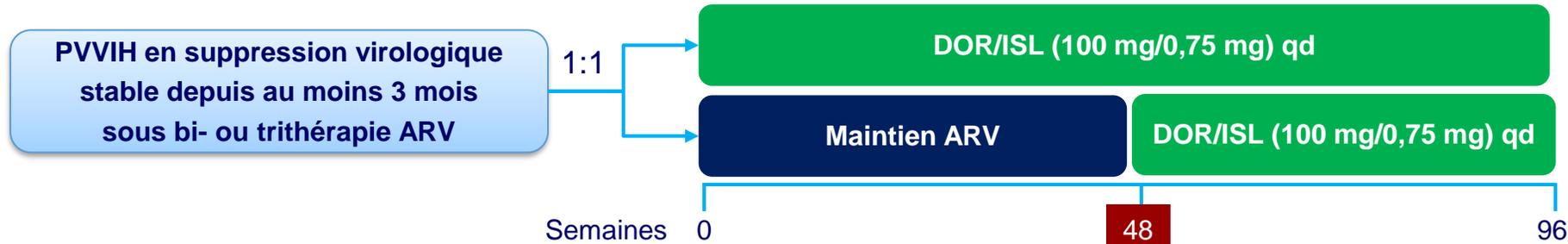
1. Nouvelles molécules



DOR/ISL (100 mg/0,75 mg) qd en switch : résultats S48 des essais de phase 3 P017 et P018 (1)

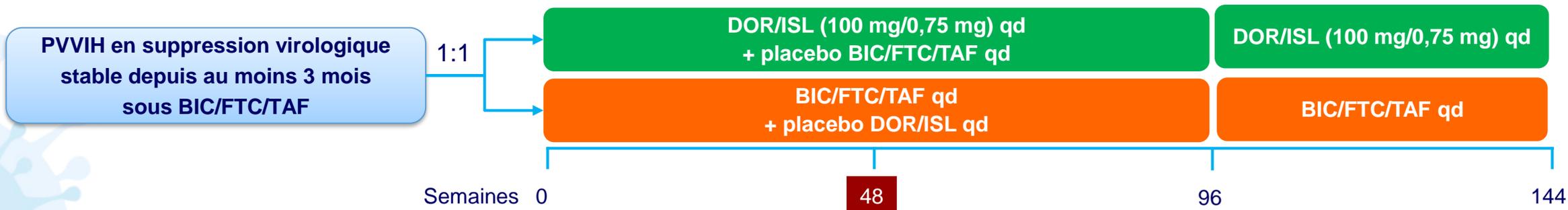
- Essais randomisés internationaux de phase 3 de non infériorité avec switch vers DOR 100 mg + ISL 0,75 mg qd
- Participants adultes VIH-1, CV < 50 c/ml au screening, sans antécédent d'échec virologique ni de résistance connue à DOR, ni infection VHB active

Essai MK-8591A P017 : essai ouvert



→ 672 patients randomisés, hommes : 63 %, âge moyen : 45 ans, sous IP : 14 %, INI : 52 %, INNTI : 34 %, CD4 < 350/mm³ : 8 %, durée médiane ARV en cours : 2,7 ans

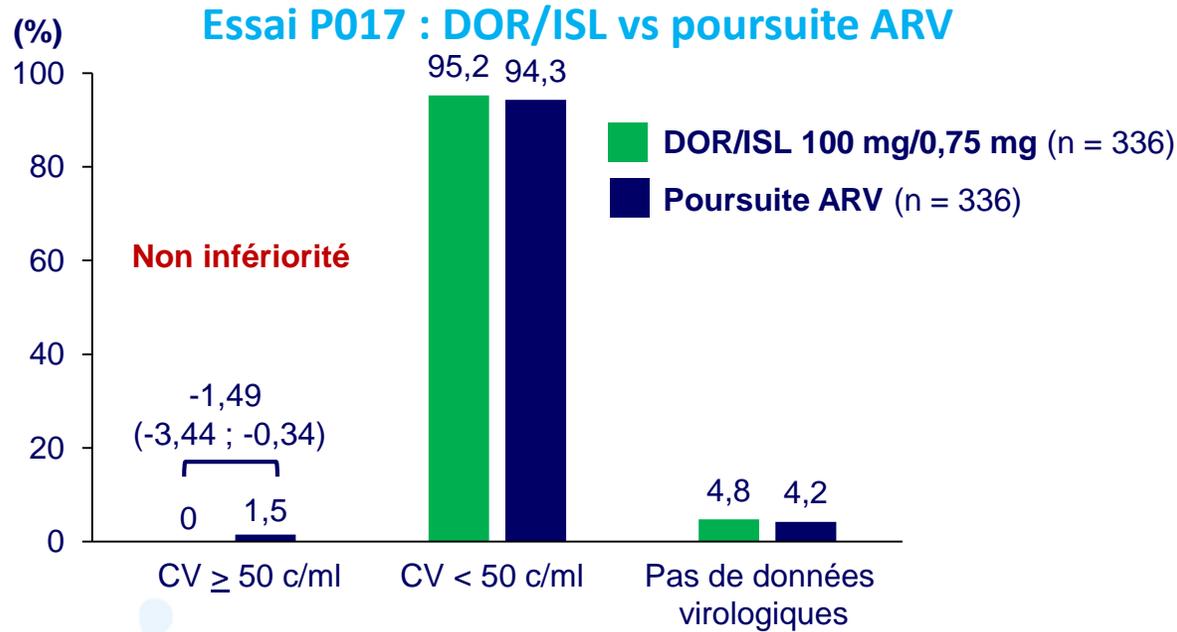
Essai MK-8591A P018 : essai double aveugle



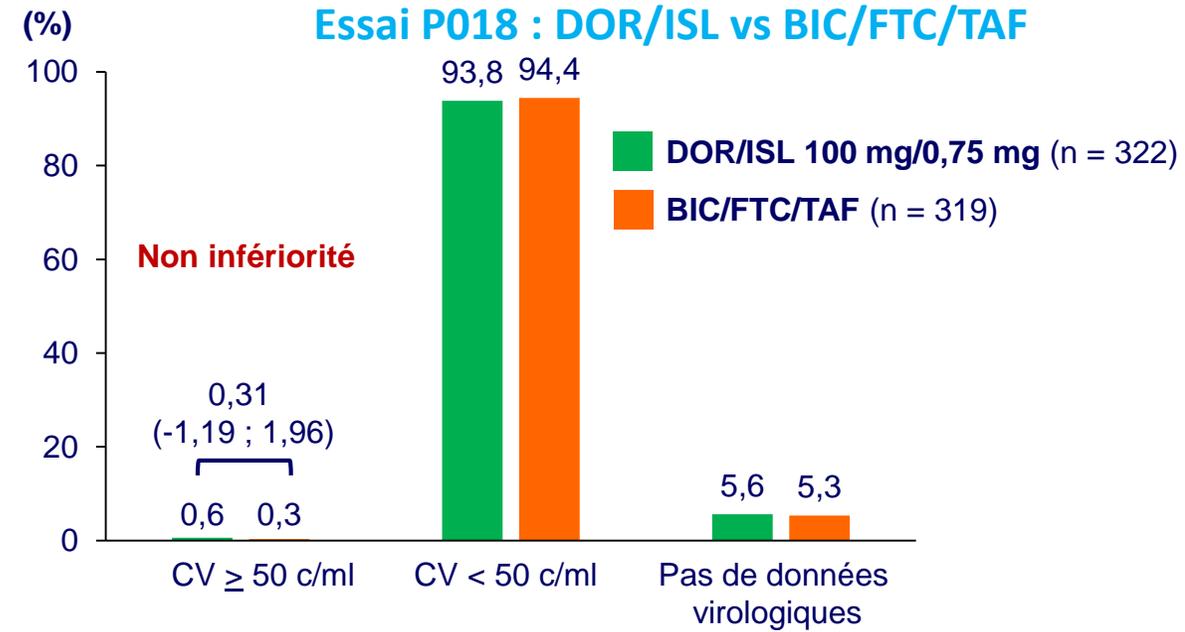
→ 641 patients randomisés, hommes : 71 %, âge moyen : 48 ans, CD4 < 350/mm³ : 11 %, durée médiane BIC/FTC/TAF : 15 mois

Efficacité virologique à S48

- Critère principal : CV \geq 50 c/ml à 48 (Snapshot FDA), marge non infériorité : 4 %



Aucun échec virologique sous DOR/ISL



1 échec virologique (CV confirmée \geq 200 c/ml) sous DOR/ISL à S12 : pas de résistance détectée à DOR et ISL, Concentration plasmatique d'ISL non détectable à S12

Evolution moyenne CD4 entre J0 et S48

-30,3 vs +38,8/mm³
Différence : -64,7 (IC 95 % : -95,8 ; -37,7)

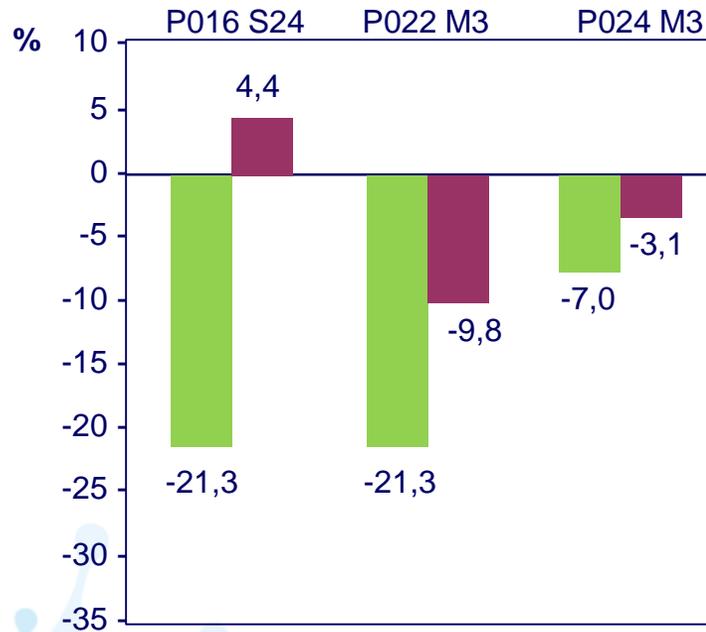
-19,7 vs +40,5/mm³
Différence : -68,1 (IC 95 % : -94,7 ; -41,4)

Essais de développement de ISL

Essai	Population (nombre traité par ISL)	Dose, fréquence	Evolution moyenne en % des lymphocytes totaux (semaine)
Prévention infection VIH (PrEP)			
MK8591-016 Phase 2	Adultes VIH- (n = 194)	ISL 60 mg qm ISL 120 mg qm	<u>-21,3 %</u>
MK8591-022 Phase 3	Femmes VIH- (n = 362)	ISL 60 mg qm	<u>-21,3 %</u>
MK8591-024 Phase 3	HSH VIH- (n = 328)	ISL 60 mg qm	-7,0 %
Traitement infection VIH			
MK8591-011 Phase 2	Naïfs d'ARV (n = 121)	ISL 0,25 mg qd (+ DOR 100 mg qd) ISL 0,75 mg qd (+ DOR 100 mg qd) ISL 2,25 mg qd (+ DOR 100 mg qd)	+20,5 % (S72) -0,4 % (S72) <u>-15,9 % (S72)</u>
MK8591-017 Phase 3	Prétraités en succès (n = 662)	ISL 0,75 mg qd (+ DOR 100 mg qd)	-5,4 % (S84)
MK8591-018 Phase 3	Prétraités en succès sous BIC/FTC/TAF (n = 322)	ISL 0,75 mg qd (+ DOR 100 mg qd)	-6,3 % (S84)
MK8591-013 Phase 2	Prétraités en succès (n = 121)	ISL 20 mg qs + MK8507 100 mg qs ISL 20 mg qs + MK8507 200 mg qs ISL 20 mg qs + MK8507 400 mg qs	<u>-15,1 % (S24)</u> <u>-26,7 % (S24)</u> <u>-30,9 % (S24)</u>

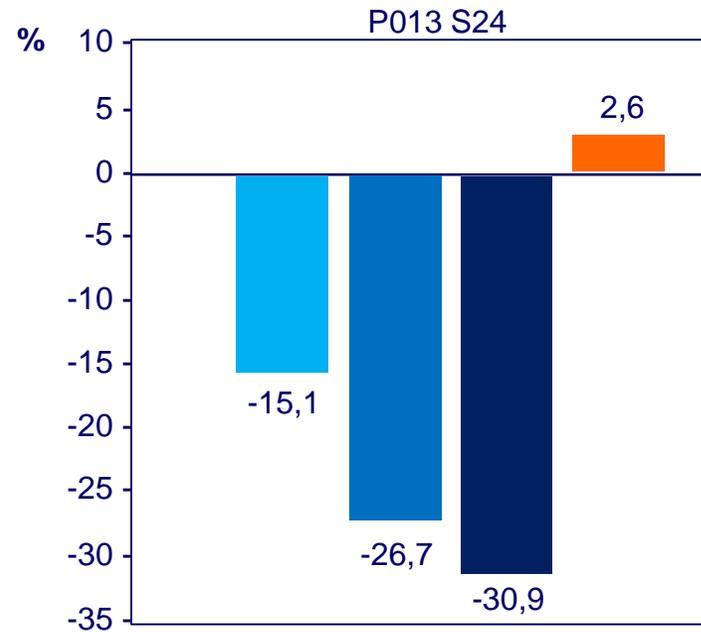
Evolution moyenne en % des lymphocytes totaux

ISL 60 mg qm PrEP



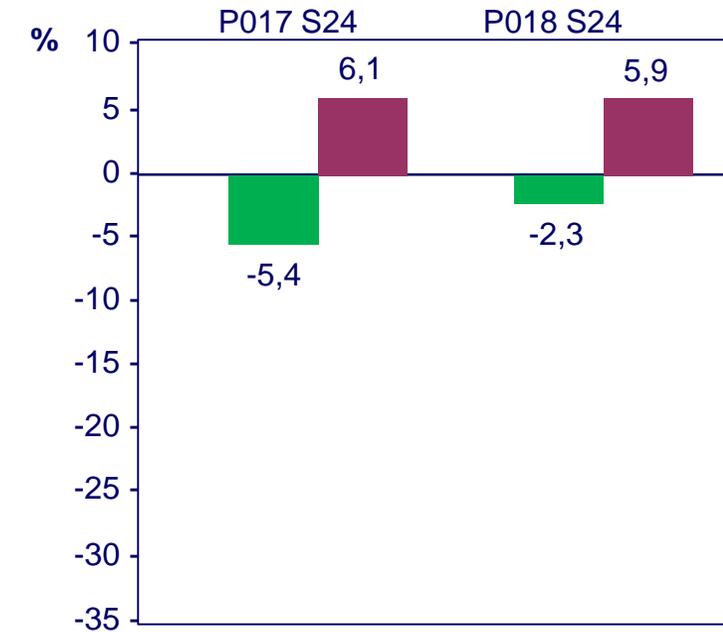
■ ISL 60 mg ■ Comparateur

ISL 20 mg qs traitement ARV



■ ISL + MK8507 100 mg qs
■ ISL + MK8507 200 mg qs
■ ISL + MK8507 400 mg qs
■ BIC/FTC/TAF qd

DOR/ISL 100 mg/0,75 mg qd

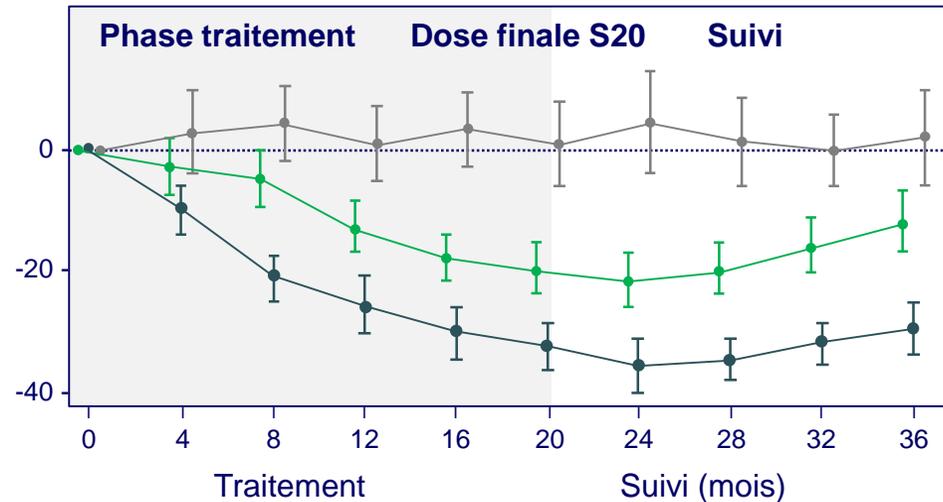


■ DOR/ISL ■ Comparateur

Essais en prévention (PrEP)

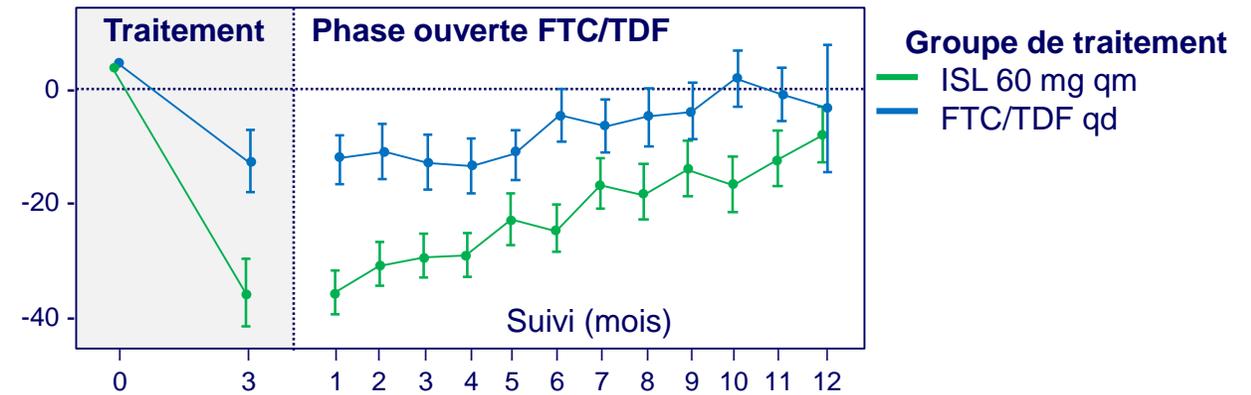
Evolution moyenne en % des lymphocytes totaux (IC 95 %)

Phase 2 (Essai 016)

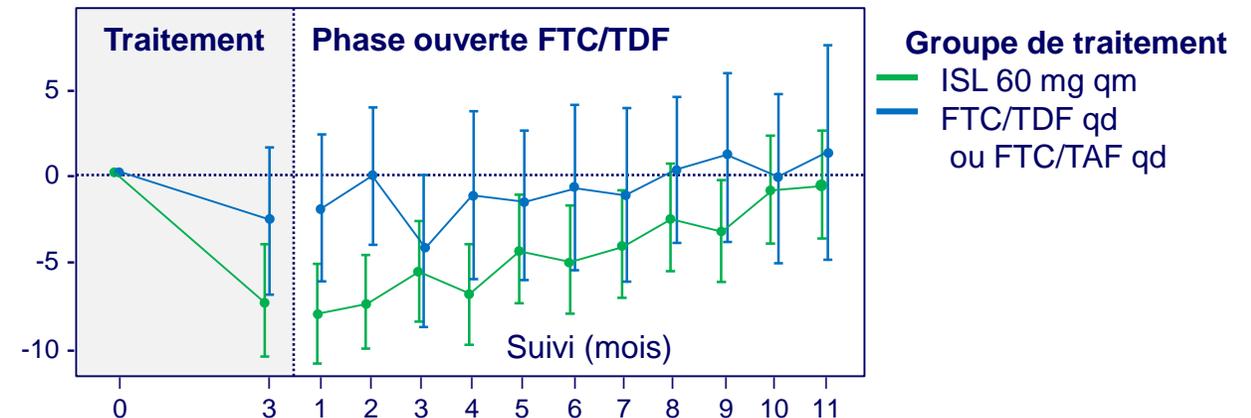


Groupe de traitement
 — ISL 60 mg qm
 — ISL 120 mg qm
 — Placebo

Phase 3 (Essais 022 et 024)



Groupe de traitement
 — ISL 60 mg qm
 — FTC/TDF qd

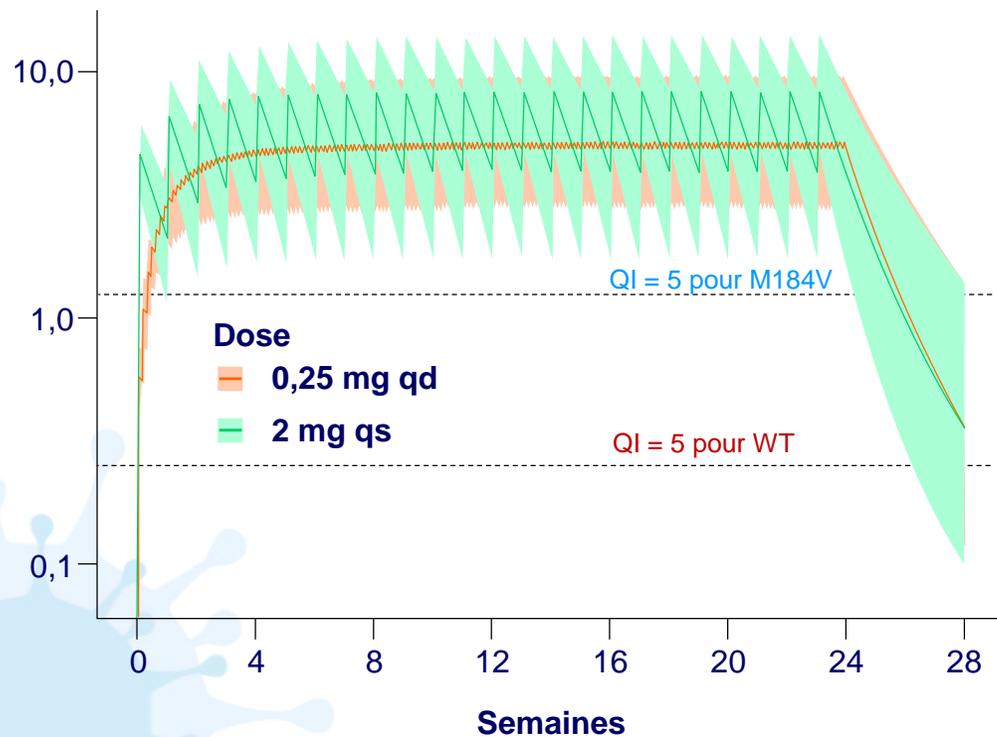


Groupe de traitement
 — ISL 60 mg qm
 — FTC/TDF qd
 ou FTC/TAF qd

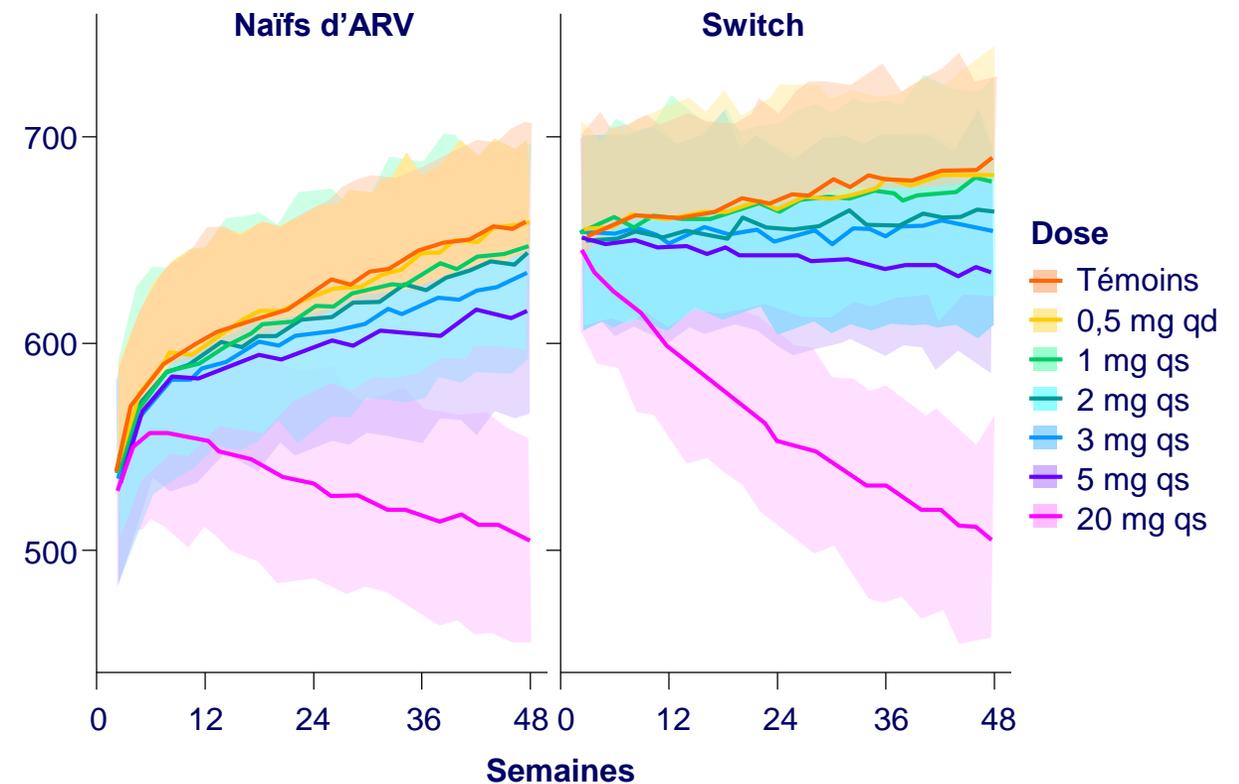
- **La diminution des lymphocytes totaux et CD4** constatée sous ISL est
 - Dose-dépendante 20 mg qs 60 mg et 120 mg qm > 0,75 mg qd
 - Progressive, avec plateau entre S48 et S72 avec 0,75 mg qd
 - Réversible après l'interruption de l'ISL avec remontée lente (complète en 2 à 12 mois)
- **Il n'a pas été constaté d'augmentation de l'incidence d'autres infections**
- **Le mécanisme évoqué de ces baisses est celui d'une accumulation de ISL-TP dans les lymphocytes avec des taux supra-thérapeutiques conduisant à une apoptose, sans relation avec une toxicité mitochondriale**
- **Conséquences sur le développement de ISL**
 - Interruption pour PrEP 60 mg qm
 - Reprise du développement à doses plus faibles
 - 0,25 mg qd associé à DOR 100 mg qd
 - 2 mg qs associé à LEN 300 mg qs

- Développement d'un nouveau modèle PKpop d'ISL et PKPD incorporant les données longitudinales de CD4 et lymphocytes totaux

Concentrations intracellulaires ISL-TP (μM)

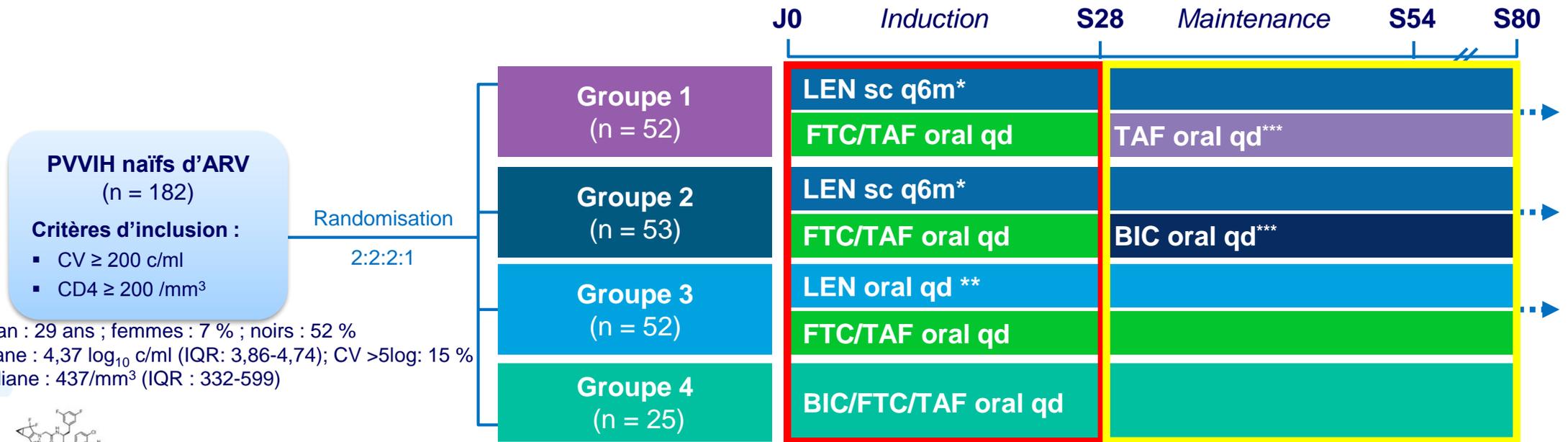


Simulation des changements de CD4+ après différentes doses hebdomadaires (qs) d'ISL

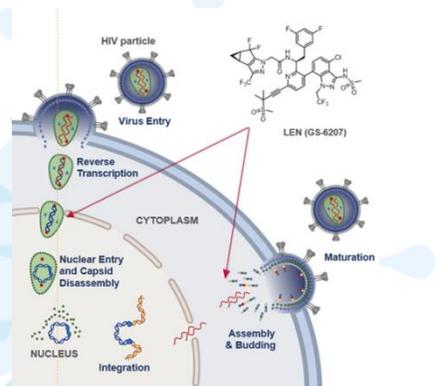


Essai CALIBRATE : phase 2 de LEN en 1^{ère} ligne Résultats à S80 (1)

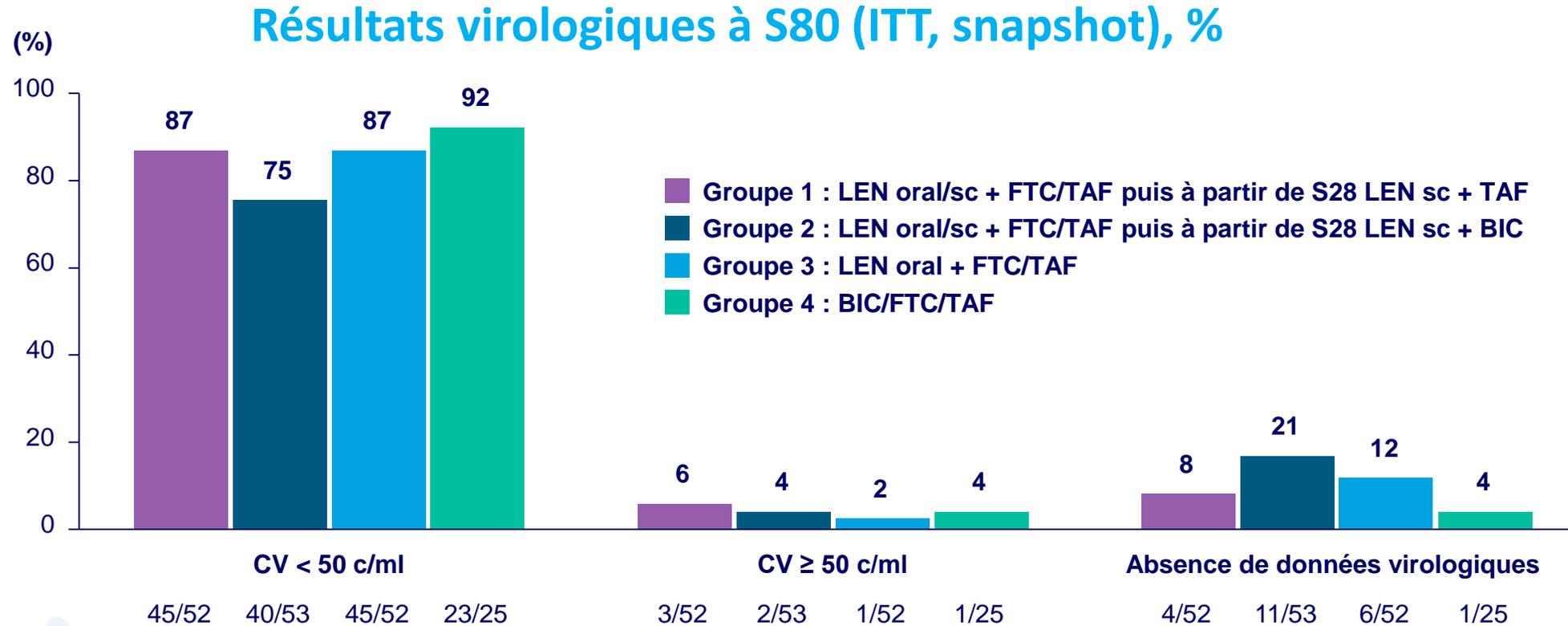
- **Lenacapavir (LEN, GS-6207), inhibiteur de capsid, PK compatible avec administration orale ou par injection sc**
- **Essai de phase 2, randomisé, en ouvert chez des PVVIH naïfs d'ARV**
 - Induction : 28 semaines de trithérapie : 3 groupes avec LEN vs BIC/FTC/TAF
 - Puis 2 groupes de bithérapie avec LEN vs 1 groupe trithérapie avec LEN vs BIC/FTC/TAF



- Age médian : 29 ans ; femmes : 7 % ; noirs : 52 %
- CV, médiane : 4,37 log₁₀ c/ml (IQR: 3,86-4,74); CV >5log: 15 %
- CD4, médiane : 437/mm³ (IQR : 332-599)



- * LEN lead-in oral (600 mg J1 et J2, 300 mg à J8) puis LEN sc : 927 mg (2 x 1,5 ml) à J15 puis tous les 6 mois
- ** LEN oral 600 mg J1 et J2, puis 50 mg/j à partir de J3
- *** Poursuite de l'étude au-delà de S28 avec TAF oral 25 mg (G1) ou BIC oral 75 mg (G2) si CV < 50 c/ml à S16 et S22



- **Evolution moyenne des CD4 sur 80 semaines**
3 groupes avec LEN : + 256/mm³ vs groupe BIC/FTC/TAF : + 260/mm³

Analyse de la résistance

	Groupe 1 LEN oral/sc + FTC/TAF puis LEN sc + TAF (n = 52)	Groupe 2 LEN oral/sc + FTC/TAF puis LEN sc + BIC (n = 53)	Groupe 3 LEN oral qd + FTC/TAF (n = 52)	Groupe 4 BIC/FTC/TAF (n = 25)
Participants avec critère d'évaluation de la résistance*	2	1	3	1
Émergence de résistance à LEN	1 (Q67H + K70R)	1 (Q67H + K70R)	1 (Q67H + K70R)	0

* Tests génotypiques et phénotypiques réalisés si : (i) CV confirmée ≥ 50 c/ml et réduction CV $< 1 \log_{10}$ c/ml à S10, (ii) rebond ≥ 50 c/ml après obtention d'une CV < 50 c/ml, (iii) augmentation CV $> 1 \log_{10}$ c/ml par rapport au nadir de CV

- **Émergence de résistance à LEN chez 3 des 157 participants sous LEN (2 %)**
 - Mutations Q67H + K70R (FC LEN = 20) dans la capsid et M184M/I à **S10** chez 1 participant du groupe 2 (M184I et M184V détectées à S2 et S4)
Le profil d'émergence des mutations suggère une observance incomplète à FTC/TAF
 - Mutation Q67H (FC LEN = 7) à **S54** puis émergence de K70R chez 1 participant du groupe 3
Une inobservance vis à vis de TAF/FTC était documentée par décompte des comprimés et concentrations plasmatiques
 - Mutations Q67H + K70R à **S80** pour 1 participant du groupe 1

- **Caractéristiques des patients à l'inclusion, médiane ou % (n = 72)**
 - Age : 52 ans, femmes : 25 %, ancienneté VIH : 24 ans, nombre d'ARV reçus : 11
 - CV : 4,5 log₁₀ c/ml, CD4 : 150/mm³
 - % résistance documentée à ≥ 2 ARV dans la classe : INTI : 99 %, INNTI : 97 %, IP : 81 %, INI : 69 %
 - Nombre d'ARV pleinement actifs dans TO : 0 ARV : 17 %, 1 ARV : 36 %, 2 ARV : 47 %

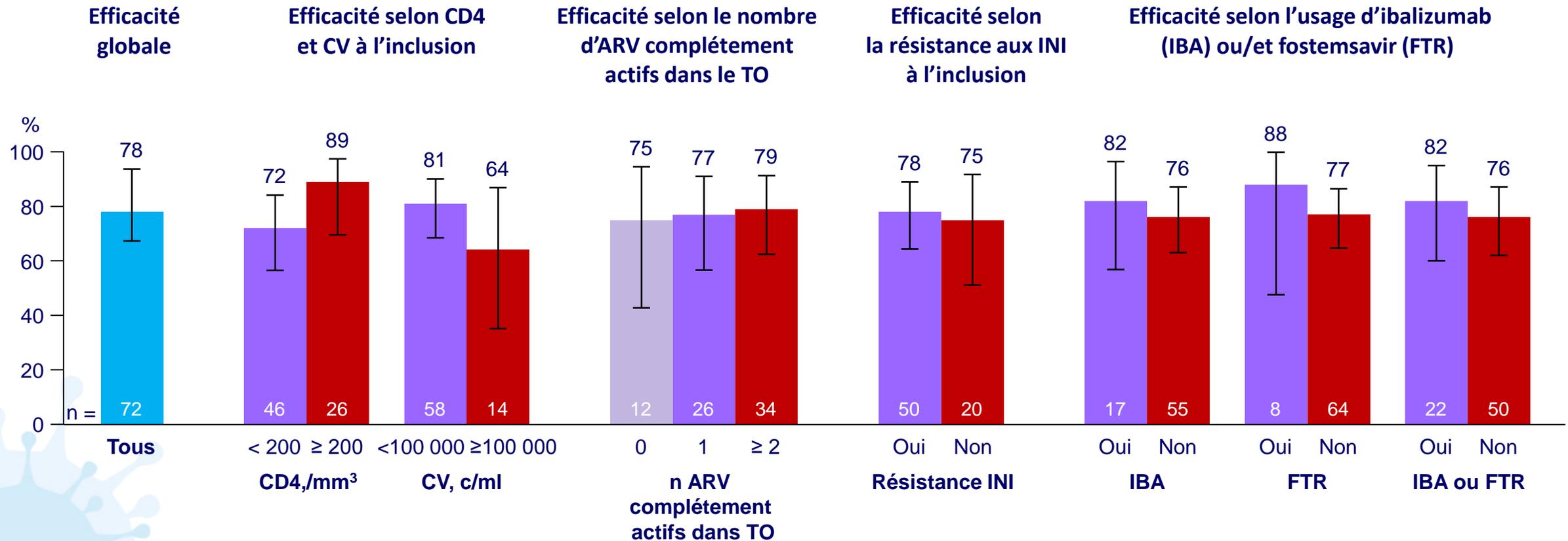
Résistance ≥ 2 ARV de la classe

INTI	INNTI	IP	INI	Cohorte 1 (n = 36)	Cohorte 2 (n = 36)
✓	✓	✓	✓	17 (47 %)	16 (44 %)
✓	✓	✓		9 (25 %)	13 (36 %)
✓	✓		✓	8 (22 %)	5 (14 %)
✓		✓	✓	2 (6 %)	0
	✓	✓	✓	0	1 (3 %)
	✓		✓	0	1 (3 %)

ARV utilisés et sensibilité

	Schéma ARV lors de l'échec (n = 72)	Traitement optimisé (n = 72)
INTI	82	85
INI	68	65
IP	63	63
INNTI	31	33
Ibalizumab	19	24
Maraviroc	14	14
Fostemsavir	6	11
Enfuvirtide	6	7
Nombre d'ARV complètement actifs, %		
0	42	17
1	36	36
≥ 2	22	47
Score de sensibilité, total médian	1,0	2,0

CV < 50 c/ml (% , IC 95 %) à S52 (cohortes groupées, n = 72)

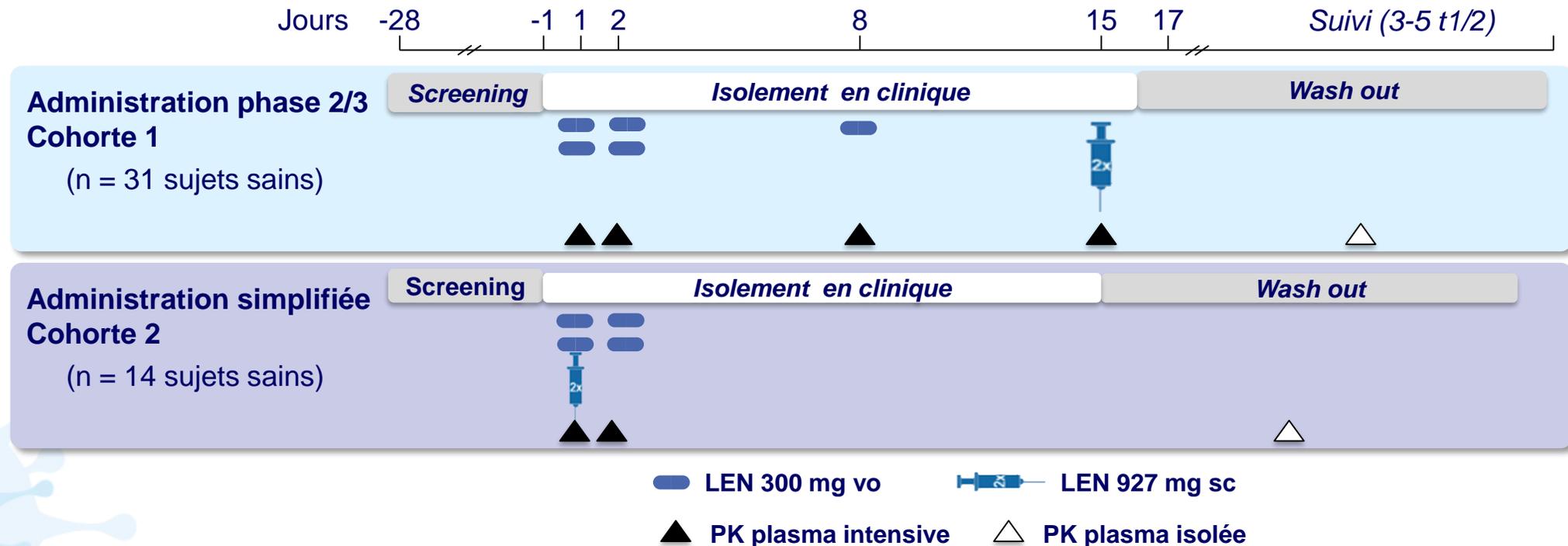


- Dans cette analyse post hoc, pas de différence significative dans les différents sous-groupes

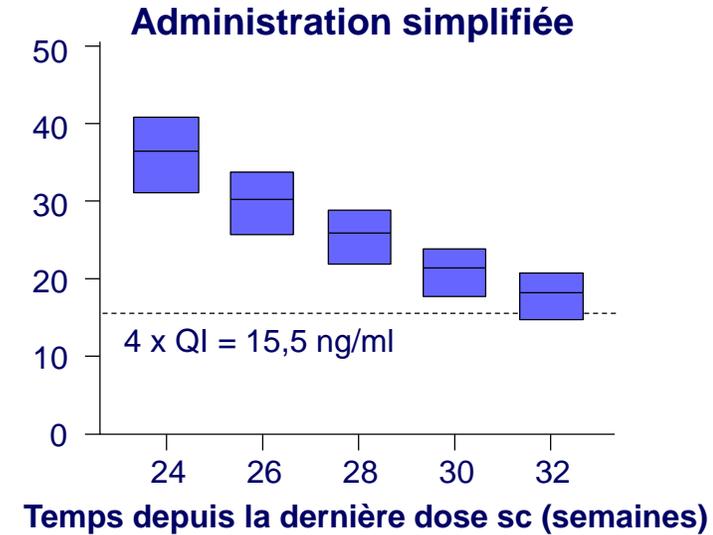
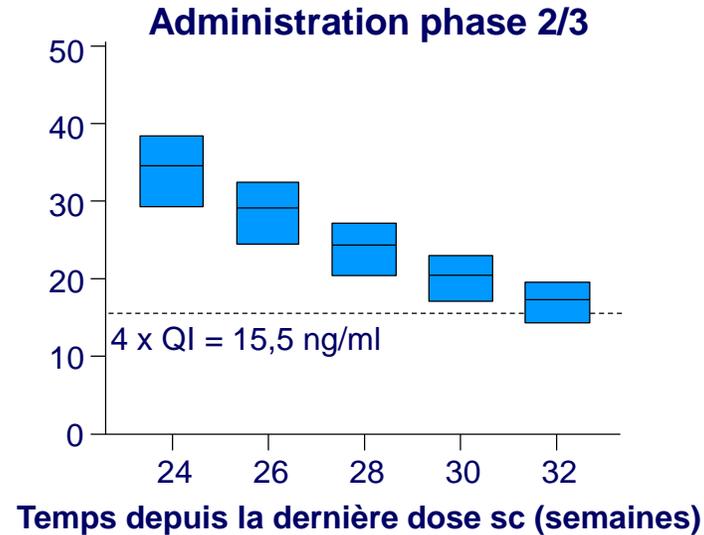
- Rappels**

- Evaluation PK plasma et tolérance d'un nouveau schéma simplifié (cohorte 2) dans lequel administrations orales et sc de LEN sont concomitantes vs schéma d'administration initial de phase 2/3 (cohorte 1) avec des résultats très comparables (C_{max} et ASC ne diffèrent que de $\pm 8\%$ et $\pm 11\%$)

Schéma de l'étude



C_{min} plasma de LEN simulées à S24-S32 chez le PVVIH adulte (moyenne, IC 90 %) (ng/ml)

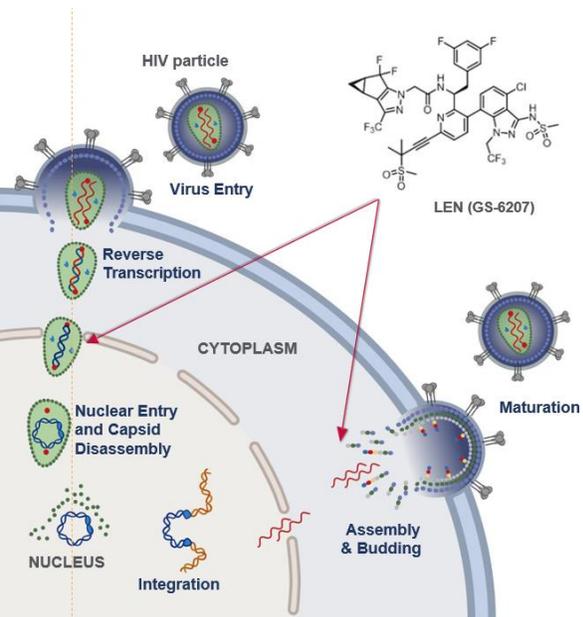
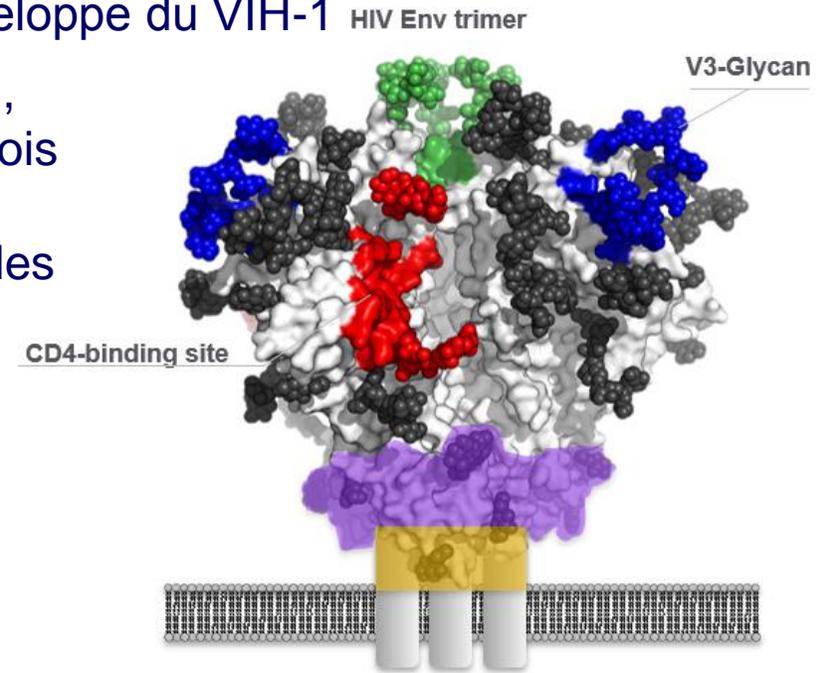


• Conclusions

- LEN q6m selon le schéma sc autorise une flexibilité de +/- 2 semaines
 - Quand la dose de maintenance est administrée 2 semaines plus tôt (par exemple à S24), la C_{max} de LEN est comparable à celle obtenue à S26
 - Quand la dose de maintenance est administrée 2 semaines plus tard (par exemple à S28), la C_{min} de LEN est maintenue efficace > 4 x QI (soit > 15,5 ng/ml)
- Dans l'hypothèse où le patient ne revient qu'après S28, une reprise de l'ensemble du schéma d'administration (vo + sc) est recommandée (aussi bien avec le schéma phase 2/3 que le simplifié)

Lenacapavir (LEN) associé aux bNAbs teropavimab (TAB, GS-5423)⁶¹ et zinlirvimab (ZAB, GS-2872) : résultats à S26 phase 1b (1)

- Teropavimab (TAB, GS-5423, 3BNC117-LS) et zinlirvimab (ZAB, GS-2872, 10-1074-LS) sont des anticorps neutralisant à large spectre (bNAbs) dirigés respectivement contre le site de liaison du CD4 de la gp120 et un épitope de la boucle V3 de l'enveloppe du VIH-1
- Ces bNAbs ont été modifiés pour augmenter leur demi-vie (60 à 80 jours), pour permettre une thérapie Long Acting administrable tous les 6 mois
- Environ 50 % des souches virales de sous-type B sont hautement sensibles aux 2 bNAbs avec des concentrations inhibitrices 90 % (CI₉₀) < 2 mg/l



- L'association de ces 2 bNAbs à l'inhibiteur de capsid LEN pourrait constituer une thérapie LA administrable tous les 6 mois

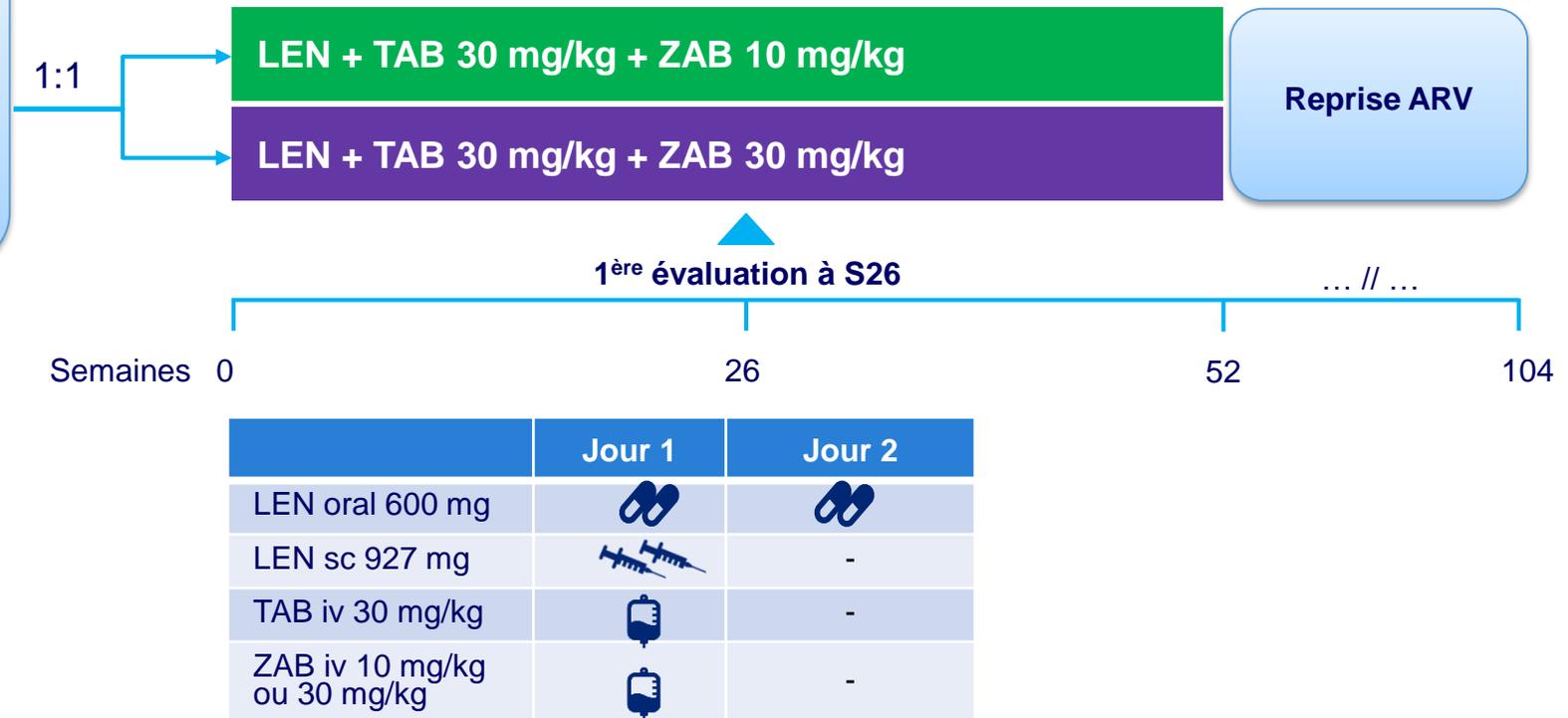
Lenacapavir (LEN) associé aux bNAbs teropavimab (TAB, GS-5423)⁶² et zinlirvimab (ZAB, GS-2872) : résultats à S26 phase 1b (2)

- Essai de phase 1b évaluant une trithérapie LA associant LEN + TAB + ZAB avec randomisation sur dose ZAB

Critères principaux d'inclusion

- Adultes VIH-1+
- Suppression virologique ≥ 18 mois
- Sensibilité virale aux bNAbs TAB et ZAB*
- Nadir CD4 $\geq 350/\text{mm}^3$
- CD4 à l'inclusion $\geq 500/\text{mm}^3$

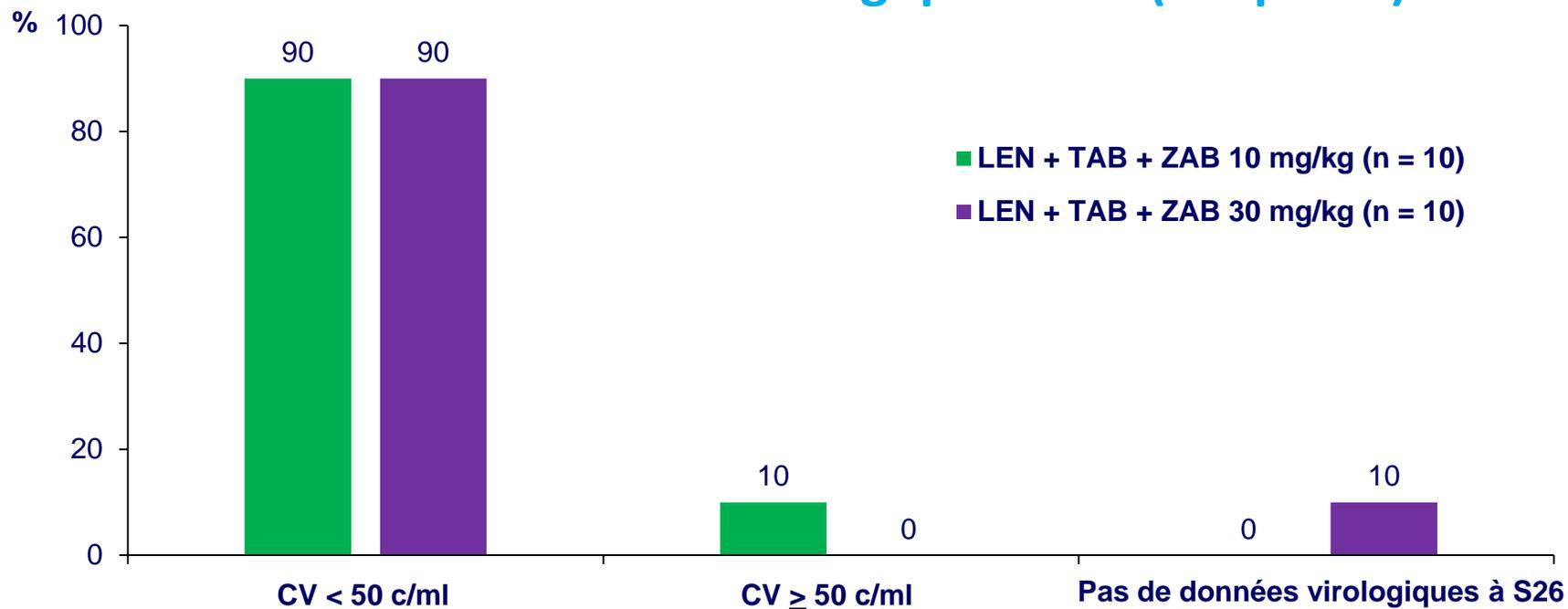
*Sensibilité définie comme $\text{CI}_{90} \leq 2 \text{ mg/l}$ pour chaque bNAbs (PhenoSense mAb DNA assay - Monogram Biosciences)



- 124 participants screenés, 79 exclus pour critère de sensibilité aux bNAbs
- 21 participants randomisés : 18 hommes, 3 femmes, poids médian : 90,2 kg (extrêmes : 58,9 - 150 kg), IMC médian : 30,2, CD4 médiane : 909/ mm^3 , durée ARV médiane : 2,6 ans

Lenacapavir (LEN) associé aux bNAbs teropavimab (TAB, GS-5423)⁶³ et zinlirvimab (ZAB, GS-2872) : résultats à S26 phase 1b (3)

Efficacité virologique à S26 (Snapshot)



- 18 sur 20 participants ayant reçu le traitement initial complet ont maintenu la suppression virologique
 - 1 participant sorti sur décision personnelle à S12 avec CV < 50 c/ml
 - 1 participant a un rebond virologique confirmé à S16 (155 c/ml puis 534 c/ml) avec échec des tests de résistance
- Etude PK : concentrations thérapeutiques de LEN, TAB et ZAB correctes sur 26 semaines
- **Conclusion** : la trithérapie LEN + TAB + ZAB semble pouvoir constituer un traitement de maintenance administrable tous les 6 mois dans une population sélectionnée (essai Phase 2 devant débuter en mai 2023)

Schéma des études

Groupe	Sujets	Produits étudiés		Schéma de doses		
		N6LS dose et voie d'admin.	rHuPH20 dose	J0	S12	S24
1	3	5 mg/kg iv	-	X		
2	4	5 mg/kg sc	-	X		
3	3	20 mg/kg iv	-	X		
4	3	40 mg/kg iv	-	X		
5	5	5 mg/kg sc	-	X	X	X
6	5	20 mg/kg iv	-	X	X	X
7	5	5 mg/kg sc	2000 U/ml	X		
8	5	20 mg/kg sc	2000 U/ml	X		
Total	33					

rHuPH20: hyaluronidase recombinante

Résultats de tolérance



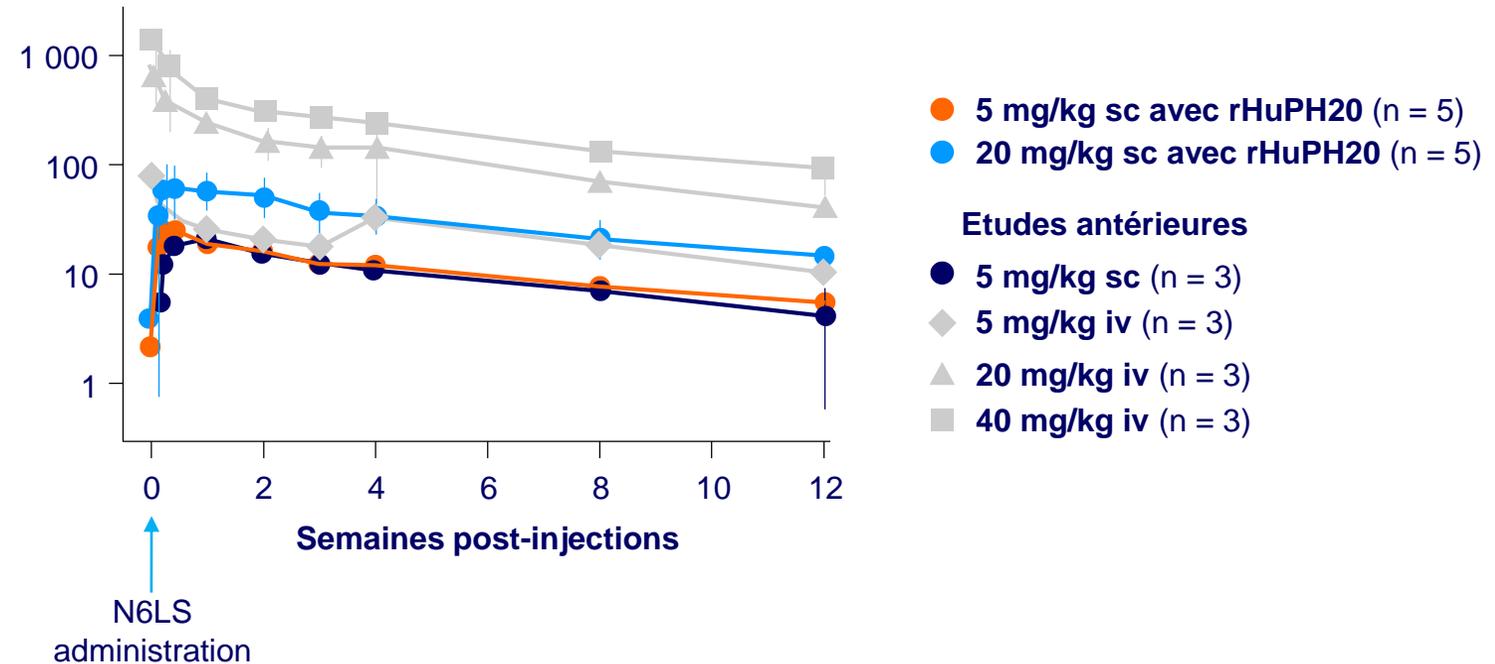
Participant 1:
Immédiatement post-injection



Participant 2:
48h post-injection

- Erythème au site d'injection chez 10 sujets recevant N6LS avec rHuPH20, spontanément résolutif en 1 à 30 jours post-injection
 - 5 mg/kg sc : 1 léger, 3 modérés et 1 sévère
 - 20 mg/kg sc : 1 modéré et 4 sévères
- Aucun autre EI

Profils PK sériques de N6LS ($\mu\text{g/ml}$) (moy géo \pm ET)



Conclusions

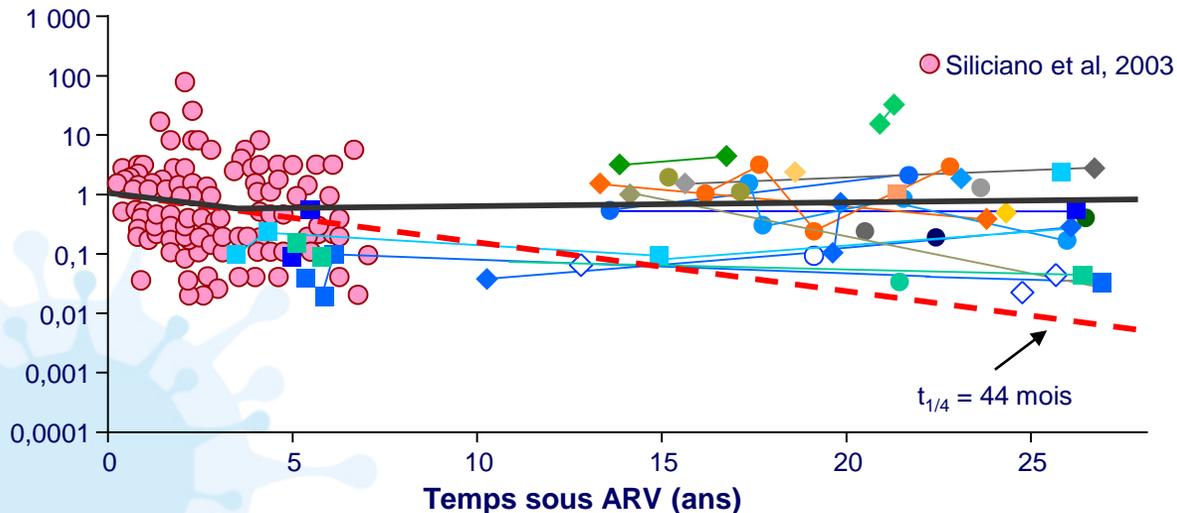
- PK sériques de N6LS (5 mg/kg sc) comparables +/- rHuPH20, avec biodisponibilité de l'ordre de 50 à 65 %
- $T_{1/2}$ estimées de l'ordre de 36 – 46 js (- rHuPH20) et 42 – 57 js (+ rHuPH20)
- L'addition de rHuPH20 ne semble pas impacter l'activité neutralisante de N6LS sur des pseudovirus CNE59 (sous-type AE) et PVO.04 (sous-type B)
- Cette étude valide la possibilité de la voie sc, avec la perspective d'utiliser des doses et volumes plus élevés dans des indications de PrEP et traitement en auto-administration de ce bNAb

I. Virologie

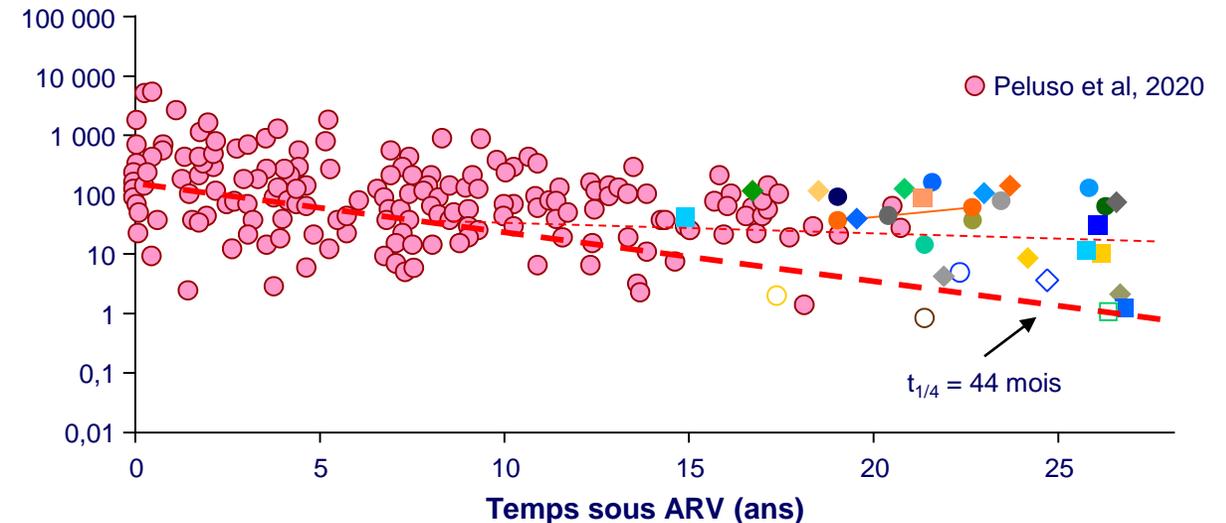


- **Objectif** : évaluation longitudinale du réservoir chez des patients avec CV < 50 c/ml pendant > 20 ans
- **Patients et méthode**
 - 31 PVVIH avec CV < 50 c/ml depuis 22,8 ans en médiane
 - Détermination de la capacité de réactivation des provirus par QVOA
 - Quantification des provirus intacts et défectifs par IPDA
 - Séquençage du gène *env* des provirus et des virus issus des surnageants positifs de QVOA

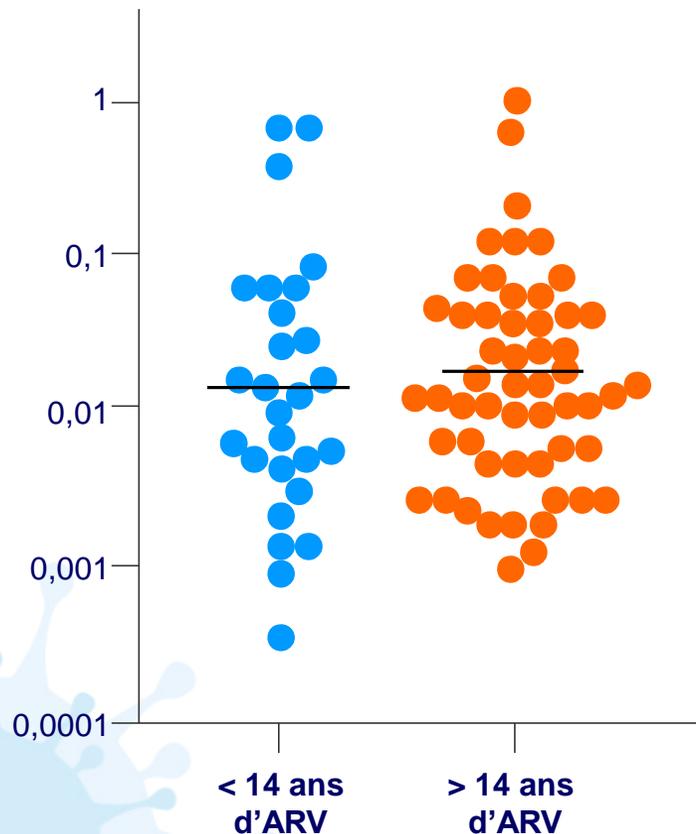
Cellules réactivées produisant des virus infectieux (QVOA, UIPM)



Provirus intacts (IPDA, /10⁶ CD4)



Index de réactivation du réservoir (rapport QVOA/IPDA)

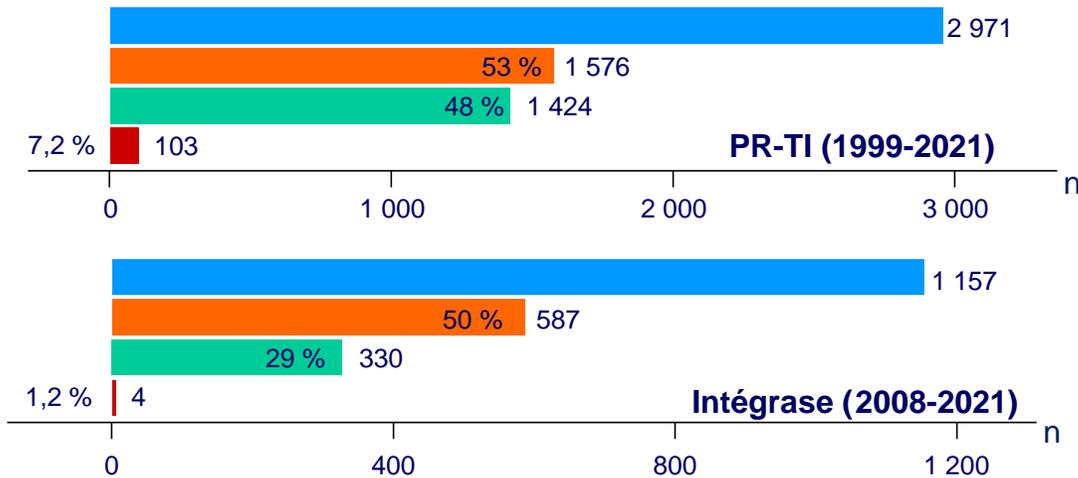


• Conclusions

- Chez les PVVIH recevant un TAR efficace depuis longtemps, le réservoir ne diminue plus, probablement en raison de la prolifération des cellules infectées
- La capacité de réactivation des provirus à partir des cellules mémoires reste stable malgré les nombreuses années de traitement ARV efficace

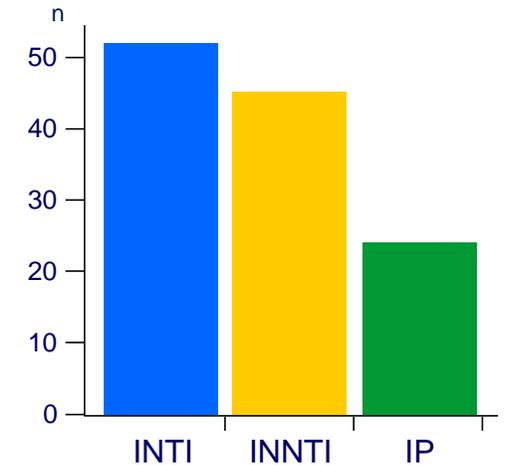
Analyse de la résistance dans les CV faibles (2)

Nombre de génotypes avec CV faible (CV comprise entre 50 et 250 c/ml)



- Demandés
- Amplifiés
- Ayant un génotype antérieur
- Avec une nouvelle mutation de résistance

Echantillons avec détection de nouvelles mutations

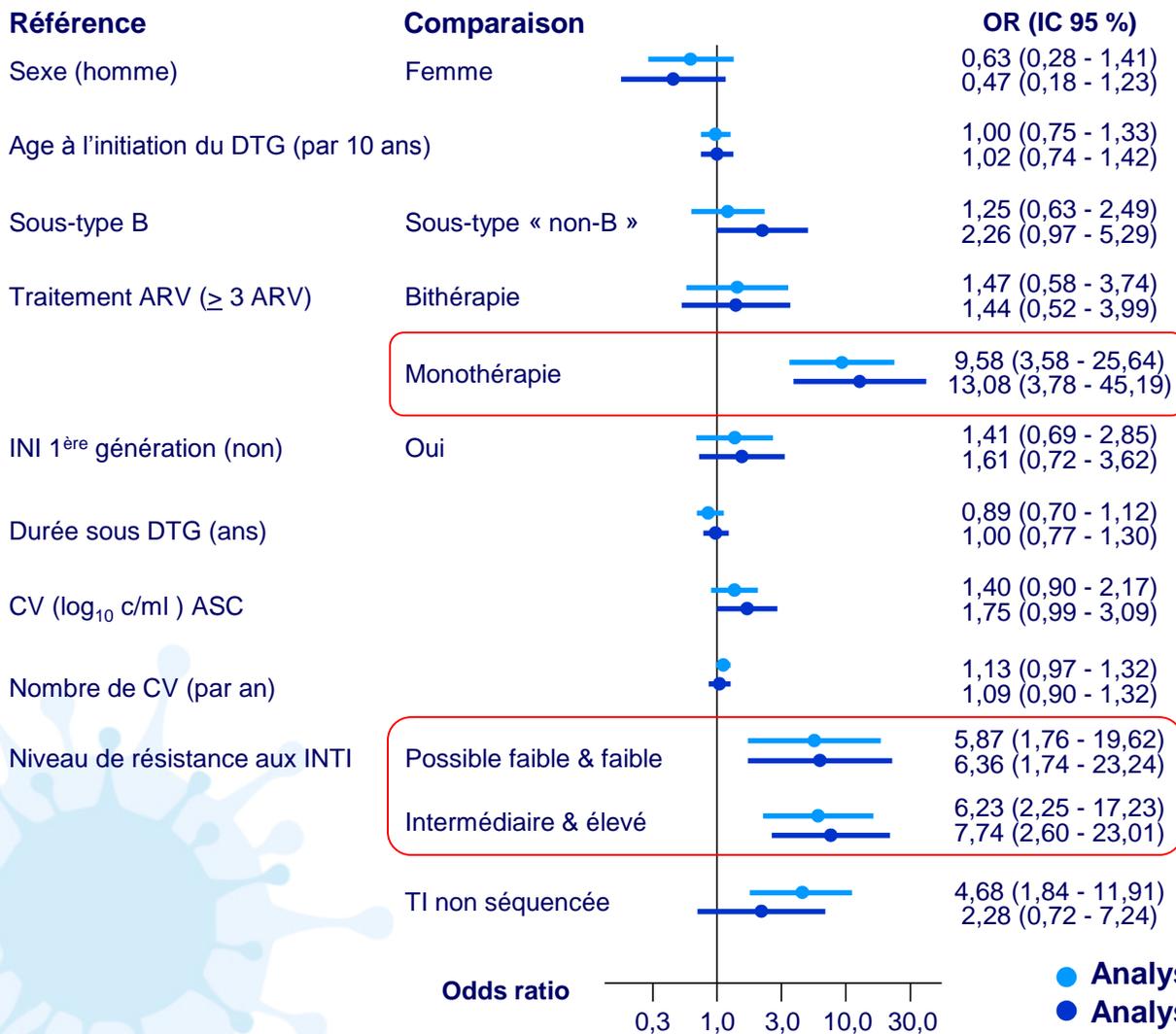


Facteurs prédictifs de nouvelles mutations en cas de CV faible

		Odds ratio (IC 95 %)	p	OR ajusté (IC 95 %)	p
Age (par 10 ans)		0,86 (0,72 - 1,03)	0,099	0,74 (0,60 - 0,90)	0,002
Intervalle entre les génotypes (par mois)		1,01 (1,00 - 1,01)	< 0,001	1,01 (1,01 - 1,02)	< 0,001
3 ^{ème} agent du traitement ARV à la date du génotype	INI	Référence		Référence	
	INNTI	4,4 (1,9 - 10,4)	< 0,001	4,2 (1,7 - 10,5)	0,002
	IP	2,2 (1,03 - 4,8)	0,043	2,5 (1,03 - 5,8)	0,042

Analyse de la résistance à DTG dans plusieurs cohortes (2)

Facteurs prédictifs d'émergence de mutation de résistance à DTG



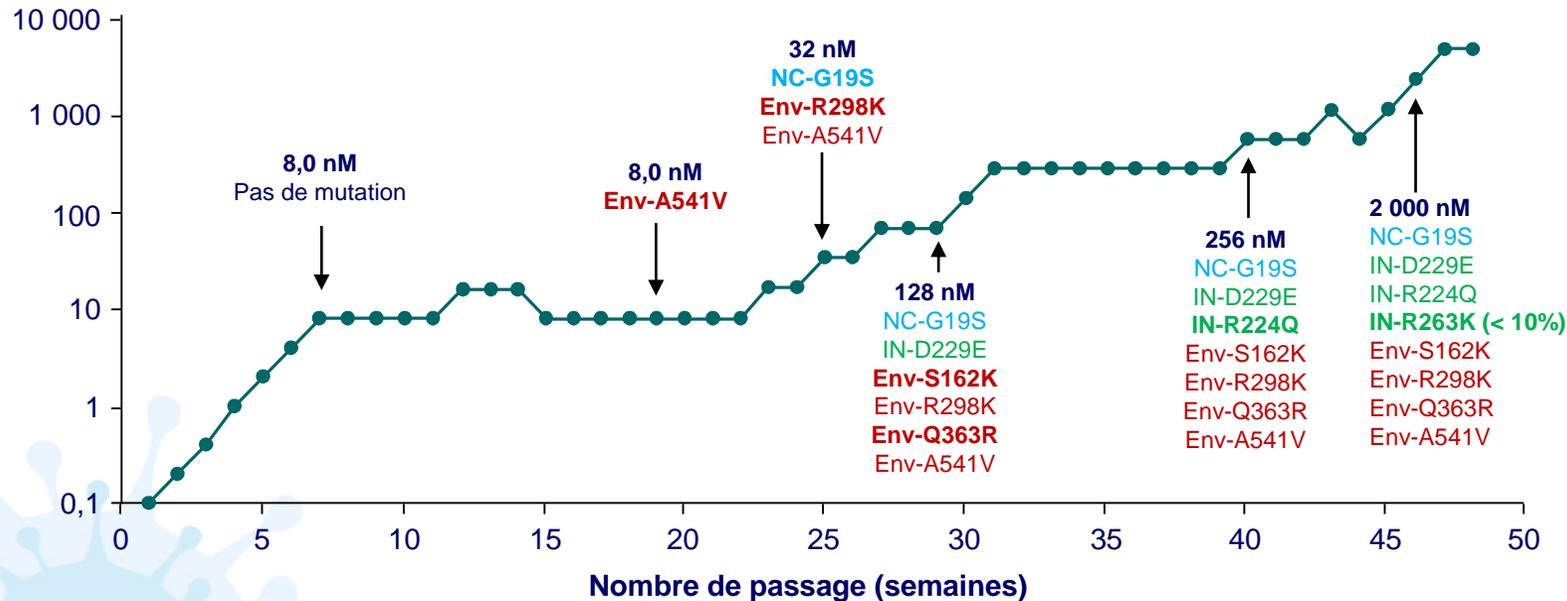
Conclusions

- Résistance à DTG en cas d'échec est rare (R263K = 1,6 %)
- Risque augmenté d'émergence de résistance à DTG en cas de monothérapie de DTG (à proscrire en raison du risque très élevé de résistance) et en cas de résistance aux INTI
- Surveillance nécessaire dans le contexte des pays du Sud (absence de génotypes de résistance et faible accès aux CV)

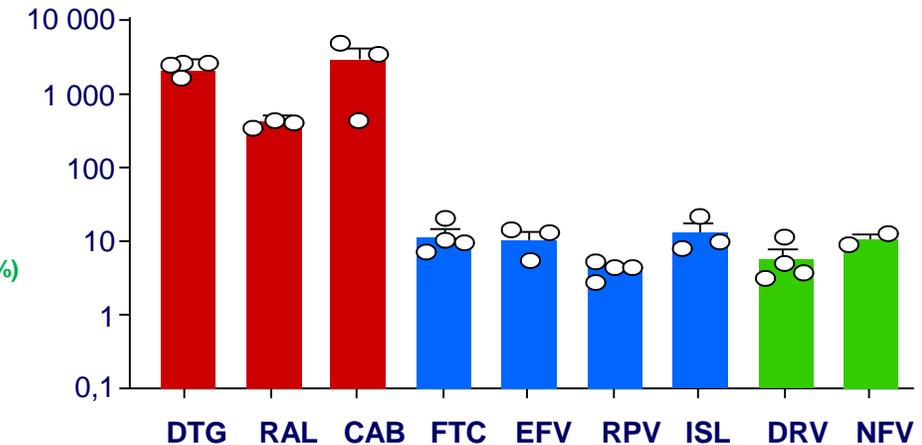
Mutations sélectionnées dans *env* et dans la nucléocapside sous pression de DTG : impact in vitro (1)

- Emergence de 7 mutations dans le gène de l'enveloppe lors de passages au long cours sous pression de DTG : V85A (C1), S162K (V1V2), R298K (V3), Q363R (C3), A541V (HR1), V693I (TM), et G825T (CT)

Sélection in vitro en présence de DTG (nM)



Test phénotypique du virus mutant *env* (Fc)

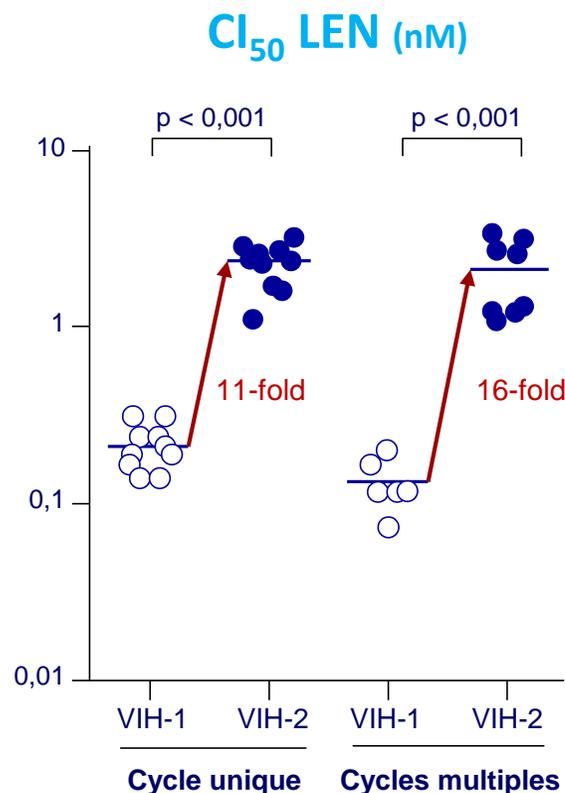
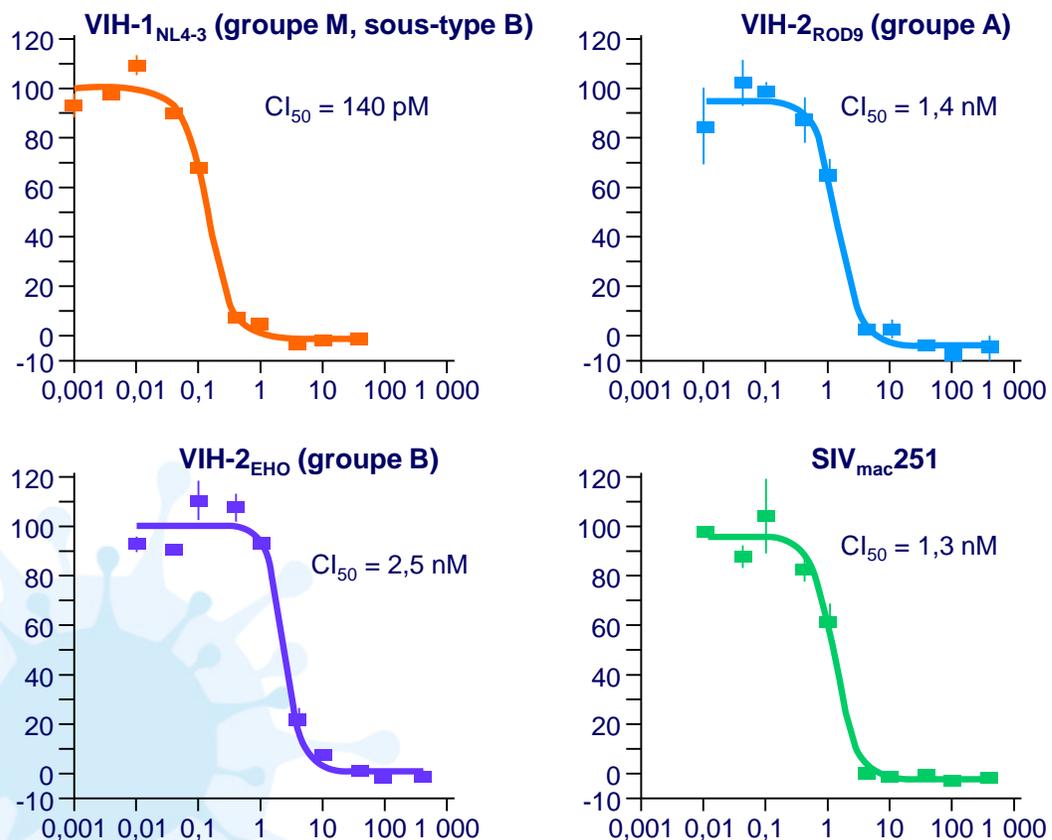


- Le virus mutant *env* a une plus grande efficacité de transmission cellules-cellules mais une infectivité drastiquement réduite

Détermination de la sensibilité phénotypique du VIH-2 à LEN

- Réalisation de tests phénotypiques en cycle unique et en cycles multiples d'infection
- 8 VIH-2 groupe A, 3 VIH-2 groupe B, SIVmac251 et 6 virus avec mutations INTI +/- INI

Courbes concentration-réponse VIH-2 à LEN (nM) (cycle unique)



- Pas d'impact de la présence de mutations dans la TI ou IN sur la CI_{50} de LEN
- Efficacité in vitro de LEN sur VIH-2 réduite d'environ 10 à 15 fois par rapport à VIH-1
- Nécessité d'un suivi virologique régulier si un patient VIH-2 reçoit un traitement de sauvetage avec LEN

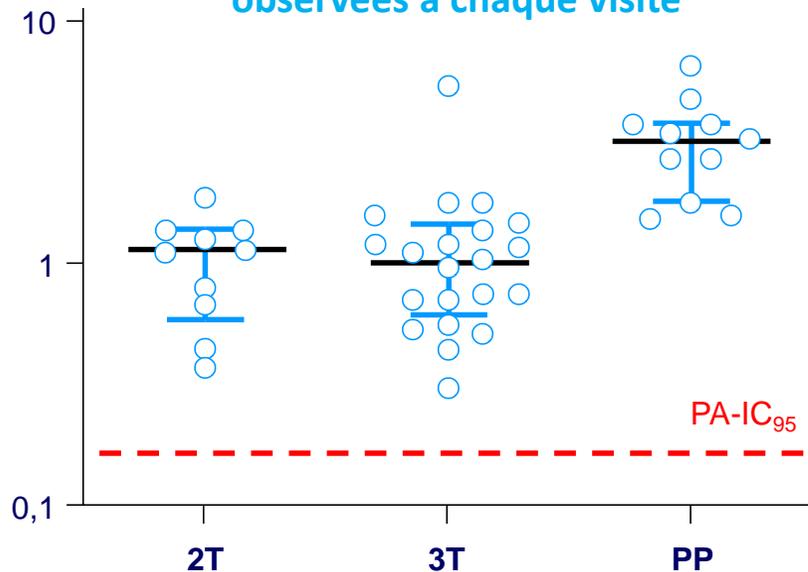
V. Mères - Enfants



PKPD de BIC pendant la grossesse et en post-partum (3)

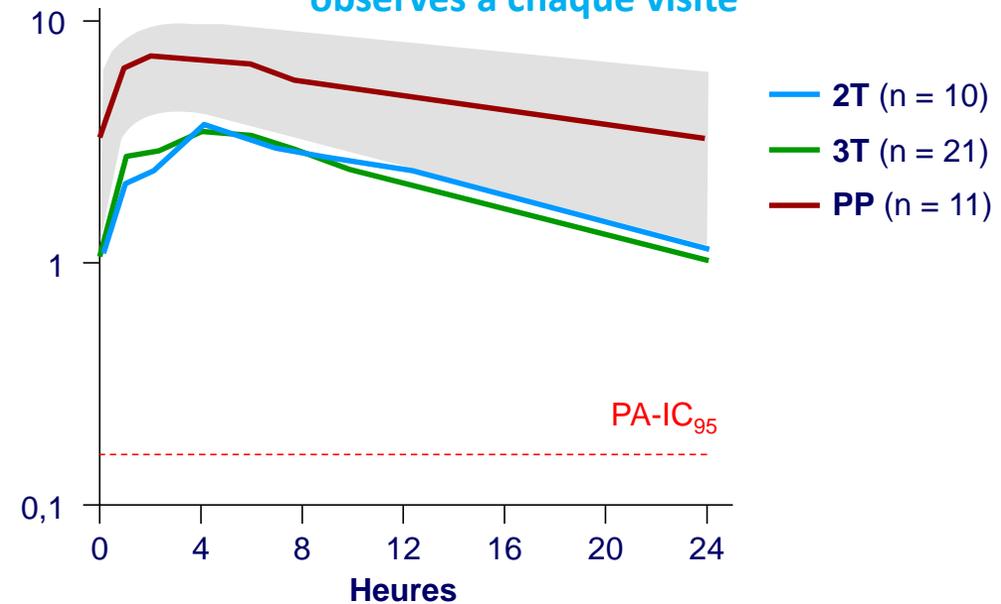
Paramètres PK plasma de BIC (médiane, IQR) par analyse non compartimentale

C_{24h} plasma de BIC ($\mu\text{g/ml}$) médianes observées à chaque visite



PA-IC₉₅ = 0,162 $\mu\text{g/ml}$ CI₉₅ ajustée sur la fixation protéique

Profils PK plasma de BIC ($\mu\text{g/ml}$) médians observés à chaque visite



Zone grisée = 10^{ème} - 90^{ème} percentile chez adultes non-prégnants

Conclusion

- L'exposition plasmatique de BIC est plus faible pdt la grossesse vs post-partum mais toutes les C_{24h} mesurées > 162 ng/ml (la CI₉₅ ajustée sur la fixation protéique) et 90 % des 23 patientes avaient une CV indétectable à l'accouchement
- Parmi les patientes dont ASC_T BIC < au 10^{ème} percentile, aucune n'a une CV détectable et pour celles dont la CV est détectable pdt la grossesse, seule une CV > 200 c/ml mais aucune TMF

BIC/F/TAF chez les enfants en vie réelle (1)

- L'utilisation de BIC/F/TAF est autorisée pour les enfants avec un poids ≥ 25 kg, mais peu de données sont disponibles en dehors des essais cliniques
- **Objectif** : étude de la réponse virologique à BIC/F/TAF chez les enfants en vie réelle
- **Patients et méthode**
 - Etude observationnelle rétrospective monocentrique (CHU Necker, Paris)
 - Age < 18 ans ayant initié BIC/F/TAF entre 2019 et 2022
 - Echec virologique : non atteinte d'une CV < 50 c/ml à 3 mois de l'initiation de BIC/F/TAF ou rebond virologique (CV > 50 c/ml)
- **Résultats**
 - 60 enfants, âge médian : 11 ans, durée médiane de suivi : 29 mois
 - Simplification du TAR pour la majorité des enfants : diminution du nombre de comprimé (61 %) ou de sirops (30 %), passage de prises bid à qd (43 %) et/ou réduction de la taille du comprimé (4 %)
 - Pas d'EI sévères
 - Echec virologique : 23/60 enfants (38,3 %), aucune mutation de résistance
 - 82 % des enfants ont une CV < 50 c/ml à la dernière visite, avec renforcement de l'observance, sans changement de traitement ARV

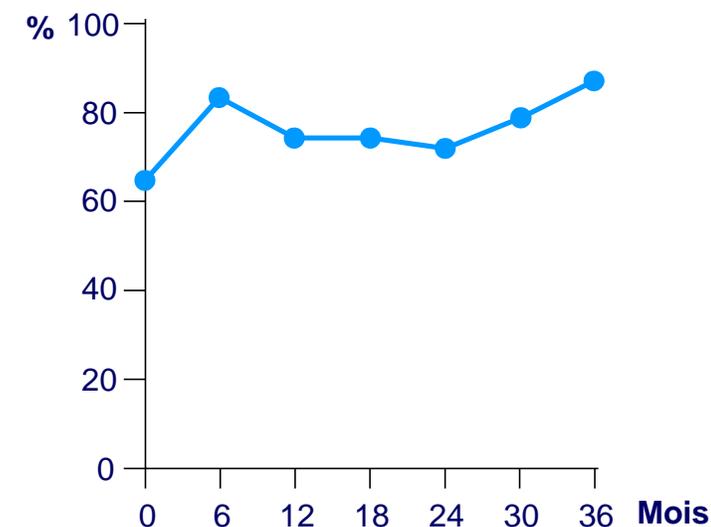
BIC/F/TAF chez les enfants en vie réelle (2)

Caractéristiques des patients selon la réponse virologique

	Réponse virologique		p
	Succès (n = 37)	Echec (n = 23)	
Histoire thérapeutique			
Exposition aux ARV, n (%)	35 (95)	21 (91)	0,62
Exposition aux INI (DTG et/ou EVG/c), n (%)	32 (87)	19 (83)	0,68
Mutations de résistance			0,13
Aucune	29 (91)	15 (75)	
L74I	1 (3)	4 (20)	
E157Q	2 (6)	1 (5)	
Caractéristiques à l'initiation de BIC/F/TAF			
Age, ans, médiane (IQR)	10,8 (8,7 - 12,6)	12,3 (9,8 - 15,7)	0,07
Patients avec CV ≥ 50 c/ml, n (%)	9 (24)	12 (52)	0,049
CV chez les patients avec CV ≥ 50 c/ml, log ₁₀ c/ml, médiane (IQR)	2,7 (2,4 - 3,0)	4,5 (3,8 - 5,0)	0,02
CD4, mm ³ , médiane (IQR)	880 (549 - 1 802)	693 (511 - 860)	0,17
GSS cumulé du traitement BIC/F/TAF, n (%)*			0,12
2	5 (16)	8 (35)	
> 2	27 (84)	15 (65)	
Suivi virologique			
Durée, mois, médiane (IQR)	27 (11 - 34)	33 (26 - 36)	0,03
Patients avec CV < 50 c/ml sans changement de TAR à la dernière visite, n (%)	37 (100)	12 (52)	< 0,01

* Données manquante pour 5 participants

Patients avec CV < 50 c/ml (%)

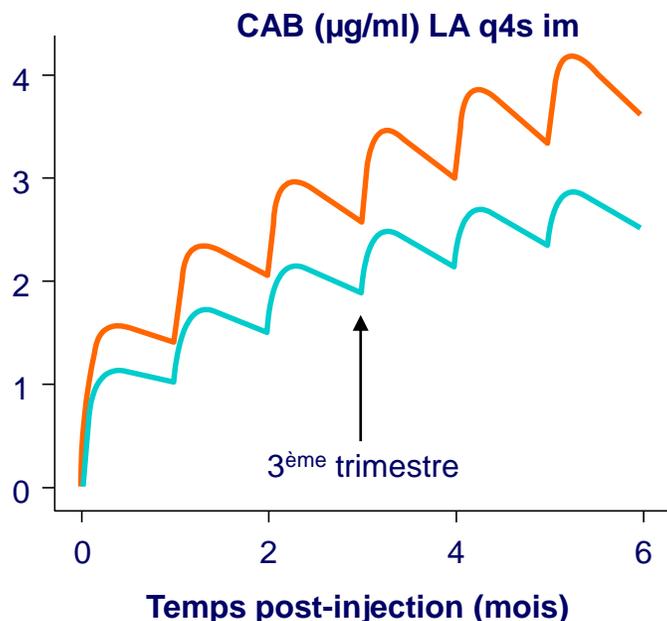


• Conclusions

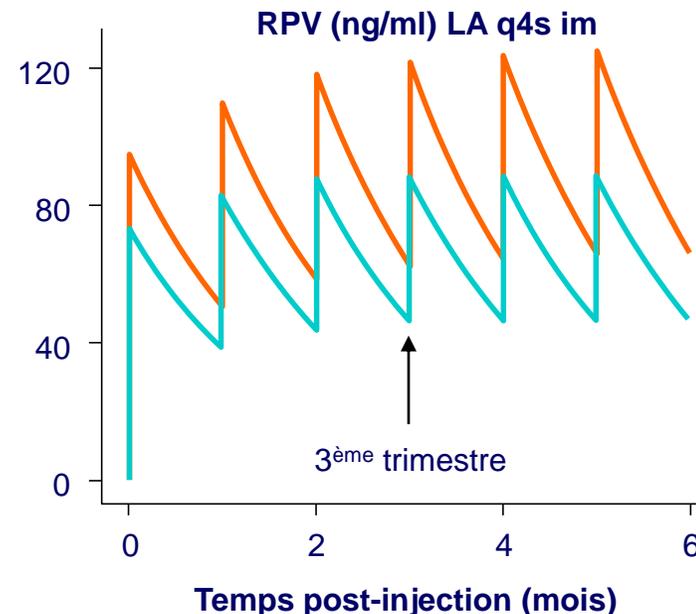
- Echec fréquent mais sans mutation de résistance
- En raison de sa bonne tolérance, de sa barrière génétique élevée à la résistance et de sa facilité de prise, BIC/F/TAF pourrait être particulièrement utile pour la population pédiatrique, dans laquelle le risque de mauvaise observance est élevé

Modèle PBPK de CAB et RPV LA im pdt la grossesse (3)

Comparaison des profils PK plasma simulés et observés chez les femmes non prégnantes



— Non enceinte
— Enceinte



Conclusions

- Les réductions d'expositions plasmatiques de CAB et RPV sont probablement liées à l'induction de l'UGT1A1 et du CYP3A4 aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres
- Les auteurs concluent à la nécessité de conduire des études cliniques pour enrichir les données PK aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse
- Cette attitude est beaucoup plus prudente que celle d'*Atoyebi SA et al, CROI 2022 Abs 686* qui concluait à l'influence minimale de la grossesse sur la PK de CAB après CAB LA im sur la base de données PBPK

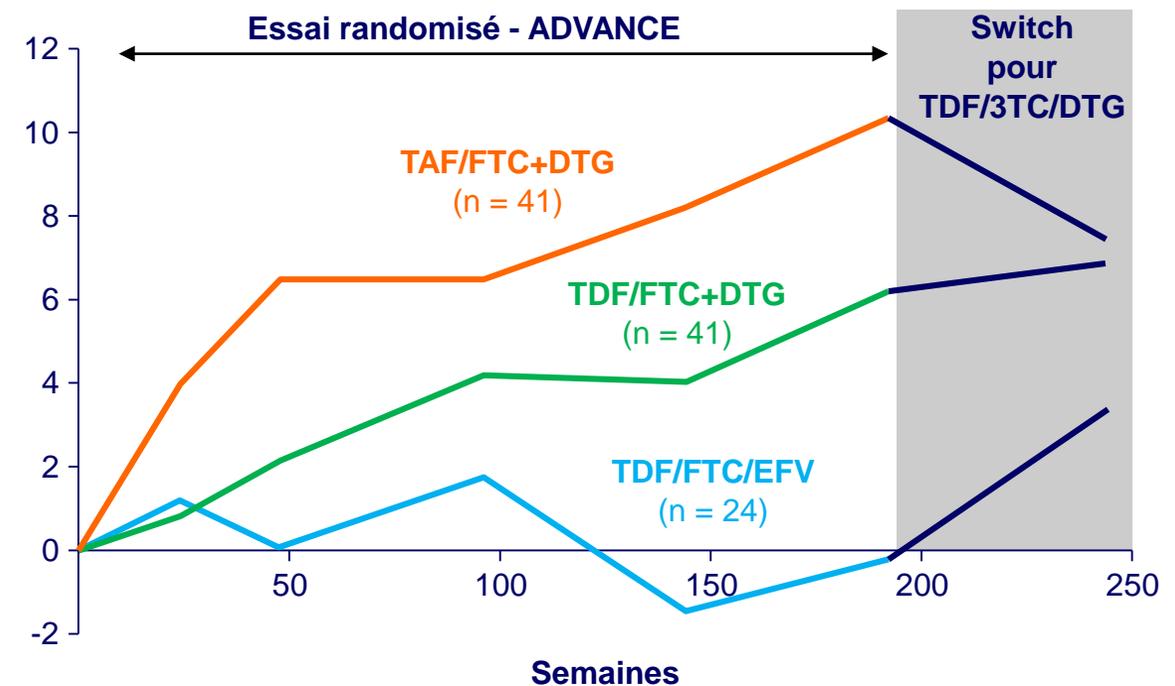
VI. Comorbidités, co-infections



Switch de TAF/FTC + DTG pour TDF/3TC/DTG

- **Essai ADVANCE** (TAF/FTC + DTG vs TDF/FTC + DTG vs TDF/FTC/EFV)
- **A S192, les participants ont été switchés pour TDF/3TC/DTG**
- **Evolution à S52 après le switch**
 - TAF/FTC + DTG pour TDF/3TC/DTG : Diminution du poids (significative chez les femmes) et diminution significative de cholestérol total, HDL-cholestérol, triglycérides, glycémie à jeun, HbA1c
 - TDF/FTC/EFV pour TDF/3TC/DTG : Augmentation du poids (significative chez les femmes) et diminution significative de cholestérol total, HDL-cholestérol, triglycérides, glycémie à jeun, HbA1c

Modification médiane du poids (kg) - Femmes



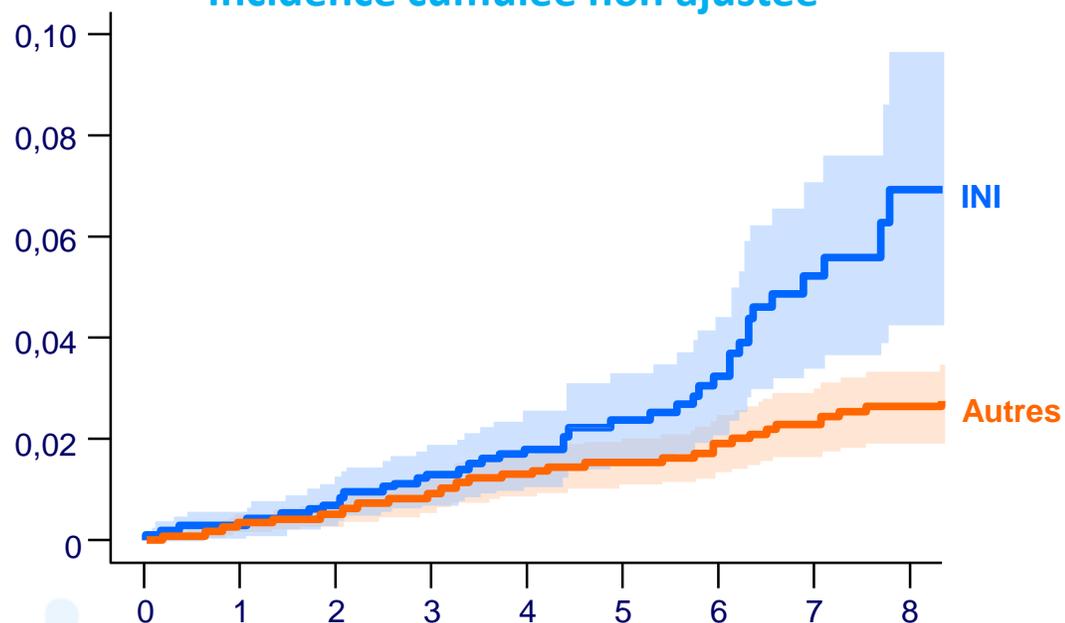
- **Cohorte Suisse**, patients initiant le traitement ARV après mai 2008
- **Critère de jugement** : 1^{er} événement cardiovasculaire
 - Infarctus du myocarde
 - Accident vasculaire cérébral
 - Procédure cardiovasculaire invasive
- Modèle de régression logistique avec ajustements
- **5 362 patients**
 - 1 837 initiant un traitement à base d'INI
 - 3 525 initiant un traitement sans INI

Caractéristiques des patients

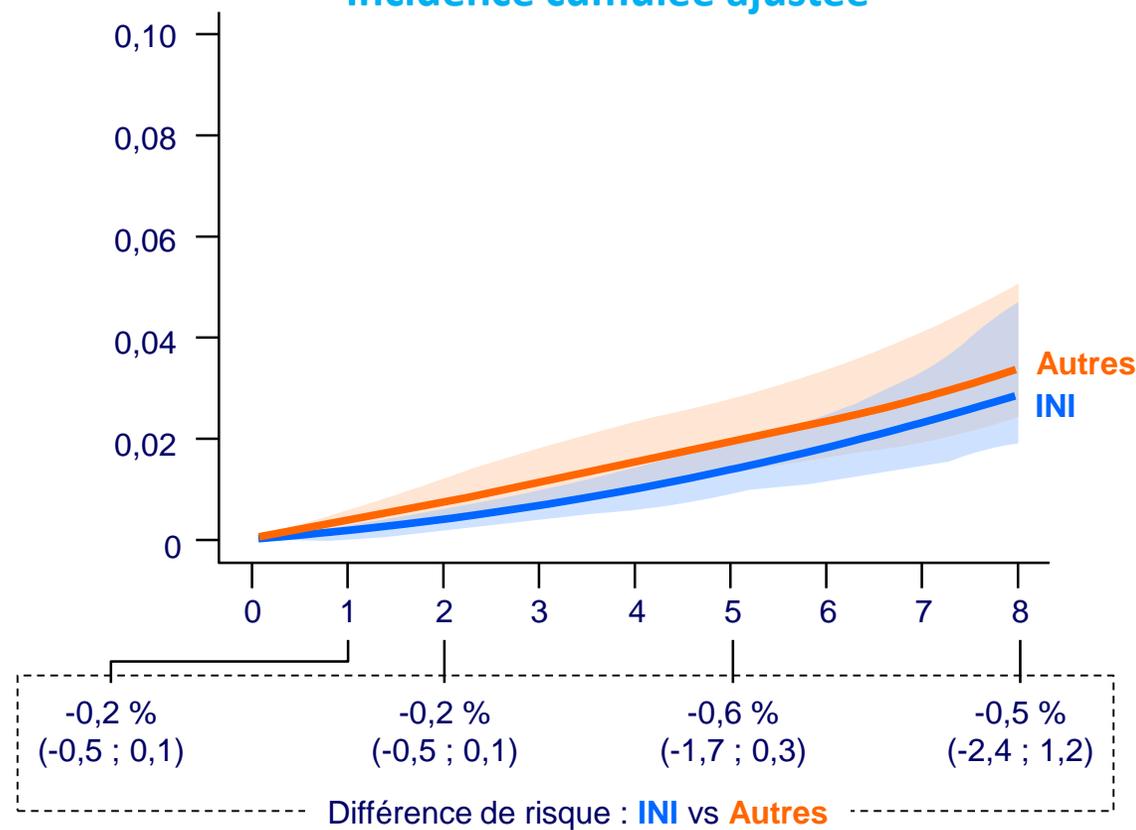
	Groupe INI (n = 1 837)	Groupe pas d'INI (n = 3 525)
Age, années	39	38
Femmes	16 %	24 %
Origine africaine	11 %	18 %
IMC, kg/m ²	24	23
Nadir CD4/mm ³	330	278
Antécédent cardiovasculaire	1,5 %	1,5 %
Tabagisme	46 %	47 %
HTA	10 %	10 %
Traitement hypolipémiant	2,6 %	1,8 %
Diabète	2,1 %	1,8 %
ABC	23 %	12 %
TAF	40 %	1,4 %

- Survenue de 116 événements cardiovasculaires au cours du suivi médian de 4,9 années (IQR : 2,4 - 7,4)

Incidence cumulée non ajustée



Incidence cumulée ajustée



N à risque Années depuis initiation ART

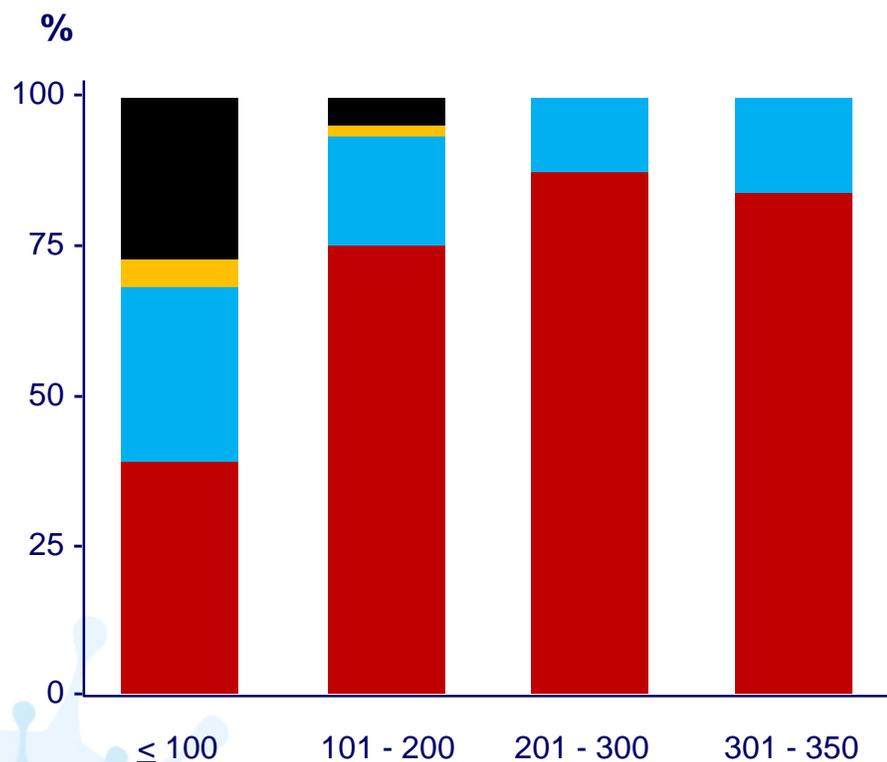
INI	1 813	1 615	1 398	1 165	945	722	504	275	130
Autres	3 549	3 161	2 855	2 522	2 227	1 933	1 582	1 261	976

Ajustement sur année calendaire, âge, sexe, ethnicité, groupe de transmission VIH, niveau d'éducation, CD4, CV VIH, antécédents cardio-vasculaires personnels et familiaux, IMC, HTA, diabète, fonction rénale, traitement hypolipémiant ou anti-agrégant, ABC, TAF

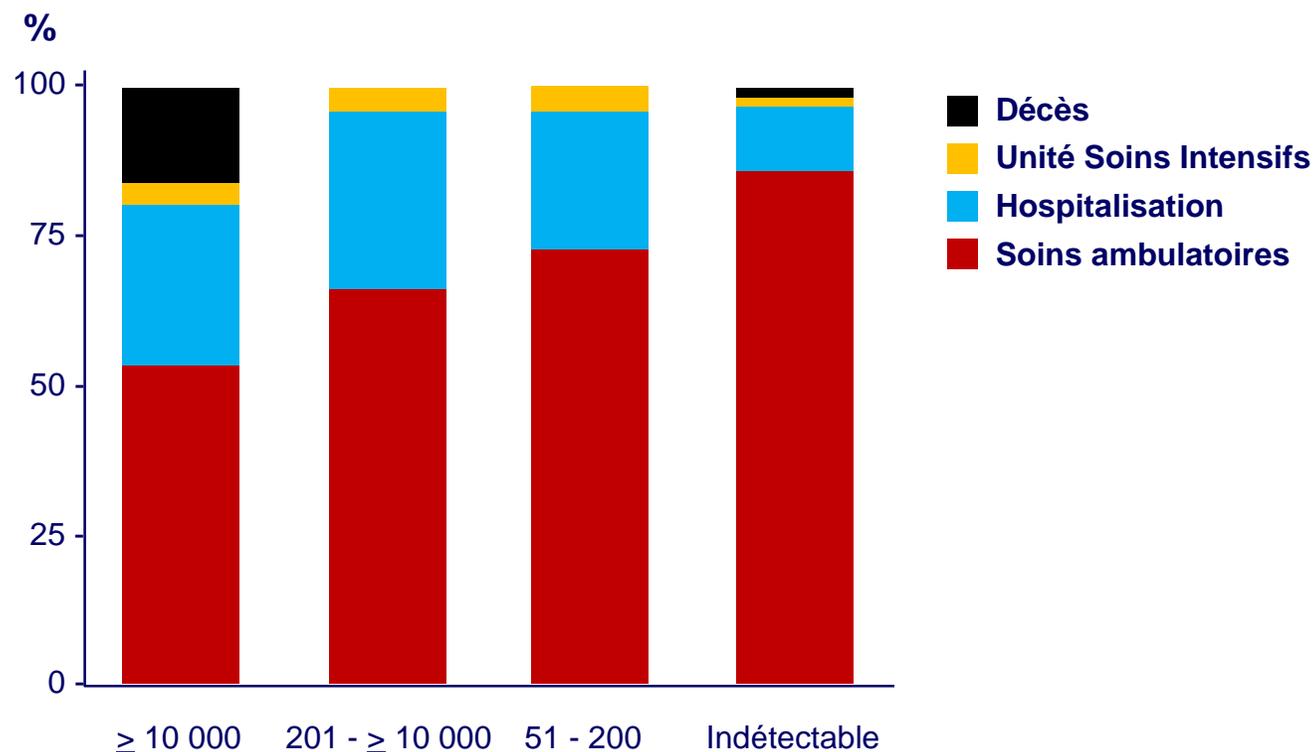
Mpox chez PVVIH avec $CD4 < 350/mm^3$: une série internationale (1)

- **Etude internationale (19 pays, notamment Mexique, Pérou, Etats-Unis), recueil des données standardisé**
- **Critères d'inclusion : PVVIH adultes, $CD4 < 350/mm^3$ et/ou stade C CDC, PCR mpox positive**
- **Données démographiques à l'inclusion (n = 382)**
 - **Age** médian : 35 ans (IQR = 30 - 43)
 - **Genre** : Homme cisgenre : 367 (96,1 %), Femme transgenre : 10 (2,6 %), Femme cisgenre : 4 (1 %), non binaire n = 1
 - **Statut et traitement VIH**
 - VIH connu et sous ARV : 228 (59,7 %)
 - VIH connu sans ARV ou non observance : 121 (31,6 %)
 - Nouveau diagnostic VIH : 33 (8,6 %)
 - **$CD4 /mm^3$**
 - < 100 : 85 (22,3 %)
 - 100 - 200 : 94 (24,6 %)
 - > 200 : 203 (53,1 %)
 - **CV VIH** < 50 c/ml : 193 (50,5 %) ; CV VIH $\geq 10\ 000$ c/ml : 105 (27,5 %)
 - **Infection opportuniste concomitante** : 32 (8,4 %)
 - **Vaccination variole** : avant 2022, 16 (4,2 %) ; en 2022, 26 (7,2 %)

Devenir selon CD4/mm³



Devenir selon CV c/ml



- **Mortalité si CD4 < 100/mm³ : 27,1 % (si CV < 50 c/ml : 7 % et si CV > 10 000 c/ml : 29,7 %)**

Lésions nécrotiques disséminées fréquentes en dessous de $200 CD4/mm^3$



Mpox chez PVVIH avec $CD4 < 350/mm^3$: une série internationale (4)

- **Traitement par tecovirimat (oral et/ou iv) : n = 62 (16,2 %) (essentiellement Europe et Etats-Unis)**
 - Détection de mutations F13L dans 3 cas (sur 5 séquençages)
- **IRIS mpox (n = 21, soit 5,5 %)**
 - ARV débutés ou repris chez 85 patients (22,3 %)
 - IRIS suspecté chez 21 d'entre eux (25 %)
 - Gravité : décès chez 12/21 (57 %)
- **Décès (n = 27, soit 7,1 %)**
 - Tous avec $CD4 < 200 /mm^3$
 - Complications constatées chez patients décédés
 - Lésions cutanées coalescentes ou nécrotiques (93 %)
 - Bactériémies et infections bactériennes secondaires (89 %)
 - Atteintes respiratoires (85 %), complications rectales (78 %), atteintes oropharyngées (78 %), oculaires (48 %), SNC (30 %)
- **Conclusions**
 - Fréquence des formes graves liée aux niveaux de CD4 et CV
 - Formes nécrotiques et complications septiques extra-cutanées
 - Vigilance avec risque IRIS mpox
 - **Ces formes devraient être considérées comme opportunistes et classantes SIDA**

- **Essai randomisé**
- **Critères d'inclusion**
 - Adultes
 - Naïfs d'ARV ou en interruption de traitement
 - CV > 1000 c/ml
 - CD4 > 100/mm³
 - Tuberculose traitée par rifampicine
- **Randomisation (1:1)**
 - TDF/3TC/DTG (TLD) + DTG 50 mg ou placebo à 12h d'intervalle
- **Critère de jugement principal :**
CV < 50 c/ml à S24

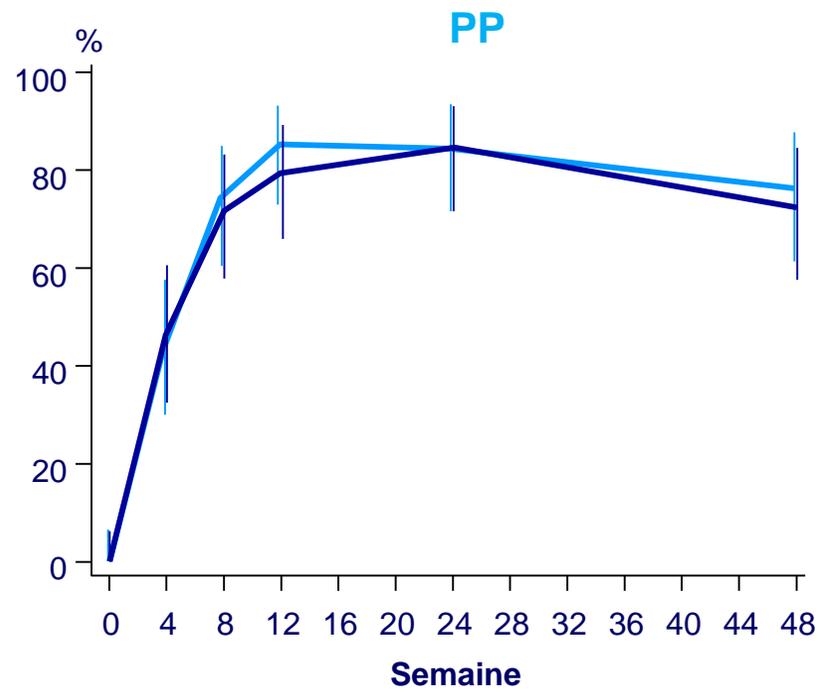
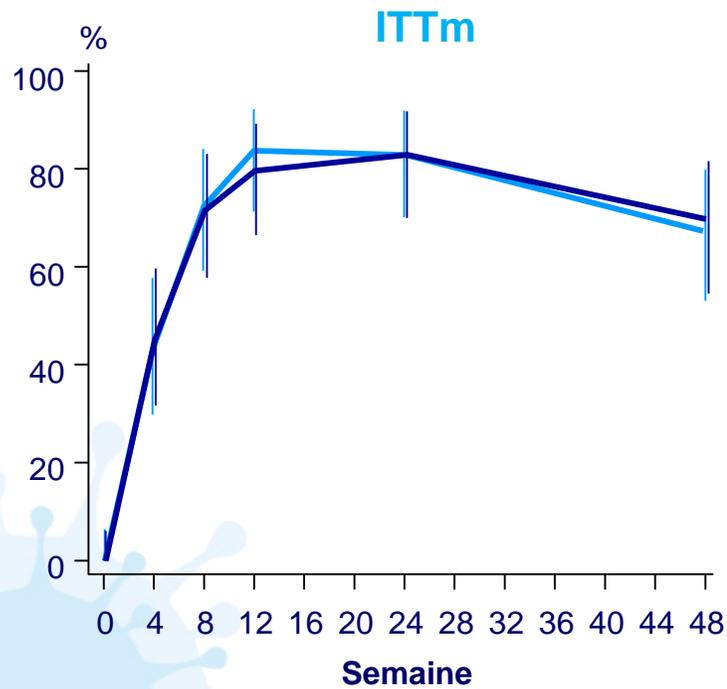
Caractéristiques des patients

	TLD + DTG 50 mg (n = 53)	TLD + placebo (n = 55)
Age, années	33	37
Femme	36 %	35 %
CV, log ₁₀ c/ml	5,1	5,2
CD4/mm ³	197	183
Naïfs d'ARV	83 %	80 %
Tuberculose extra-pulmonaire	25 %	33 %

DTG en association au traitement anti-BK avec rifampicine : simple ou double dose ? (2)

CV < 50 c/ml

— TLD + DTG
— TLD + placebo

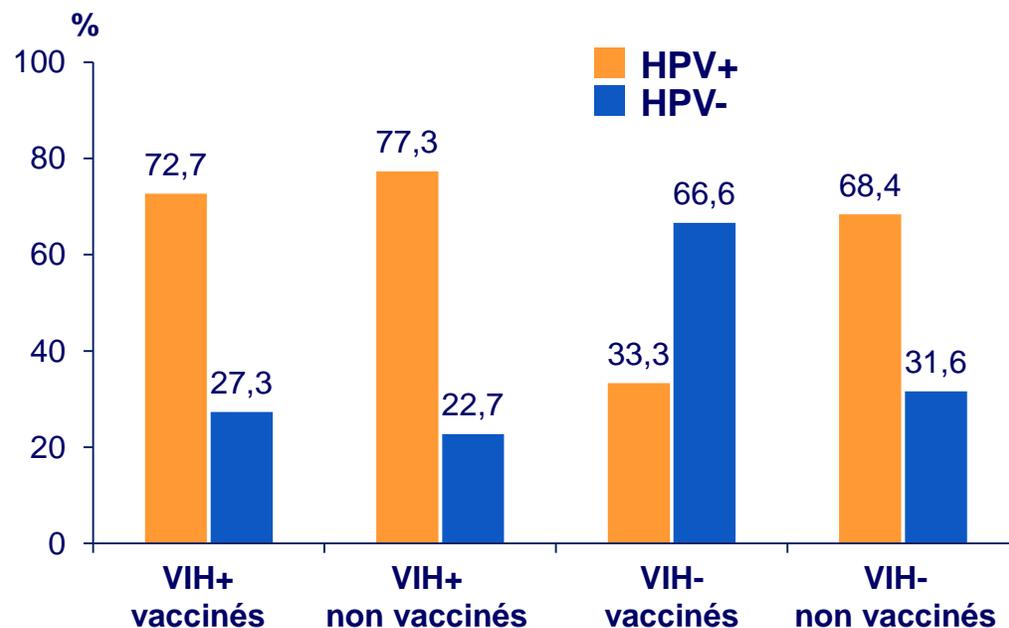


- Taux d'échec virologique confirmé à S48 similaire dans les 2 bras :
 - 17 % DTG double dose
 - 18 % DTG simple dose
- Pas d'émergence de résistance à DTG
- EI grade 3/4 liés au traitement : 9 % DTG double dose vs 5 % DTG simple dose

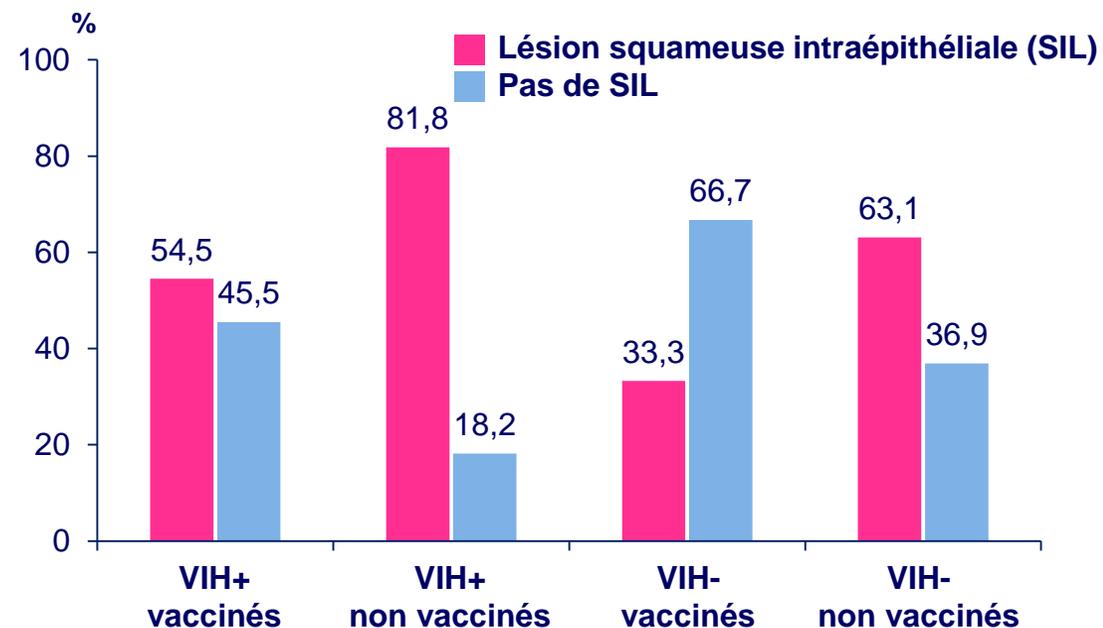
- Evaluer, chez des HSH VIH+ < 45 ans, le taux de vaccination « tardive » contre HPV (après le début de l'activité sexuelle), la fréquence de détection d'un HPV au niveau anal et la fréquence de lésions dysplasiques anales par rapport à des HSH VIH-

	HSH VIH+ (n = 110)	HSH HIV- (n = 32)	p
Age	39 (21 - 45)	38 (20 - 44)	0,865
Nadir LT CD4	418 cel/μl (281 - 584)	NA	NA
CD4 actuels	678 cel/μl (492 - 940)	NA	NA
CV plasma	< 37 c/ml	NA	NA
Vaccination HPV	20 %	31,3 %	0,169
Age à la vaccination	39 (28 - 43)	37 (24 - 43)	0,025
Années depuis la vaccination	4 (1 - 8)	3 (1 - 4)	0,587
Infection avec type HPV inclus dans le vaccin chez les vaccinés	43,7 %	66,6 %	0,427
Infection avec type HPV inclus dans le vaccin chez les non vaccinés	50 %	46,1 %	0,745

Infection HPV au niveau anal



Dysplasie anale



Conclusions

- Couverture vaccinale faible dans les deux groupes
- Malgré une vaccination tardive, la fréquence de lésions dysplasiques est plus élevée chez les VIH+ par rapport aux VIH-
- La prévalence de lésions dysplasiques anales était plus faible chez les VIH+ vaccinés par rapport aux VIH+ non vaccinés
- Même si réalisée après le début de l'activité sexuelle, la vaccination contre HPV réduit le risque de dysplasie anale chez les HSH VIH+ < 45 ans

VII. Prévention VIH

1. Modèles animaux
2. Données chez l'Homme



- Sous-analyse portant sur l'efficacité, l'observance et la tolérance de CAB LA im tous les deux mois versus TDF/FTC tous les jours en comprimé dans la population HSH noirs et femmes trans noires recrutés aux Etats-Unis dans l'essai HPTN 083, par rapport aux HSH et femmes trans non noirs aux Etats-Unis
- Les données utilisées sont celles de la période de l'essai en double-aveugle, jusqu'au 14 mai 2020

Caractéristiques démographiques à l'inclusion

	Noirs n = 844 (49,7 %)	Non-noirs n = 852 (50,2 %)
HSH	91,8 %	93,4 %
Femmes trans	8,2 %	6,6 %
Age, médiane (IQR)	27 (23 - 32)	28 (24 - 36)
Latino ou hispanique	9,4 %	26,2 %
Niveau d'études universitaires	68,0 %	82,6 %
Célibataire/divorcé/veuf	8,9 %	78,9 %

Facteurs de risque VIH à l'inclusion

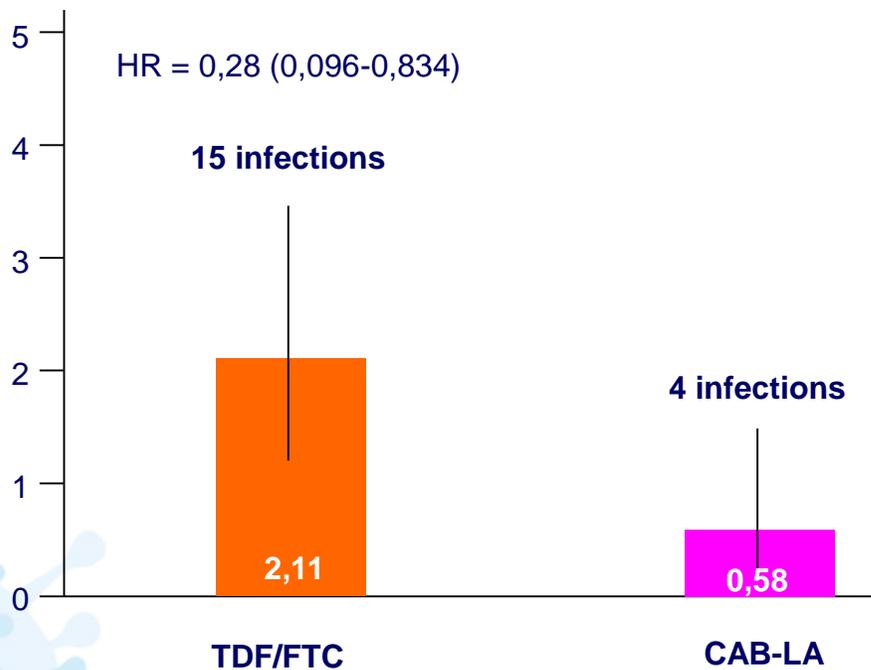
Comportement sexuel	Noirs (n = 771)	Non-noirs (n = 722)
Partenaires dans le dernier mois, médiane (IQR)	2 (1 - 3)	2 (1 - 4)
Pénétrations anales réceptives, médiane (IQR)	1 (0 - 3)	1 (0 - 4)
UDIV dans les 6 derniers mois	1,3 %	1,1 %
Drogues récréatives dans les 6 derniers mois	62,4 %	72,6 %
Score AUDIT-C \geq 4	32,4 %	50,7 %

Prévalence des IST	Noirs (n = 844)	Non-noirs (n = 852)
Syphilis active	4,0 %	1,9 %
Gonococcie rectale	5,7 %	3,4 %
Chlamydia rectale	8,8 %	7,7 %
Gonococcie urines	1,1 %	0,4 %
Chlamydia urines	2,3 %	1,7 %

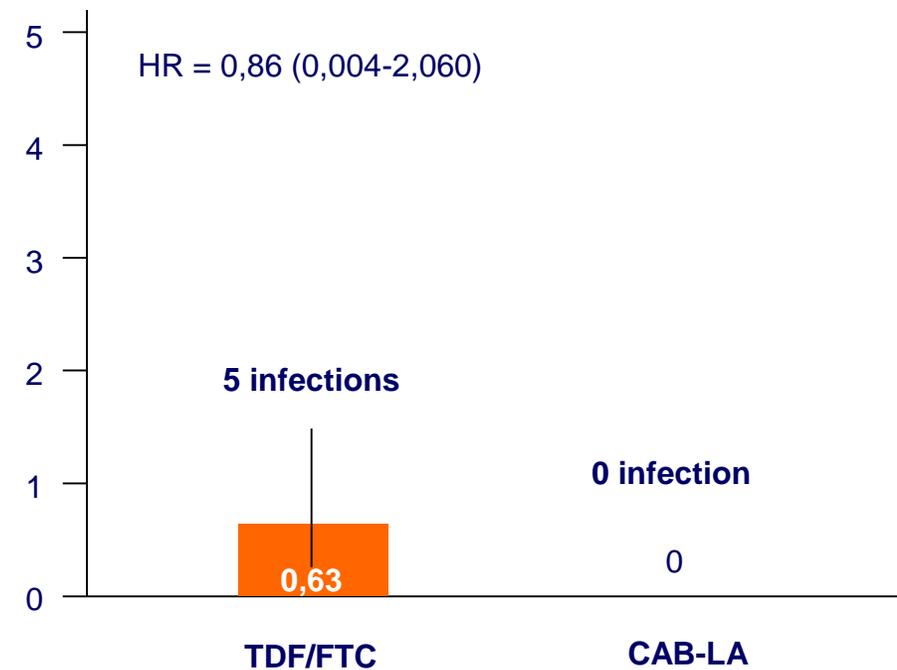
AUDIT-C = score de consommation d'alcool

Incidence du VIH

Incidence VIH (pour 100 p-a)
HSH et femmes trans noirs

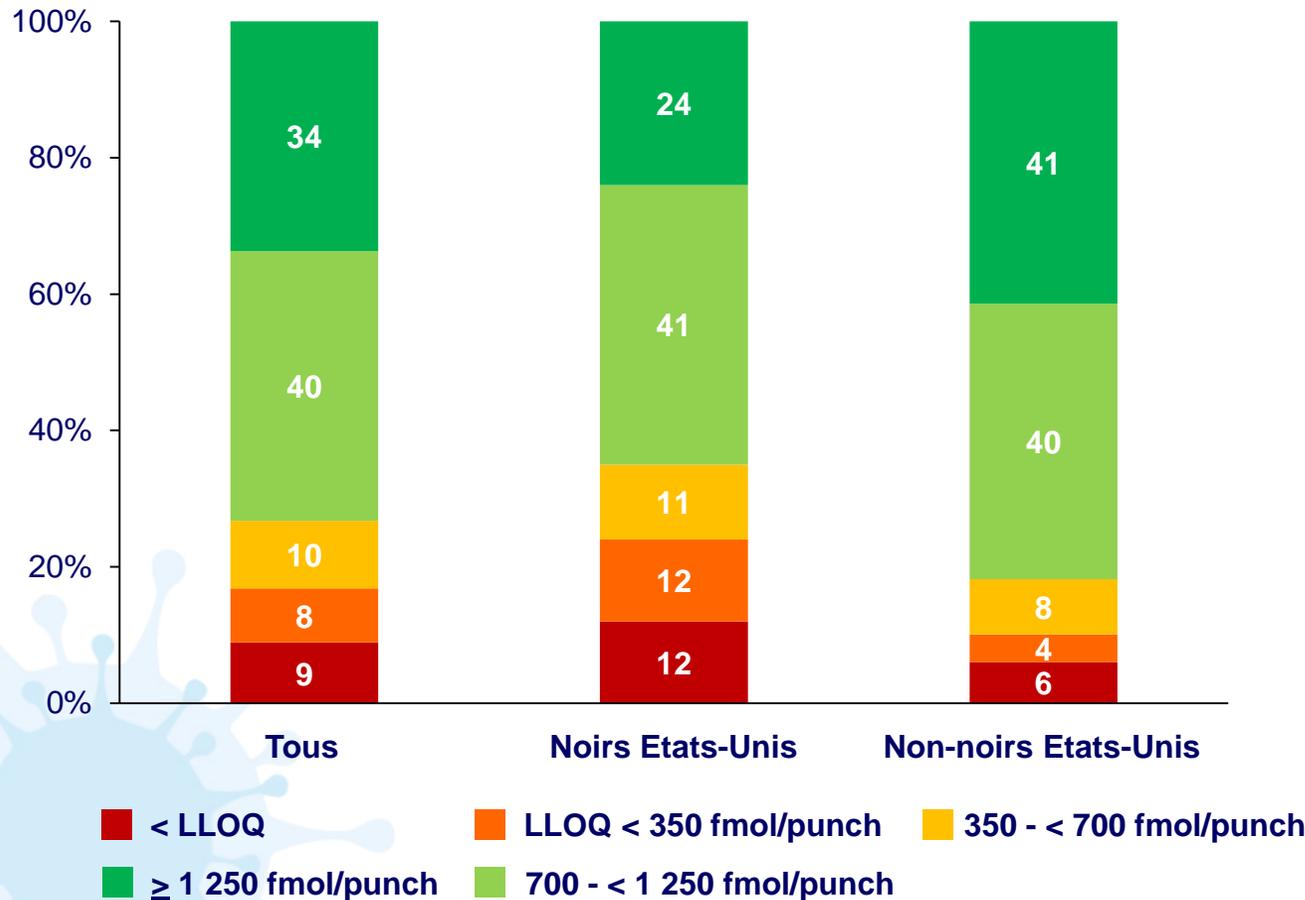


Incidence VIH (pour 100 p-a)
HSH et femmes trans non noirs

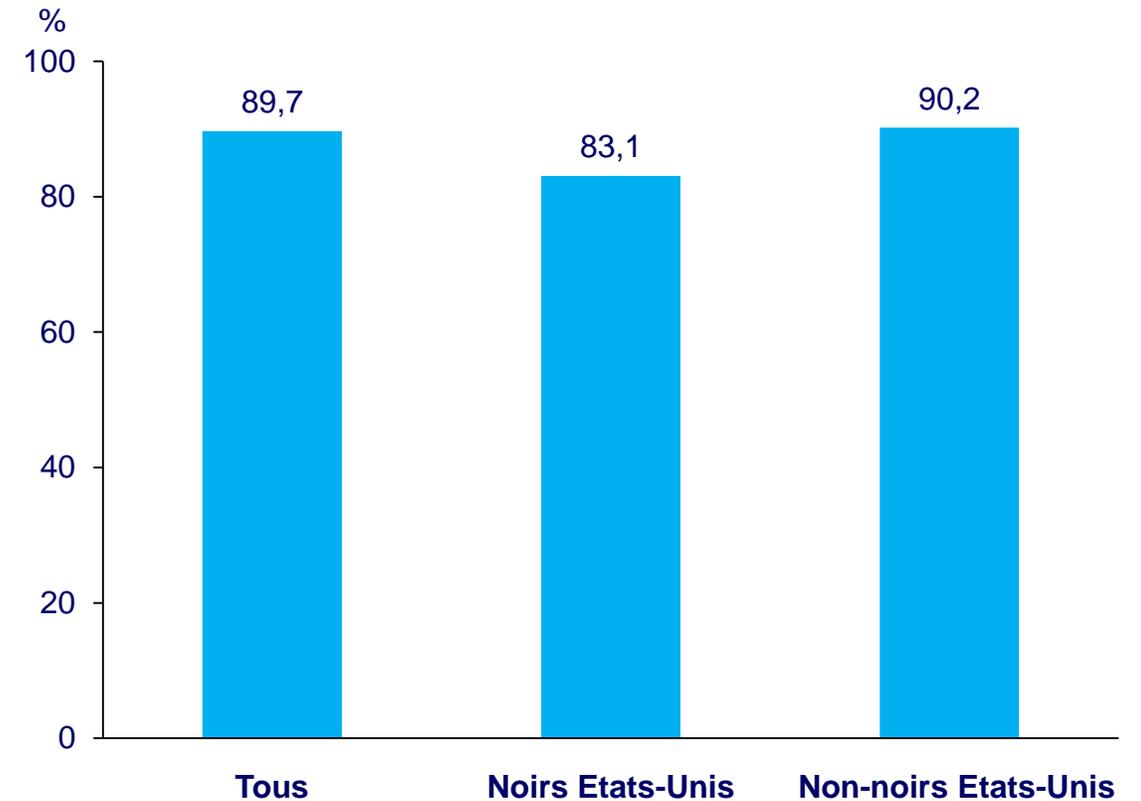


Observance à TDF/FTC et à CAB-LA

Observance à TDF/FTC
(mesure des concentrations sur papier buvard)

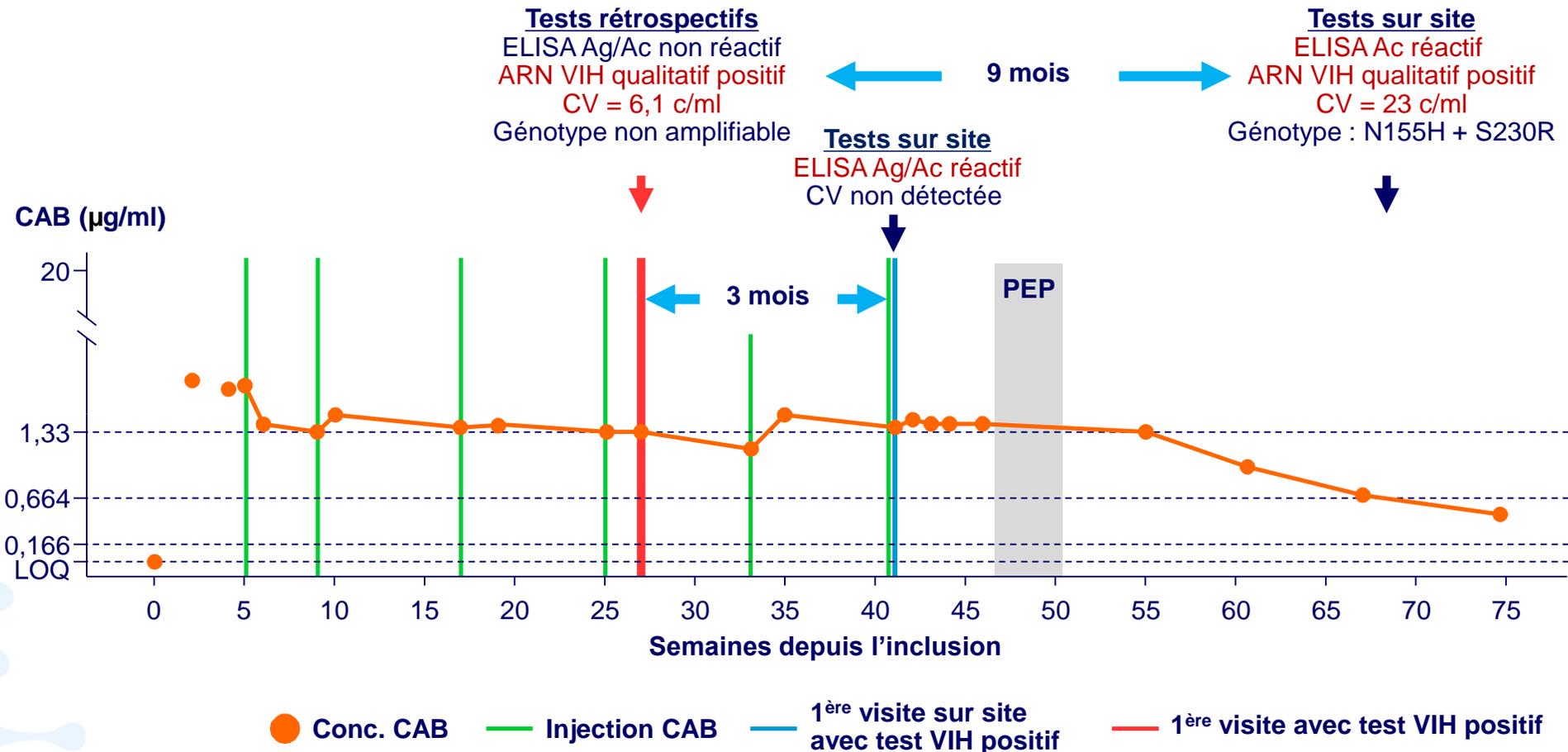


Injections de CAB-LA faites à temps



- HPTN 083 (HSH et population transgenre, n = 2 282 bras CAB) : 6 primo-infections malgré un bon respect du schéma des injections de CAB
- Définition d'un « syndrome » caractérisant les infections VIH incidentes au cours d'une PrEP long-acting : Syndrome Long-acting Early Viral Inhibition (LEVI)
- Détection retardée de l'infection VIH car les tests rapides et les tests ELISA combinés ne détectent pas une infection incidente VIH dans le contexte de la PrEP avec CAB en raison d'une réponse Ac retardée et diminuée
- La suppression virologique et la réponse humorale retardée/diminuée peuvent persister plusieurs mois après l'infection, même si les injections ont été arrêtées
- Dans l'essai HPTN 083, la détection de l'infection a été retardée dans la moitié des cas dans le bras CAB, mais rarement quand l'infection survenait > 6 mois après la dernière injection de CAB

Suivi longitudinal d'un cas d'infection incidente au cours de la PrEP par CAB



Description des différentes caractéristiques d'une primo-infection VIH et d'un syndrome LEVI au cours d'une PrEP avec un agent LA

	Primo-infection VIH	Syndrome LEVI
Cause	Phase de l'infection naturelle VIH	ARV long-acting utilisé en PrEP (prototype = CAB-LA)
Début	Nouvelle infection	Infection au cours de la PrEP Initiation de la PrEP au moment de la primo-infection
Réplication virale	Très élevée	Très faible
Symptômes	Fièvre, frissons, éruption cutanée, sueurs nocturnes, douleurs musculaires, maux de gorge, fatigue, adénopathies	Minimes, variables, souvent aucun symptôme rapporté
Détection	ELISA Ag/Ac, CV, ADN VIH	CV ultrasensible (souvent ARN VIH faible ou indétectable), ADN faible/indétectable, production d'Ac diminuée/retardée)
Non réactivité des tests virologiques	Rare	Commun à de nombreux types de tests
Durée	1-2 semaines (jusqu'à la détection d'Ac)	Mois (jusqu'à l'infection, la clairance de l'ARV de la PrEP, ou le début du TAR) ; peut persister des mois après l'arrêt de la PrEP
Transmission	Très probable	Peu probable (sauf éventuellement par transfusion sanguine)
Résistance	Non (sauf si transmise)	Oui (peut apparaître tôt même si la CV est faible)

- Sous-étude DEXA dans l'essai HPTN 083 (132 participants dans le bras CAB-LA (médiane âge 26 ans) et 122 participants dans le bras TDF/FTC en PrEP orale continue (médiane âge 29 ans))
- Comparaison de la DMO dans les deux bras après 18 mois de suivi

Z-scores DMO à l'inclusion

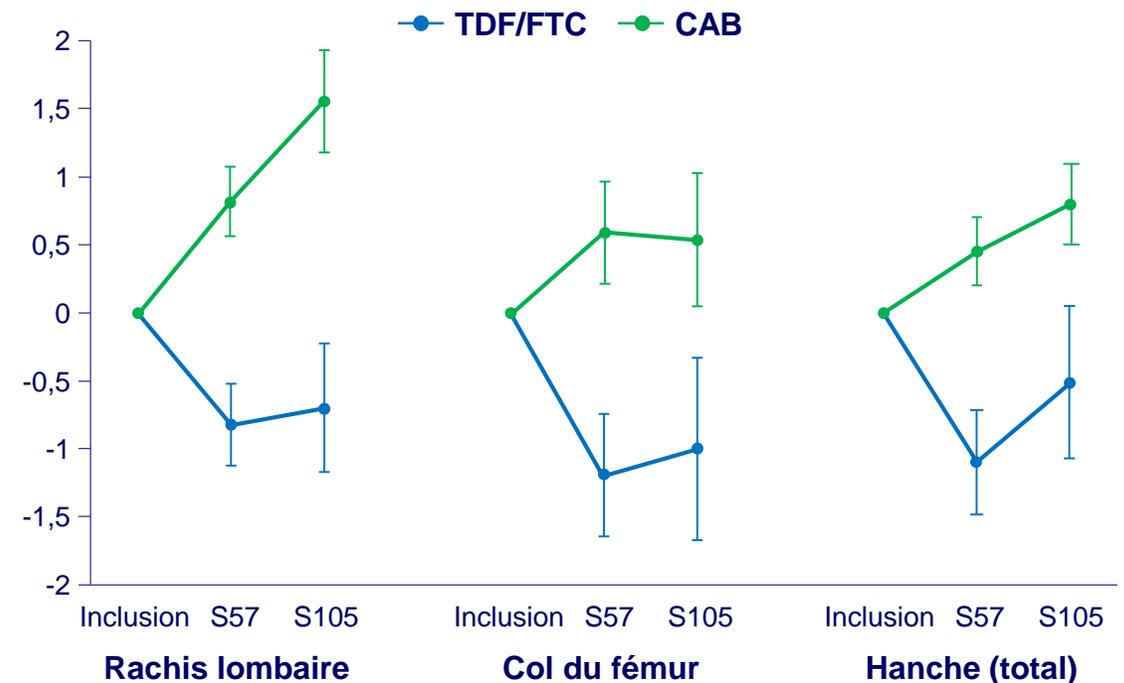
	TDF/FTC (n = 122)	CAB-LA (n = 132)
Z-score moyen (DS)		
Rachis lombaire	-0,44 (1,2)	-0,59 (1,4)
Col du fémur	-0,23 (1,0)	-0,21 (1,1)
Hanche (total)	-0,26 (1,0)	-0,28 (1,0)
DMO basse* %	14,8 %	16,2 %

*Z-score $\leq -2,0$ à un des sites parmi rachis lombaire, col du fémur, hanche (total)

Conclusion

- Chez des HSH cisgenres et des femmes trans, CAB-LA est associé à un gain de DMO alors que TDF/FTC est associé à une diminution de DMO sur deux ans de suivi

Difference de DMO (%) depuis l'inclusion selon le bras



LEN sc en PrEP du SHIV chez le macaque (1)

- **Objectifs**

- Etablir le profil PK plasma de LEN chez le macaque
- Evaluer l'efficacité antivirale après une charge SHIV élevée par inoculation rectale unique

- **Méthode**

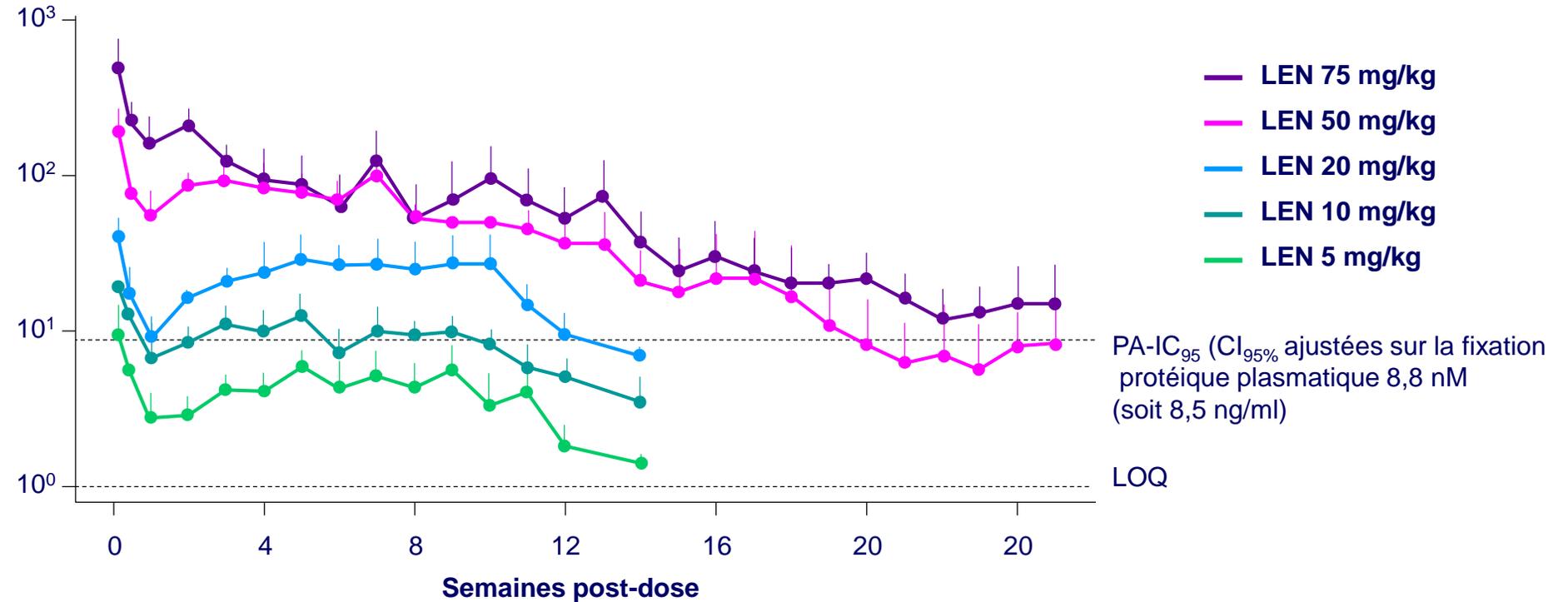
- Activité antivirale (SHIV/VIH) *in vitro* de LEN mesurée dans des PBMC humains et rhesus activés, et ajustée par la fixation aux protéines plasmatiques
- Titration SHIV *in vivo* après inoculation SHIV rectale avec des animaux témoins non traités
- Evaluation PK après LEN du sc : 5 groupes de doses 5-10-20-50 et 75 mg/kg et 4 macaques naïfs de LEN/groupe
- Efficacité PrEP déterminée pour les 3 doses les plus fortes de LEN du (20-50-75 mg/kg) avec un challenge SHIV effectué 7 semaines après LEN sc chez 11 animaux

Schéma de l'étude de PrEP



LEN sc en PrEP du SHIV chez le macaque (2)

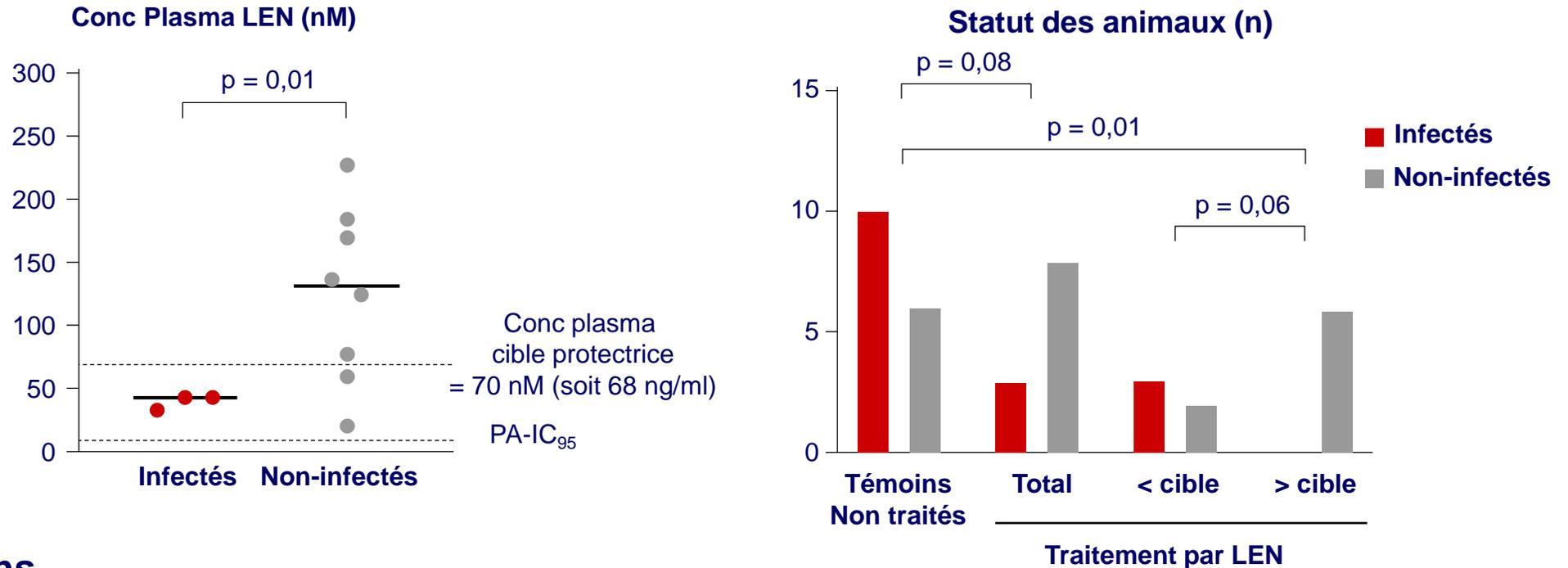
Profils PK plasma de LEN (nM) chez le Rhésus macaque (n = 4/du)



- Chez le macaque, la PK plasma de LEN augmente de manière proportionnelle à la dose entre 5 et 20 mg/kg et > pour les doses de 50 et 75 mg/kg
- La pente d'élimination lente est en relation avec la longue demi-vie (17 - 53 jours) après du sc

LEN sc en PrEP du SHIV chez le macaque (3)

Statut des animaux en fonction des concentrations plasmatiques de LEN au moment de l'inoculation du SHIV



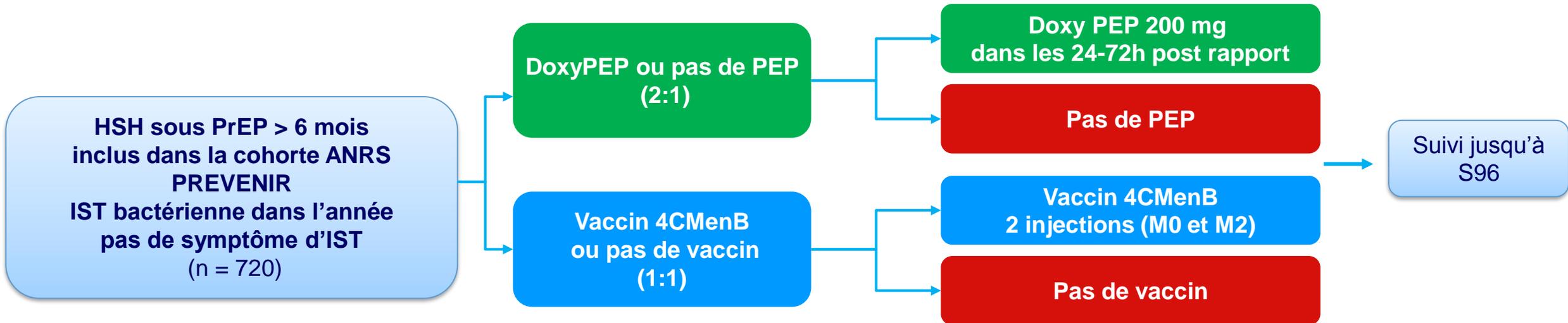
Conclusions

- Compte-tenu de la correction de sensibilité SHIV/VIH de LEN à apporter, la C_{min} plasma efficace de LEN dans le modèle macaque est de 70 nM (soit environ $4,4 \times 16 \text{ nM} = C_{min}$ de LEN cible chez l'homme)
- Pour les animaux pour lesquels les expositions plasmatiques de LEN sont adéquates, la PrEP était complète et supérieure au groupe d'animaux non traités
- Ces résultats sont en cours d'évaluation dans 2 études de phase 3 PURPOSE 1 (NCT04994509) et PURPOSE 2 (NCT04925752)

VIII. Prévention des IST



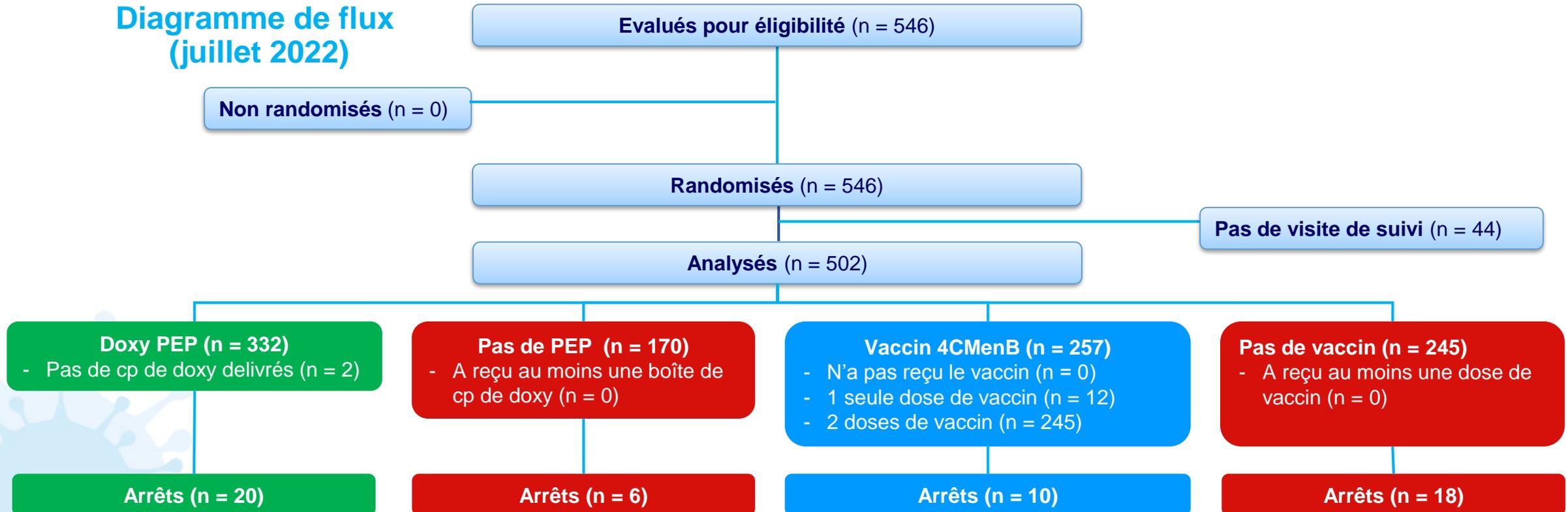
- **Essai de phase 3, multicentrique, en 2 plans factoriels, randomisé, en ouvert, de supériorité**, évaluant la doxycycline en post-exposition et/ou la vaccination par le vaccin 4CMenB pour la prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP avec ATCD d'IST



- **Critères de jugement principaux** : impact de DoxyPEP sur le délai jusqu'au 1^{er} épisode d'infection par syphilis (TP) ou chlamydia (CT) et impact du vaccin 4CMenB sur le délai jusqu'au 1^{er} épisode d'infection à *N. gonorrhoeae* (GC)
- Taille de l'effectif basée sur l'efficacité du vaccin en supposant l'absence d'impact de Doxy PEP sur GC: 720 participants nécessaires pour un HR : 0,70 (probabilité estimée d'un 1^{er} épisode de GC sur 18 mois : 52 %, 18 % perdus de vue)
- Visites trimestrielles avec dépistage PCR de GC/CT/MG (3 sites) et sérologie TP, et auto-questionnaire pratiques sexuelles

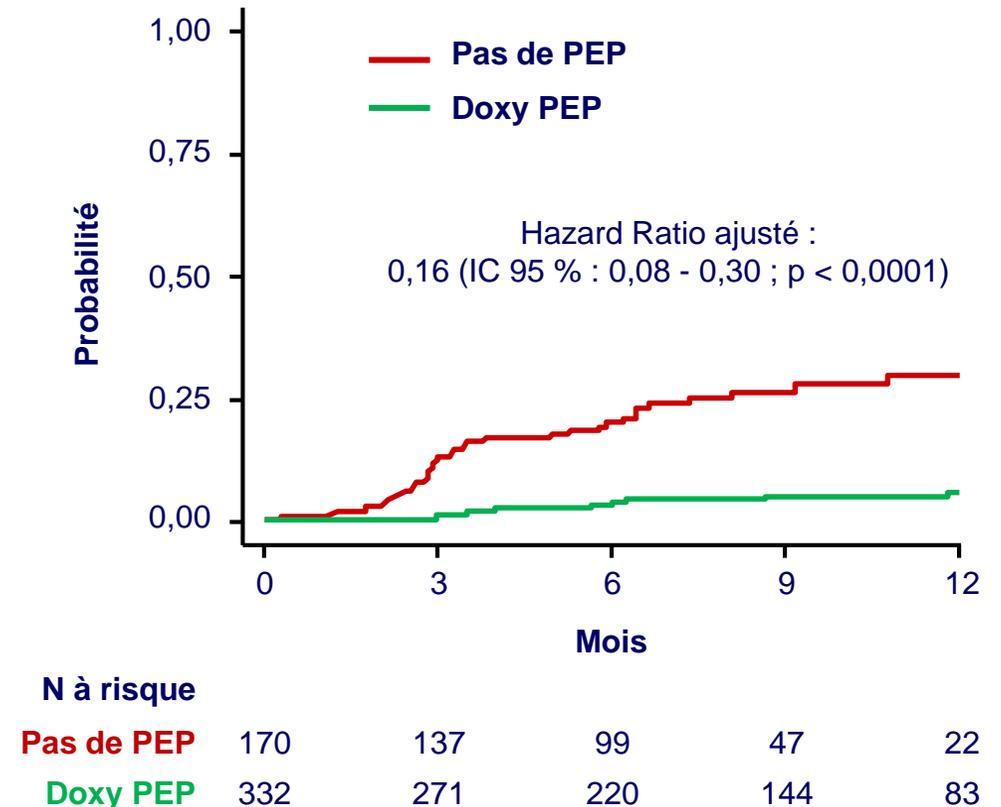
- **Arrêt prématuré du recrutement**, septembre 2022 : le comité indépendant de l'essai DOXYVAC demande une analyse avec levée de l'aveugle sur les données des participants inclus du 19 janvier 2021 au 15 juillet 2022 : efficacité significative des deux interventions
- Le comité indépendant a recommandé : **l'arrêt de toute nouvelle inclusion, de proposer Doxy PEP et vaccin 4CMenB à tous les participants de l'essai**
- Recommandations adoptées par le comité scientifique de l'essai et par le promoteur (ANRS)

Diagramme de flux (juillet 2022)

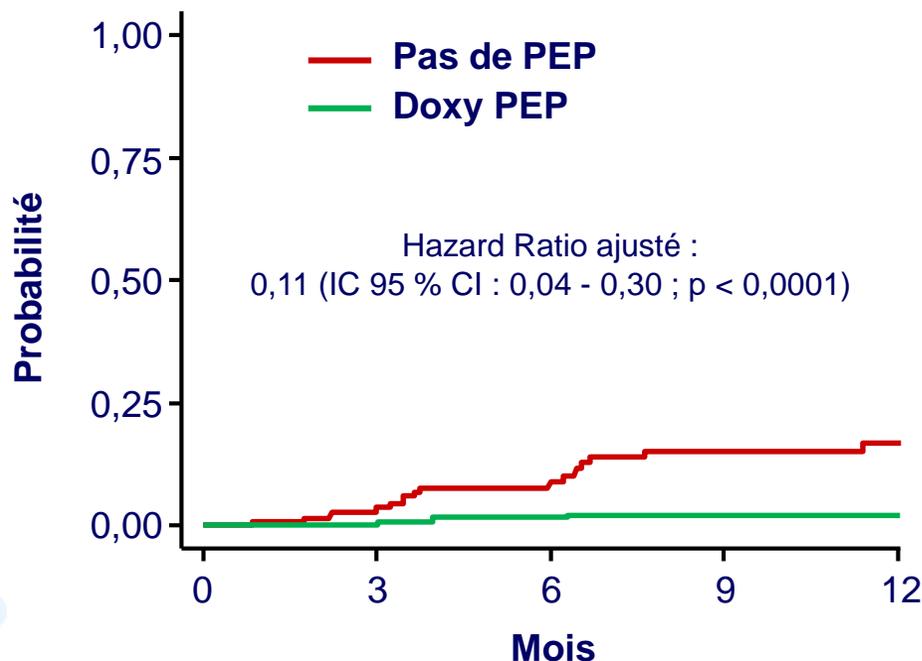


Critère de jugement principal Doxy PEP : délai jusqu'au 1^{er} épisode de CT ou syphilis

- Pas d'interaction entre intervention Doxy PEP et intervention vaccin 4CMenB ($p = 0,99$)
- Durée médiane de suivi : 9 mois (IQR = 6 à 12)
- 49 participants infectés
 - 36 dans le bras pas de PEP (incidence : 35,4/100 pa)
 - 13 dans le bras Doxy PEP (incidence : 5,6/100 pa)



Intervention Doxy PEP délai jusqu'au 1^{er} épisode de CT



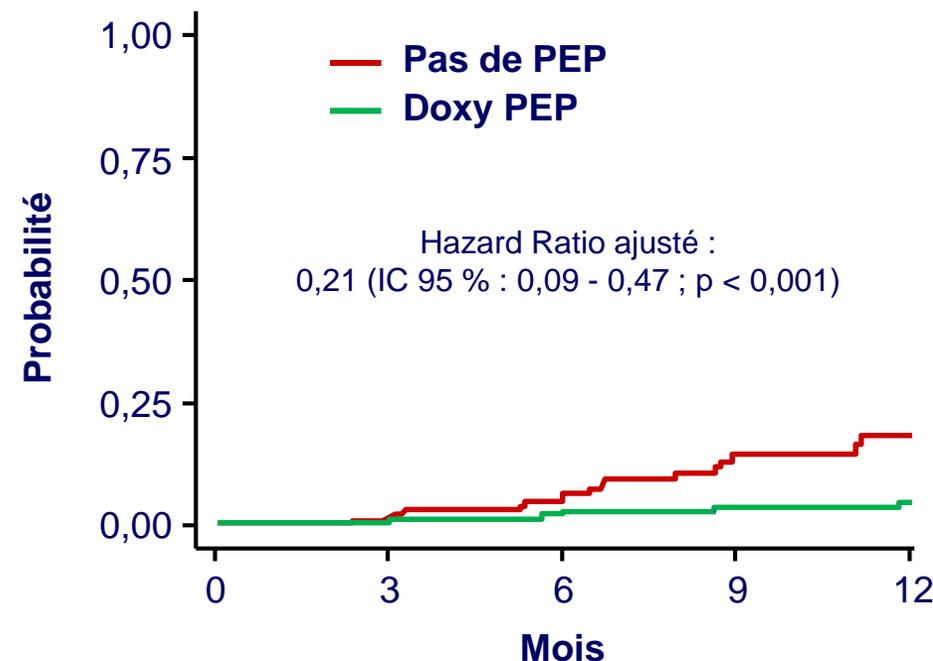
N à risque	0	3	6	9	12
Pas de PEP	170	139	105	58	30
Doxy PEP	332	274	223	147	86

26 participants infectés

21 dans le bras pas de PEP (incidence : 19,3/100 pa)

5 dans le bras Doxy PEP (incidence : 2,1/100 pa)

Intervention Doxy PEP délai jusqu'au 1^{er} épisode de syphilis



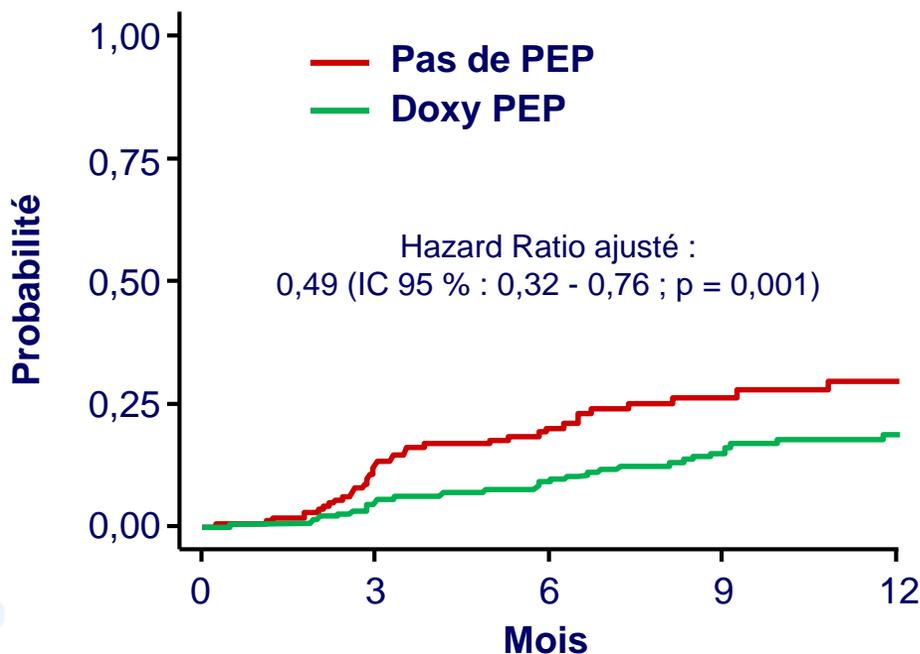
N à risque	0	3	6	9	12
Pas de PEP	170	142	109	56	27
Doxy PEP	332	272	224	147	85

26 participants infectés

18 dans le bras pas de PEP (incidence : 16,3/100 pa)

8 dans le bras Doxy PEP (incidence : 3,4/100 pa)

Intervention Doxy PEP délai jusqu'au 1^{er} épisode de GC



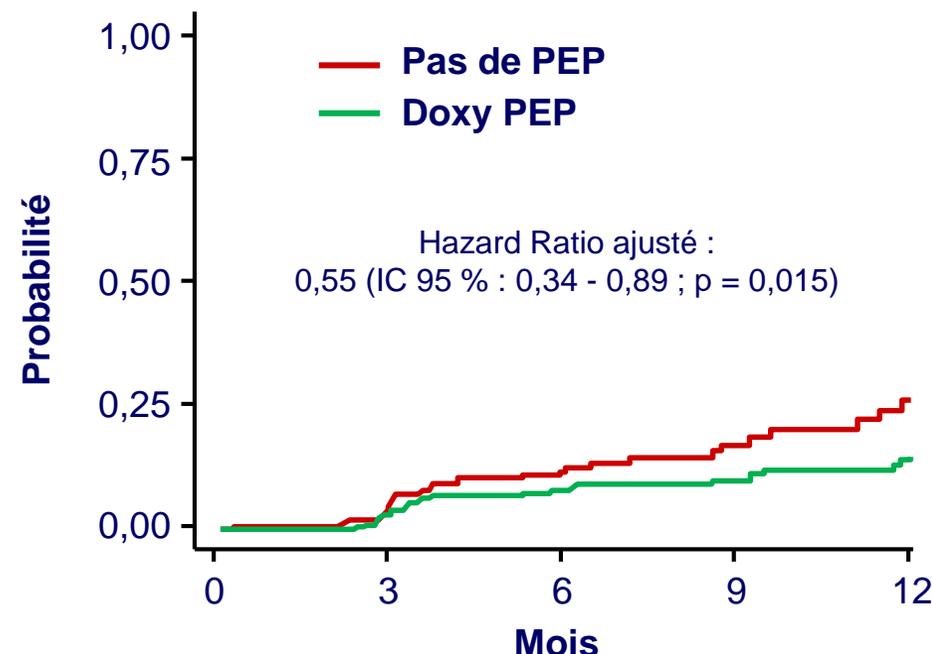
N à risque	0	3	6	9	12
Pas de PEP	170	125	90	47	20
Doxy PEP	332	259	201	128	66

84 participants infectés

40 dans le bras pas de PEP (incidence : 41,3/100 pa)

44 dans le bras Doxy PEP (incidence : 20,5/100 pa)

Intervention Doxy PEP délai jusqu'au 1^{er} épisode de MG



N à risque	0	3	6	9	12
Pas de PEP	170	148	110	67	38
Doxy PEP	332	298	234	157	89

68 participants infectés

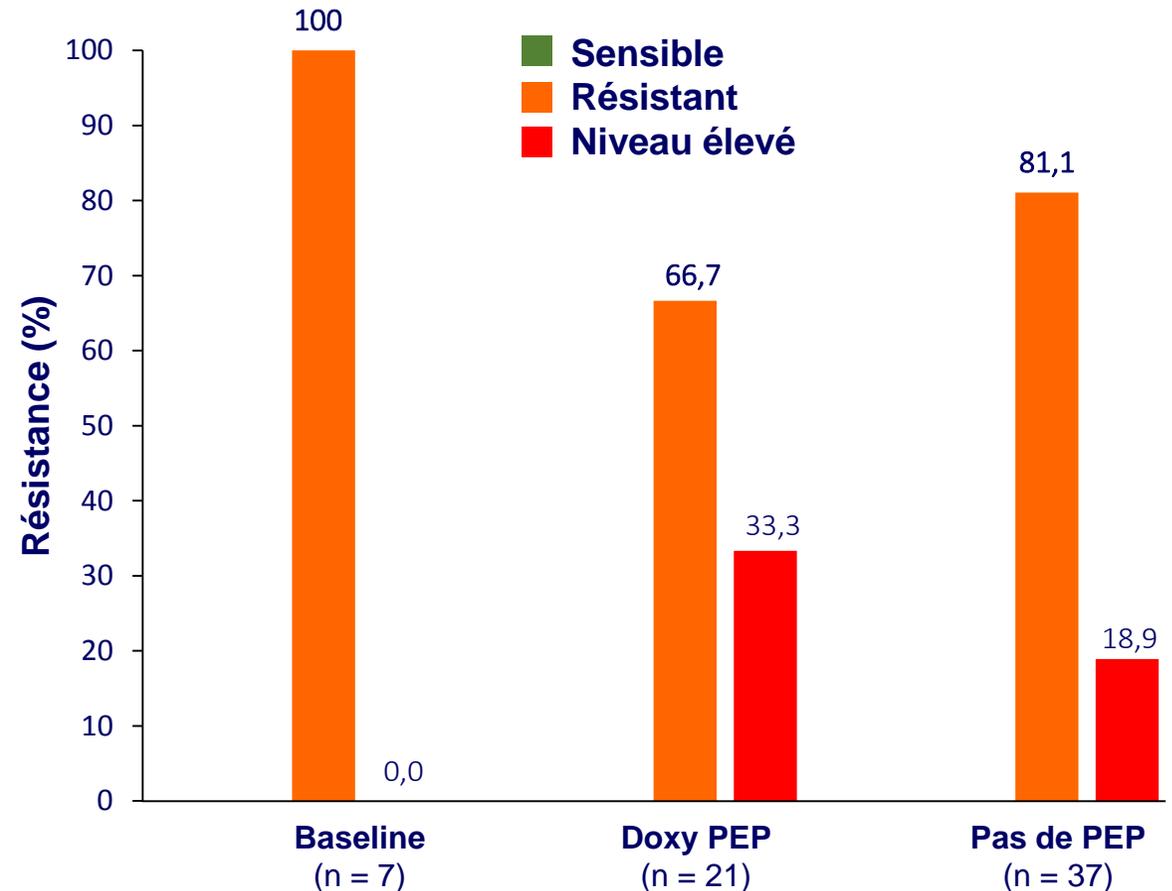
31 dans le bras pas de PEP (incidence : 29,4/100 pa)

37 dans le bras Doxy PEP (incidence : 16,8/100 pa)

Résistance de GC et CT à la tétracycline

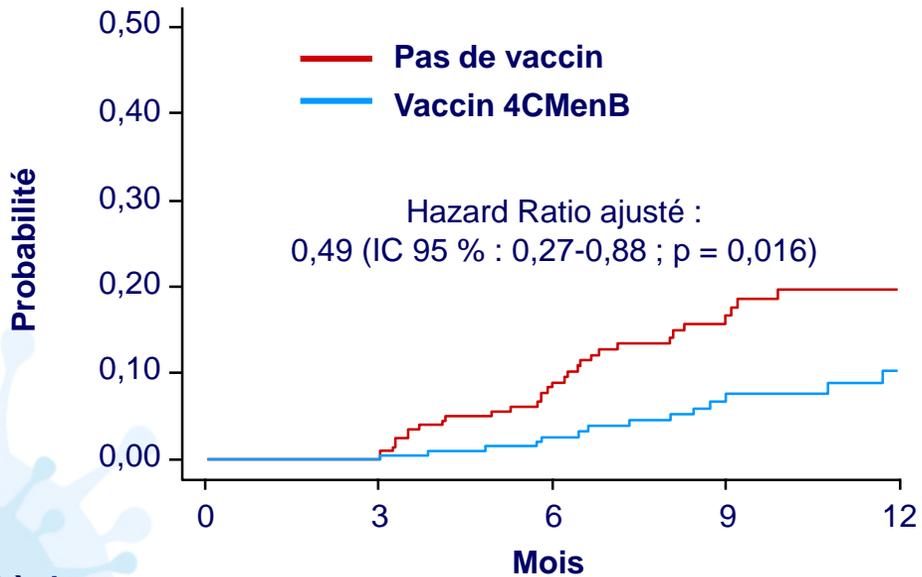
- **GC**
 - 65 cultures disponibles pour recherche de résistance (15 % des échantillons positifs en PCR)
 - CMI de tétracycline (TCN) déterminées par Etest
 - Définition de la résistance avec les seuils EUCAST 2023
 - Résistance : CMI > 0,5 mg/l
 - Résistance de haut niveau : CMI > 8 mg/l
- **CT**
 - 4/23 souches testées pour TCN-R en culture : pas de résistance (mais aucune souche du bras Doxy PEP)
 - ARN 16S séquencé à partir de 53/65 des écouvillons PCR+ : pas de mutation TCN-R (seulement 3 dans le bras Doxy PEP)

Proportion de GC résistant à TCN



Critère de jugement principal vaccin 4CMenB : délai jusqu'au 1^{er} épisode de GC

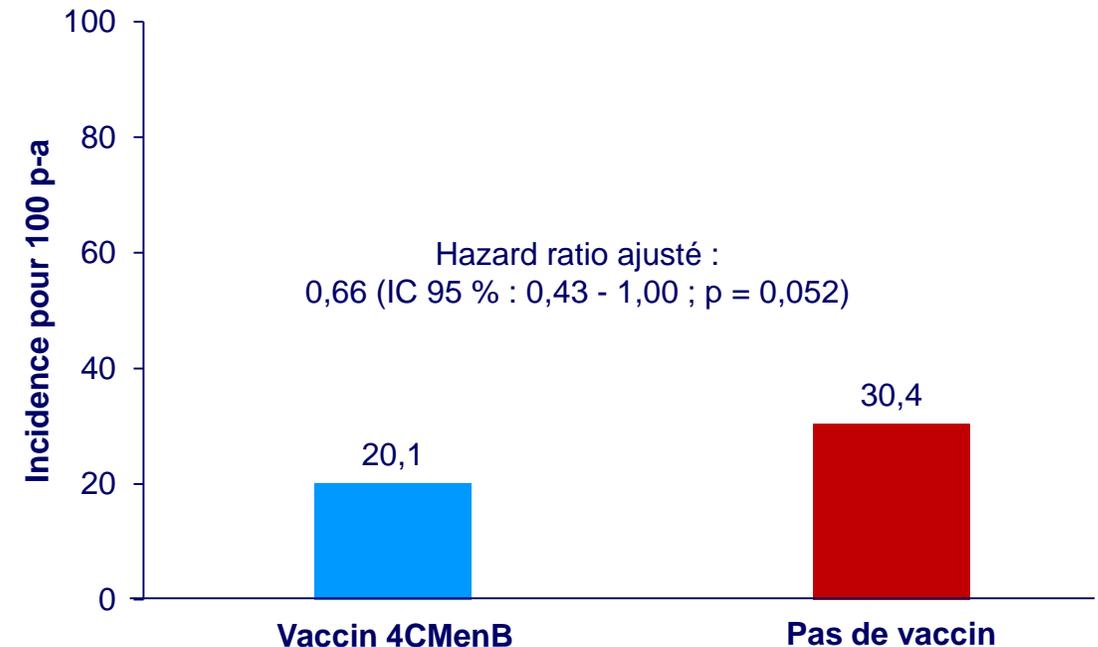
- Pas d'interaction entre Doxy PEP et vaccin 4CMenB ($p = 0,41$)
- 49 participants infectés
- **32 dans le bras pas de vaccin** (incidence : 19,7/100 pa)
- **17 dans le bras vaccin 4CMenB** (incidence : 9,8/100 pa)
- Les infections à GC ont été prises en compte à partir de la visite M3 (1 mois après la 2^{ème} dose de vaccin)



N à risque	0	3	6	9	12
Pas de vaccin	245	208	150	91	49
Vaccin 4CMenB	257	208	170	102	49

Vaccin 4CMenB : incidence cumulée des infections à GC

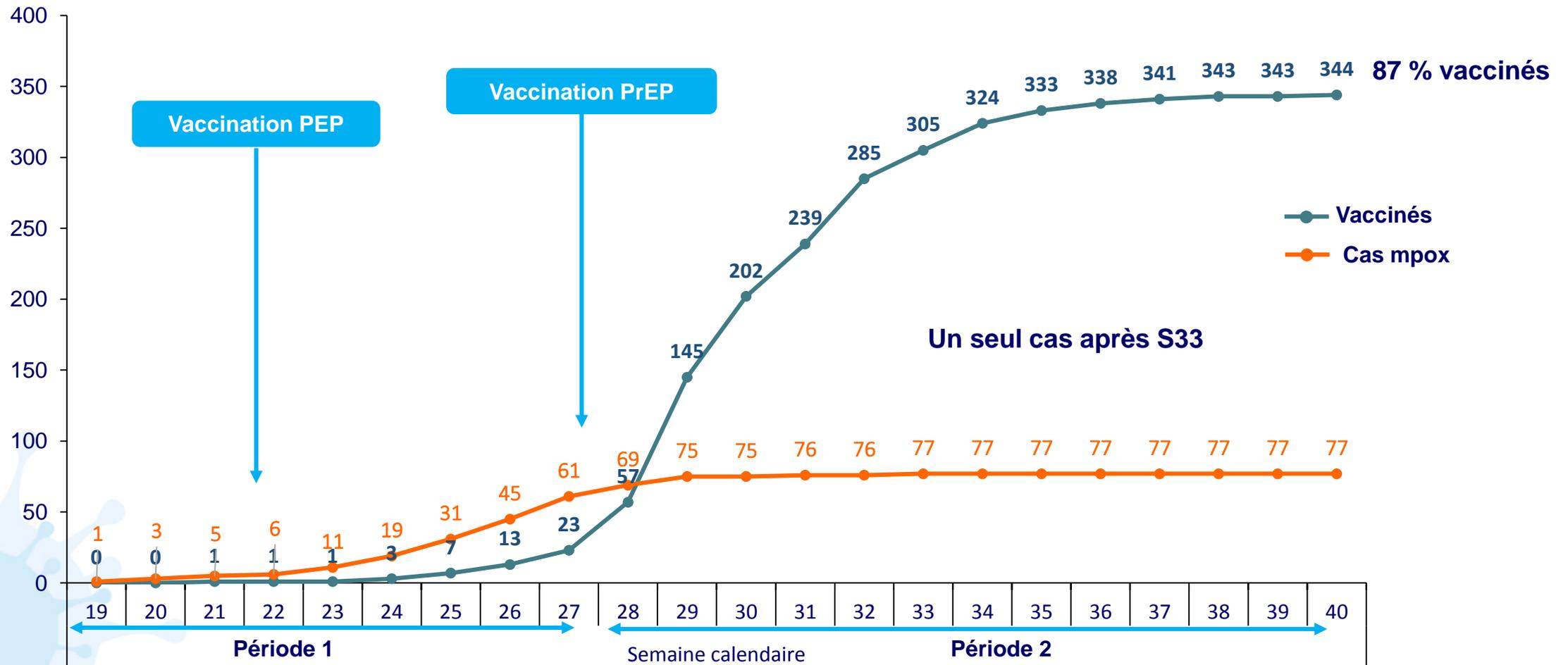
- 90 infections GC
- **54 dans le bras pas de vaccin**
- **36 dans le bras vaccin 4CMenB**
- Les infections à GC ont été prises en compte à partir de la visite M3 (1 mois après la 2^{ème} dose de vaccin)



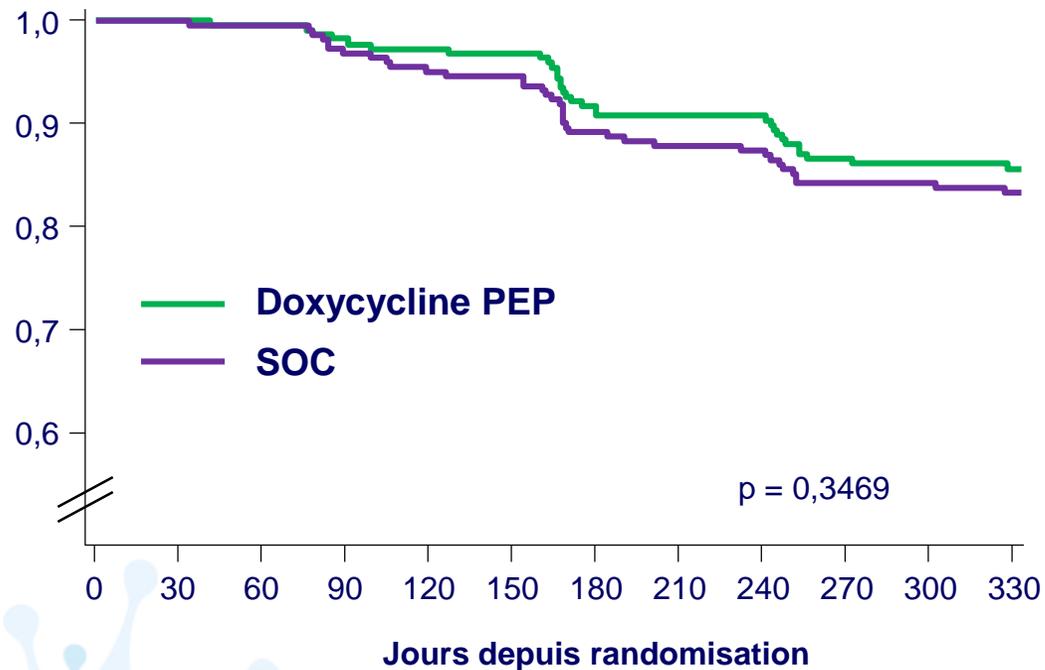
- **Conclusions**

- La PEP par doxycycline
 - Réduit de façon significative l'incidence d'un 1^{er} épisode de CT (réduction de 89 %) ou de syphilis (réduction de 79 %)
 - A également un impact significatif sur la réduction de l'incidence d'un 1^{er} épisode de GC (réduction de 51 %)
 - Est bien tolérée avec une très bonne observance au traitement
 - Aucune modification constatée du comportement sexuel
- Pas d'impact de doxycycline en PEP sur le portage nasal de SARM ni sur le portage anal de *E. coli* BLSE (détection élevée d'environ 30 % chez les participants, stable au cours du temps)
- L'analyse complète de l'impact de la PEP par doxycycline sur la résistance des bactéries responsables des IST et sur le microbiote est en cours
- Le vaccin 4CMenB réduit significativement l'incidence d'un 1^{er} épisode d'infection à GC (réduction de 50 %)
- Le vaccin 4CMenB ne réduit pas de façon significative les infections cumulées à GC : durée de protection conférée par le vaccin ?

Cas de mpox par semaine calendaire et déploiement de la vaccination



Survenue d'un premier épisode de Chlamydia



• Tolérance

- Pas de réactions indésirables sévères à la doxycycline
- 4 plaintes de répercussion sociale liée à la PEP

• Autres résultats

- Aucune contamination VIH
- Tests génomiques de résistance à la tétracycline (tetM et tetC) : 100 % (28/28) pour Ng et 0 % (0/66) pour Ct

• Discussion des causes de l'échec de la doxycycline en PEP dans cette population de femmes

- **Site anatomique ?** : tissu endocervical différent des tissus urétral, rectal et pharyngé ?
- **Résistance ?** : même si taux élevés de R du gonocoque, pas de R de *C. trachomatis*
- **Observance ?** :
 - Essai conçu pour optimiser l'observance et même si l'observance auto-rapportée est haute, elle est imparfaite
 - Caractère ouvert de l'essai

Synthèse

<i>N. gonorrhoeae</i>	<ul style="list-style-type: none">• Dans un contexte de 50 % de réduction des infections incidentes à GC dans le bras doxyPEP, la résistance à la tétracycline a été détectée chez 3 isolats à l'inclusion, 4 isolats incidents dans le bras doxyPEP et 2 isolats incidents dans le bras SOC
<i>S. aureus</i>	<ul style="list-style-type: none">• La stratégie doxyPEP était associée à une diminution absolue de 14 % de la colonisation à <i>S. aureus</i> et une augmentation absolue de 8 % de la résistance à la doxycycline par rapport à l'inclusion• La prévalence de SARM était faible (6 %) et la stratégie doxyPEP n'a pas eu d'impact sur la prévalence de SARM doxy-R
<i>Neisseria commensales</i>	<ul style="list-style-type: none">• Résistance préexistante détectée dans 2/3 des isolats• Pas de changement significatif associé à l'utilisation de doxyPEP

• Conclusions

- Pas d'augmentation marquée de la résistance à la doxycycline avec la stratégie doxyPEP
- Suivi à plus long terme nécessaire

Utilisation de doxycycline en PEP vs IST évitées

Scénario de prescription de doxy PEP

Prescrire doxy-PEP à :

Prescrire doxy-PEP pendant 12 mois à la suite de :

