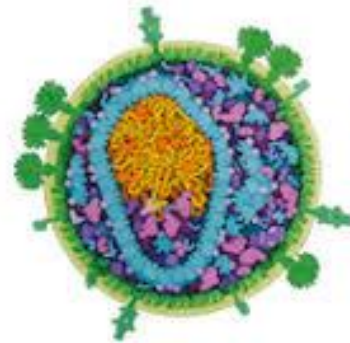
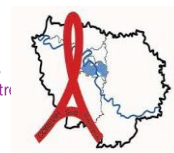


ACTUALITÉS SCIENTIFIQUES ET MÉDICALES SUR LE VIH/SIDA ET LES HÉPATITES



CROI
Conference on Retroviruses
and Opportunistic Infections

11 avril 2019



NOUVEAUTES VIROLOGIQUES : DIAGNOSTIC, RESISTANCE et CURE

Constance DELAUGERRE

COREVIH IDF EST



Stratégie d'élargissement du dépistage des IST : kit d'auto-prélèvement à renvoyer par la poste (1)

- **MemoDepistages** : étude multicentrique évaluant un programme d'incitation au dépistage répété des IST proposant
 - Une nouvelle option de tests (kit d'auto-prélèvement à renvoyer par courrier postal prépayé)
 - Une durée de suivi de 18 mois avec un rappel trimestriel
 - De tester des modes innovants de rendus de résultats (e-mail, SMS, téléphone)
- Programme annoncé par les applications de rencontres et les réseaux sociaux (avril - juin 2018)
- **Critères d'inclusion** (questionnaire déclaratif en ligne)
 - HSH adultes
 - ≥ 2 partenaires masculins en 12 mois
 - Non connu séropositif pour le VIH
 - Ne prenant pas la PrEP
 - Ayant la sécurité sociale
 - Acceptant de donner ses coordonnées personnelles et son adresse postale
 - Vivant dans une des quatre zones d'inclusion à incidence élevée du VIH en France, incluant Paris
- Présentation des résultats à l'inclusion pour les participants inclus dans la région de Paris (61 % des participants de l'étude)



Schéma du programme

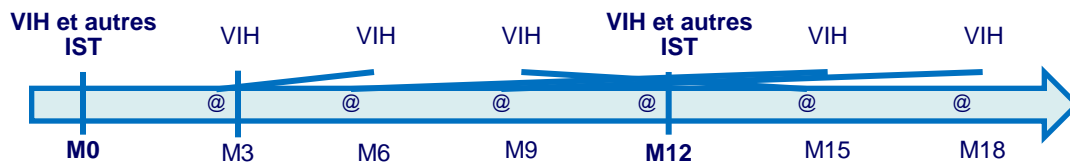


Diagramme des participants

| | |
|--|-----------------------|
| Questionnaire à l'inclusion complété | 12 758 |
| ↓ | |
| Participants éligibles de la région de Paris | 4 220 |
| ↓ | |
| Participants ayant commandé leur 1 ^{er} kit | 2 051 (48,6 %) |
| ↓ | |
| Au moins 1 échantillon renvoyé | 1 188 (57,9 %) |
| ↓ | |
| Kit complet renvoyé | 1 148 (96,6 %) |

Caractéristiques des participants qui ont renvoyé leurs échantillons

- Age médian : 30 ans (IQR = 25 - 38)
- 81 % ont le baccalauréat et 19 % sont des étudiants
- 5 % sont au chômage
- Dans les 12 derniers mois :
 - Nombre médian de partenaires = 10 (IQR = 5 - 20)
 - 53 % ont été testés pour le VIH (36 % testés il y a plus de 12 mois et 11 % n'ont jamais fait de test)
 - 48 % ont été testés pour les autres IST

Stratégie d'élargissement du dépistage des IST : kit d'auto-prélèvement à renvoyer par la poste (3)

Résultats : sérologies

| | Reçus | Testés* n (%) | Positifs n (%) |
|-------------------------|-------|------------------|-------------------|
| VIH | 1 151 | 964 (83,7) | 13 (1,3 %) |
| VHC | | 957 (83,1) | 5 (0,5 %) |
| VHB | | 833 (72,4) | 3 (0,4 %) |
| Syphilis (TPA + RPR) | | 576 (50,0) | 10 (1,7 %) |

* Non testés : hémolyse (n = 87), faible volume (n = 73), échantillon datant de plus de 7 jours (n = 10), causes diverses (n = 17) ; pénurie d'approvisionnement en test syphilis (n = 388)

TPA : Ac. *T. pallidum* ; RPR : Rapid Plasma Reagin

- Parmi les 13 patients avec une sérologie VIH positive, 7 (0,7 %) étaient des nouveaux diagnostics

Résultats : IST bactériennes

| | Reçus n (% testés) | Positifs à <i>C. trachomatis</i> (%) | Positifs à <i>N. gonorrhoeae</i> (%) |
|---------------------|-----------------------|--|--|
| Urines | 1 181 (100) | 1,6 | 0,6 |
| Ecouvillon gorge | 1 186 (100) | 1,9 | 8,6 |
| Ecouvillon anal | 1 185 (99,7) | 7,3 | 5,1 |
| Total | 1 187 (100) | 9,6 | 11,7 |

- 18,8 % des participants ont été diagnostiqués avec une infection à *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae*

Choix des participants pour le mode de rendu des résultats (3 choix possibles selon le résultat)

En cas de résultats négatifs



e-mail

56,2 %



SMS

33,4 %



Courrier postal

10,4 %

En cas de résultats positifs



Téléphone

53,8 %



SMS demandant de
contacter le centre

39,5 %



Médecin

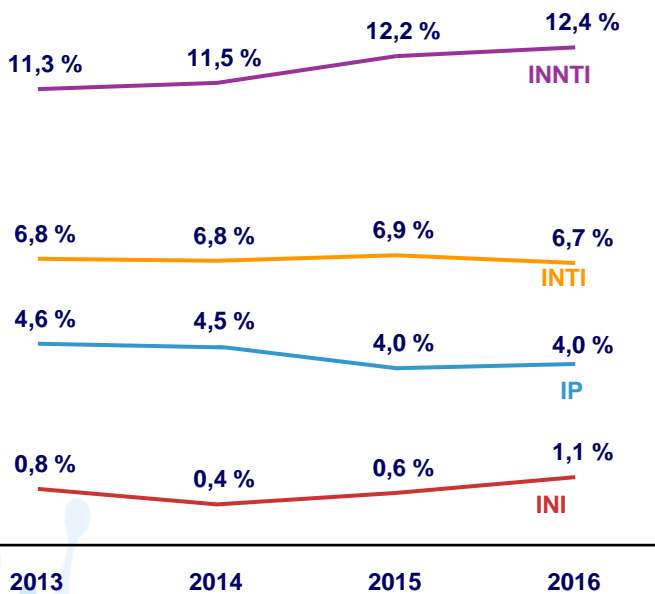
6,7 %

• Conclusions

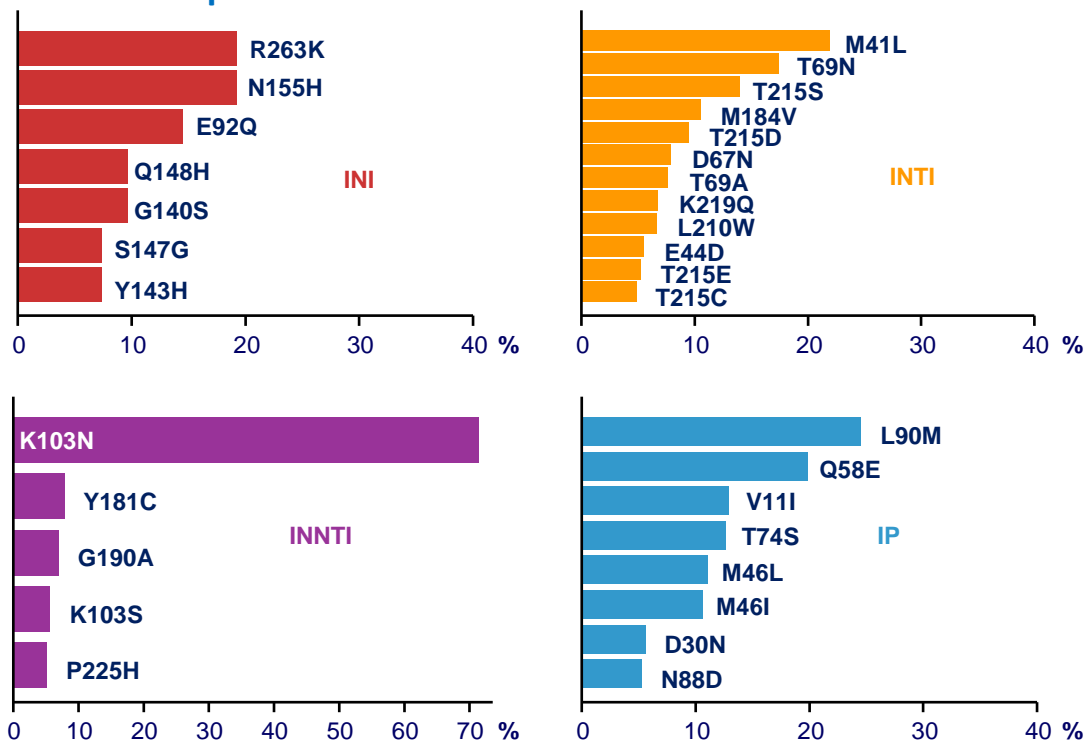
- La stratégie d'auto-prélèvement à domicile pour la recherche d'IST est attractive, acceptable et faisable pour la population ciblée
- MemoDepistages a permis de découvrir de nombreuses IST :
 - 7 infections VIH (0,7 %)
 - Nombre élevé d'IST bactériennes au niveau anal et oral qui n'auraient pas été détectées par la stratégie classique à partir d'un prélèvement d'urines
 - MemoDepistages se poursuit jusqu'en décembre 2019
 - A ce jour 69 % des participants ont prévu leur prochain dépistage

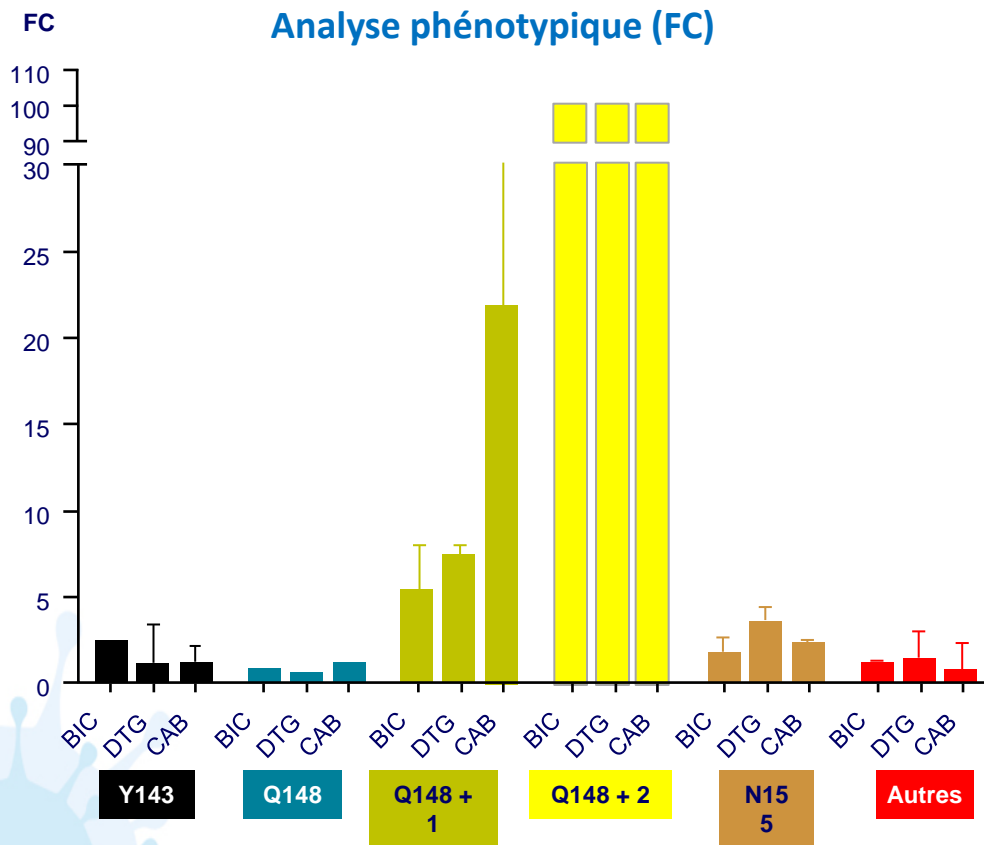
Prévalence de la résistance transmise aux Etats-Unis sur la période 2013 - 2016 (2)

Prévalence de la résistance transmise par classe d'ARV



Distribution des mutations pour chaque classe parmi les virus avec résistance transmise





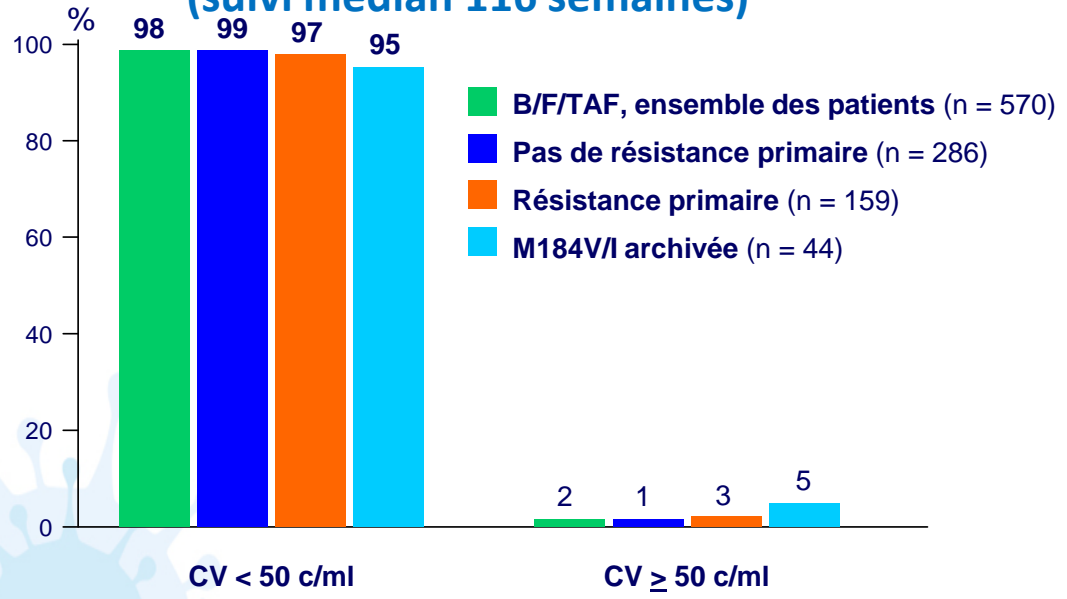
- Patients et méthode**

- Virus issus de 19 patients en échec d'un traitement ARV à base de RAL ou EVG avec émergence de résistance aux INI
- Test phénotypique recombinant

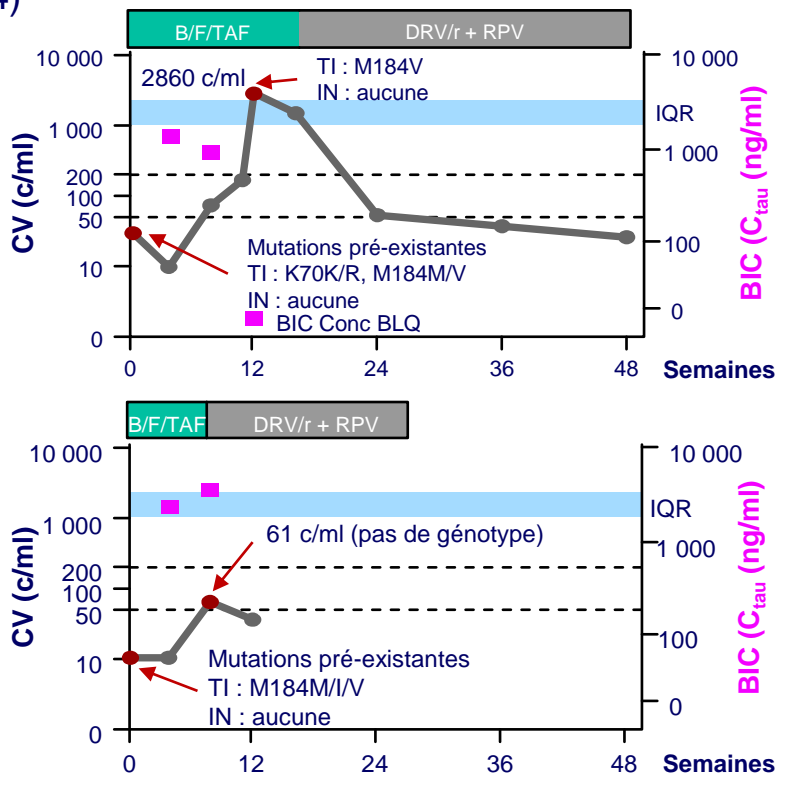
- Conclusion :** profil phénotypique similaire entre les INI de 2^{ème} génération à l'exception du CAB plus impacté par le profil Q148 + 1 mutation que BIC ou DTG (FC 20 - 30 vs FC 5 - 7)

- A partir de 2 études randomisées de switch (1878 et 1844)
- Récupération des génotypes plasma historiques + réalisation génotype ADN à l'inclusion

Dernière CV disponible après switch (suivi médian 116 semaines)



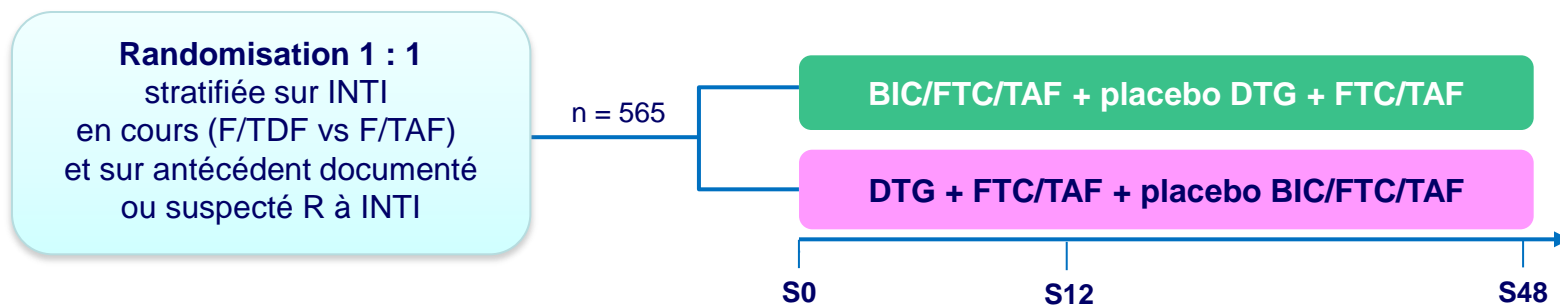
2 EV chez patients avec M184V archivée



Andreatta K, CROI 2019, Abs. 552

Etude GS-US-380-4030 : succès du switch vers B/F/TAF malgré une fréquence élevée de mutations INTI préexistantes (1)

- **Essai de phase 3** : randomisé, en double aveugle, double placebo,
 - Adultes VIH+
 - Sous DTG + F/TDF ou F/TAF
 - CV < 50 c/ml
 - Antécédent mutation résistance INTI, INNTI, IP autorisé
 - Pas de résistance documentée à INI ni d'antécédent d'échec virologique sous INI



- **Objectif** : non-infériorité de BIC/FTC/TAF : % CV \geq 50 c/ml à S48, en intention de traiter, snapshot (borne inférieure de l'IC 95 % de la différence : 4 %)
Analyse intermédiaire des données de S12 par le Comité Indépendant (résultats poolés aveuglés)

Caractéristiques des patients

| | n = 565 |
|---|---------|
| Age médian, années | 51 |
| Homme, % | 86 |
| CD4/mm ³ , médiane | 646 |
| INTI à J0 : F/TDF ; F/TAF, % | 31 ; 69 |
| Mutations de R à INTI à J0 (historique et/ou génotype ADN), % | |
| Pas de mutation | 76 |
| K65R ou ≥ 3 TAMs ou ins69 | 5 |
| Autres profils : M184V/I, < 2 TAMs, autres mutations | 19 |

CV < 50 c/ml à S12

(données aveuglées - Comité Indépendant)

| | n = 562 |
|--------------------------------|------------------------------------|
| Ensemble | 557/562 (99 %) |
| Selon profil R-INTI | |
| Aucune mutation | 421/424 * (99 %) |
| K65R ou ≥ 3 TAMs | 29/30 ** (97 %) |
| Autres profils dont M184V/I | 107/108 *** (99 %) 80/81 (98 %) |

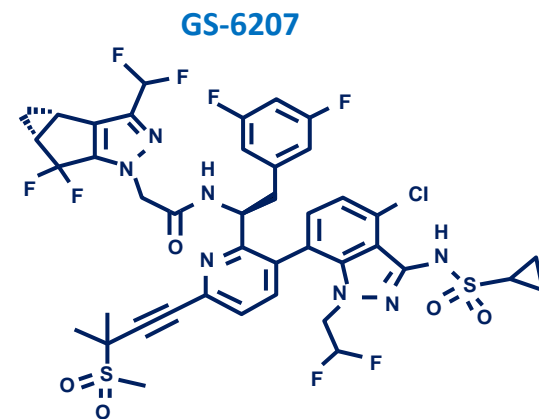
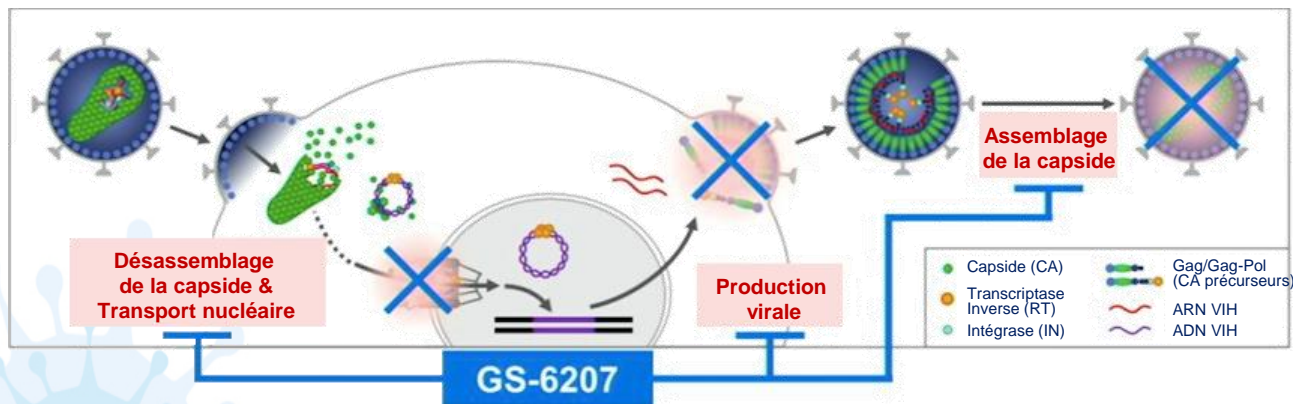
* CV : 205 c/ml avec resuppression ultérieure, 357 c/ml et 25 100 c/ml. Ces 2 échecs ont eu un génotype : absence d'émergence de résistance

** CV : 59 c/ml avec resuppression ultérieure

*** CV : 100 c/ml avec resuppression ultérieure

- **L'étude se poursuit avec analyse à S48 du critère principal (non-infériorité de B/F/TAF)**

- **GS-6207** : 1^{ère} molécule de la classe des inhibiteurs de capsid conduisant à un assemblage aberrant du core viral
- **Propriétés de GS-6207 (aux plus faibles doses)**
 - Activité antivirale de l'ordre du picomolaire (soit 10 fois supérieur aux autres ARV)
 - Faible clairance prédite (environ 5 % du flux sanguin hépatique)
 - Faible solubilité aqueuse (< 1 mg/l à pH 2-7)
- **Mécanisme d'action multiple**
 - Inhibition de plusieurs étapes du cycle de réplication virale
 - Forte conservation du site de fixation du GS-6207

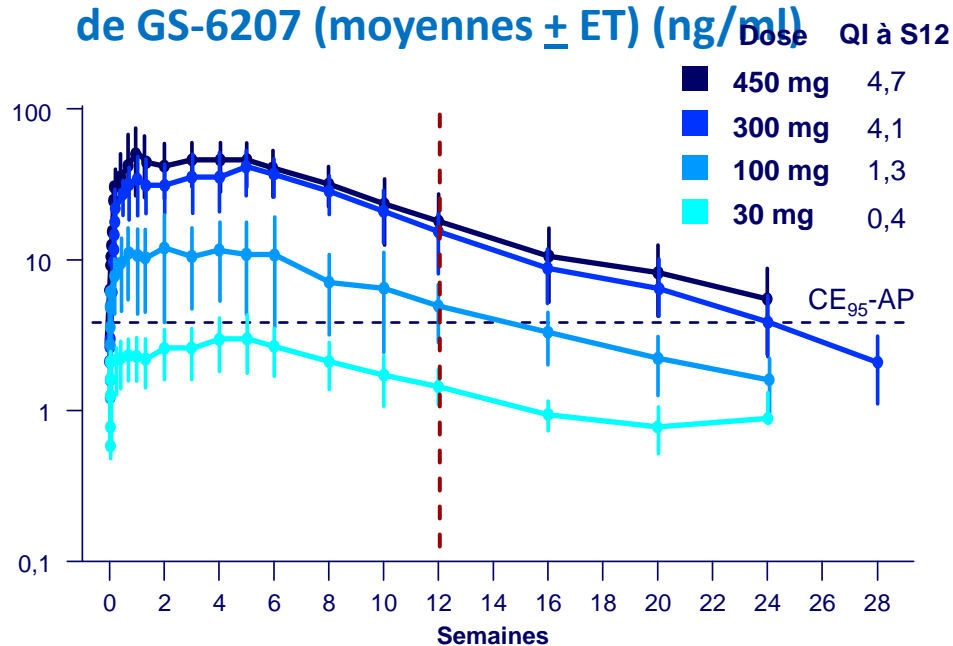


Activité antivirale sur les VIH-1 résistants aux autres ARV

| Cible | Protéase | | Transcriptase inverse | | | | Intégrase | | |
|----------------------|--------------|----------------------|-----------------------|------------|------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| Résistance | IP | | INTI | | INNTI | | INI | | |
| Mutation(s) | I84V L90M | G48V V82A L90M | K65R | M184V | Y188L | K103N Y181C | G140S Q148R | Q148R N155H | M50I R263K |
| | FC / VIH WT | | | | | | | | |
| GS-6207 | 0,3 | 0,4 | 0,6 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,9 | 1,3 | 0,9 |
| ATV (IP contrôle) | 33 | 33 | | | | | | | |
| FTC (INTI contrôle) | | | 13 | > 42 | | | | | |
| EFV (INNTI contrôle) | | | | | > 23 | > 23 | | | |
| EVG (INI contrôle) | | | | | | | > 53 | > 53 | 5,1 |

- **Etude de phase 1** : tolérance et PK de doses croissantes uniques de GS-6207 administré en SC (4 cohortes de 10 volontaires sains : 8 GS-6207 + 2 placebo)
- Doses GS-6207 : 30 mg (0,3 ml) ; 100 mg (1 ml) ; 300 mg (3 injections d'1 ml) ; 450 mg (3 injections de 1,5 ml)
- **Tolérance**
 - Données à ce jour encore aveuglées
 - GS-6207/PCB généralement bien tolérés
 - Tous les EI étaient légers à modérés
 - Pas de relation apparente attribuable aux cohortes de doses
 - EI le plus fréquent : transitoire, réaction au site d'injection (érythème) de grade 1
 - Aucun décès ni EIG
 - Aucun grade 3 ni 4 biologique avec retentissement clinique

PK plasmatique des différentes doses uniques de GS-6207 (moyennes \pm ET) (ng/ml)



Avec doses de GS-6207 \geq 100 mg : concentrations plasmatiques à S12 $>$ $CE_{95-AP} = 3,87$ ng/ml

Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques selon les doses uniques croissantes de GS-6207

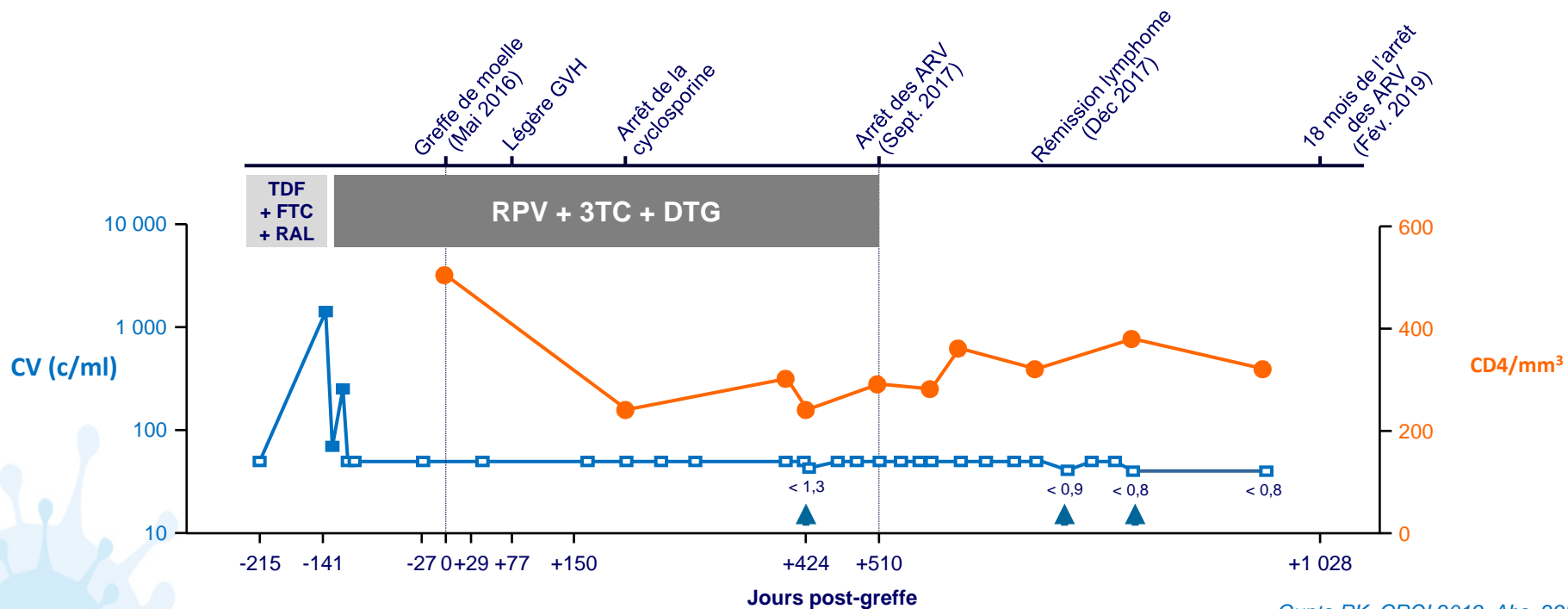
| | 30 mg (n = 8) | 100 mg (n = 8) | 300 mg (n = 8) | 450 mg (n = 8) |
|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| ASC _{inf} (h.ng/ml) | 7 740 (8,3) | 27 600 (41,7) | 86 300 (18,5) | 111 000 (25,7) |
| C _{max} (ng/ml) | 3,2 (39,8) | 14,7 (58,4) | 47,9 (27,7) | 58,4 (22,9) |
| T _{1/2} (jours) | 35,5 (31,5 - 40,2) | 30,2 (23,6 - 48,2) | 43,1 (26,5 - 46,5) | 39,9 (32,8 - 46,8) |

• Conclusions

- GS-6207 est le 1^{er} d'une nouvelle classe thérapeutique « les inhibiteurs de capsid du VIH » présentant une activité de l'ordre du picomolaire
- Bonne tolérance en dose unique chez des sujets sains
- Exposition PK plasmatique maintenue à 24 semaines après une injection SC unique à toutes les doses et > CE₉₅ pendant 12 semaines pour les doses les plus élevées : antirétroviral à longue durée d'action
- Les études de Phase 1 chez les PVVIH sont en cours afin de déterminer les doses et les fréquences d'administration

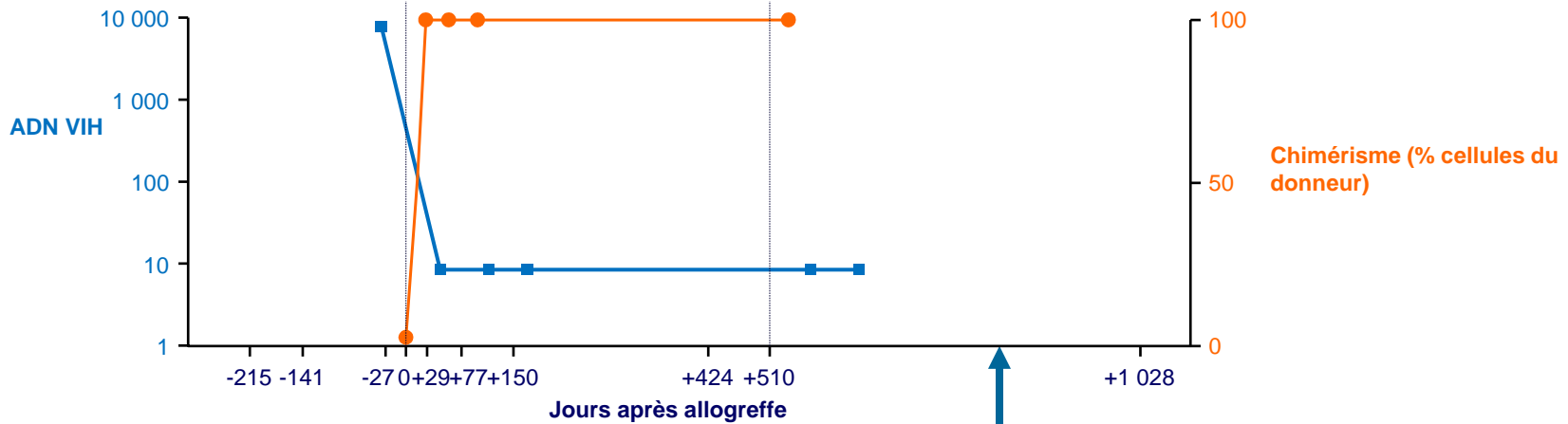
2^{ème} cas de rémission prolongée du VIH après une greffe de moelle d'un donneur homozygote CCR5 delta 32 (1)

- Homme avec un diagnostic d'infection VIH en 2003
- 2013 : Lymphome de Hodgkin ; début des ARV (TDF/FTC/EFV) → CV < 50 c/ml
- Switch pour TDF/FTC + RAL pour chimiothérapie ABVD ; échecs de plusieurs lignes de chimiothérapie
- Greffe de moelle osseuse allogénique en mai 2016 avec un donneur homozygote pour la mutation delta 32 CCR5



2^{ème} cas de rémission prolongée du VIH après une greffe de moelle d'un donneur homozygote CCR5 delta 32 (2)

ADN VIH (c/10⁶ PBMC)



Chimiothérapie
LACE
αCD52
MTX
Cyclosporine A

UIPM < 0,286

UIPM < 0,309

UIPM < 0,063

qPCR < 0,65 LTR c/10⁶ cellules CD4
 qPCR < 0,69 Gag c/10⁶ cellules CD4
 ddPCR LTR : 7/8 négatives et 1 positif faible

qPCR : PCR en temps réel quantitative
 ddPCR LTR : droplet PCR
 UIPM : unités infectieuses par million de cellules CD4

Analyses immunologiques

- Perte des Ac anti-VIH
- Perte de la réponse cellulaire T spécifique anti-VIH

2^{ème} cas de rémission prolongée du VIH après une greffe de moelle d'un donneur homozygote CCR5 delta 32 (3)

Patient de Londres

- Homozygote CCR5 delta 32
- Infection avec un virus R5
- Lymphome de Hodgkin
- 1 allogreffe de moelle osseuse
- Pas d'irradiation
- Chimiothérapie de conditionnement allégée
- Déplétion des cellules avec les Ac anti-CD52
- Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) modérée

→ Rémission prolongée
avec durée de suivi de 18 mois

Patient de Berlin (Timothy Brown)

- Hétérozygote CCR5 delta 32
- Infection avec un virus R5
- Leucémie myéloïde aiguë
- 2 allogreffes de moelle osseuse
- Irradiation totale
- Chimiothérapie de conditionnement lourde
- Déplétion des cellules avec les globulines anti-thymocytes
- Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) modérée

→ Rémission prolongée
avec durée de suivi de 10 ans

• Conclusions

- Le patient de Berlin n'est peut être pas un cas unique
- L'expression du corécepteur CCR5 semble être un point crucial dans les stratégies d'éradication du VIH