



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.

L'équipe de rédaction

François Raffi
CHU Nantes



Jacques Reynes
CHU Montpellier



Charlotte Charpentier
CHU Bichat



Gilles Peytavin
CHU Bichat



Jade Ghosn
CHU Bichat



Mentions légales

*Ce diaporama a été réalisé sous la seule responsabilité
des rédacteurs-auteurs et reflète le plus fidèlement possible
le contenu des présentations de la CROI 2023
(19 au 22 février 2023 – Seattle – Etats-Unis)*



Déclaration publique de liens d'intérêts

- **Charlotte CHARPENTIER :**

GILEAD, JANSSEN, MSD, PFIZER, THERAtechnologies et ViiV HEALTHCARE

- **Jade GHOSN :**

GILEAD, JANSSEN, MSD, THERAtechnologies et ViiV HEALTHCARE

- **Gilles PEYTAVIN :**

GILEAD, MSD, PFIZER, TAKEDA, THERAtechnologies et ViiV HEALTHCARE

- **François RAFFI :**

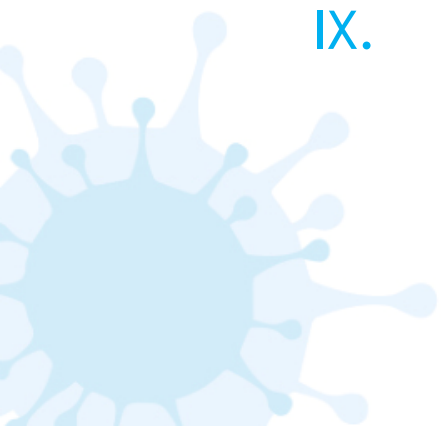
CORREVIO, GILEAD, JANSSEN, MERCK, MSD, PFIZER, ROCHE, THERAtechnologies et ViiV HEALTHCARE

- **Jacques REYNES :**

GILEAD, JANSSEN, MODERNA, MSD, PFIZER, THERAtechnologies et ViiV HEALTHCARE

Sommaire

I.	Résistance	6 à 23
II.	Réservoir	24 à 32
III.	bNAbs	33 à 47
IV.	Traitements antirétroviraux	48 à 95
V.	Mère - Enfant	96 à 111
VI.	Co-morbidités - Co-infections	112 à 134
VII.	Prévention VIH	135 à 169
VIII.	Prévention IST	170 à 202
IX.	COVID-19	203 à 221



I. Résistance

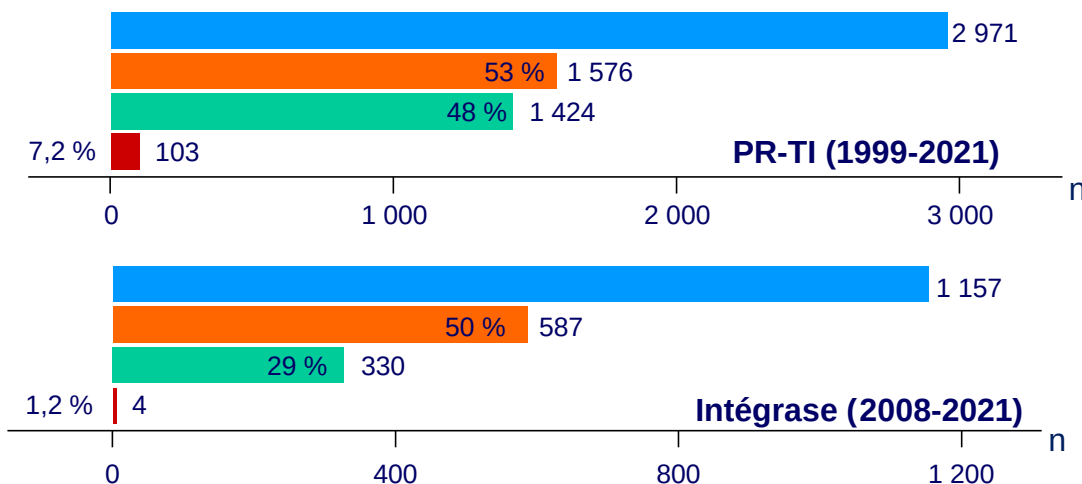


Analyse de la résistance dans les CV faibles (1)

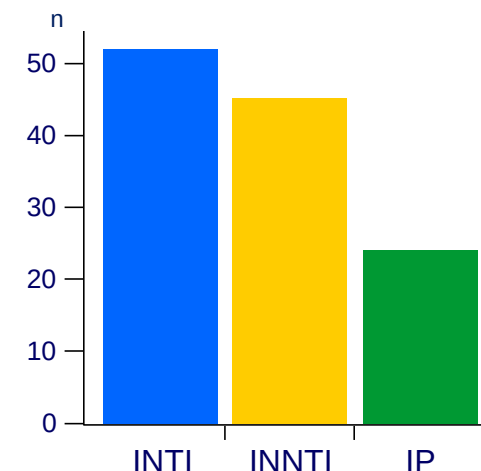
- **Objectif** : analyse de la prévalence et des facteurs associés à l'émergence des mutations de résistance chez les patients avec une CV faible (entre 50 et 250 c/ml)
- **Méthode**
 - Etude rétrospective entre 1999 et 2022 en Colombie Britannique (n = 44 006)
 - Interprétation des génotypes de résistance avec l'algorithme de Stanford
- **Résultats**
 - 2 971 (6,8 %) génotypes avec CV faible demandés
 - Amplification de la TI et de la protéase obtenue pour 1 576 (53 %)
 - Un précédent génotype était disponible pour 1 424 patients, génotype réalisé en médiane 13,7 mois (IQR = 3,6-49,3) avant le génotype sur CV faible
 - Nouvelle mutation détectée dans 7,2 % des génotypes avec CV faible demandés
 - Proportion de nouvelle mutation détectée plus élevée dans le groupe des génotypes avec CV comprise entre 250 et 999 c/ml (10,5 % ; p = 0,0035)

Analyse de la résistance dans les CV faibles (2)

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



Echantillons avec détection de nouvelles mutations



Facteurs prédictifs de nouvelles mutations en cas de CV faible

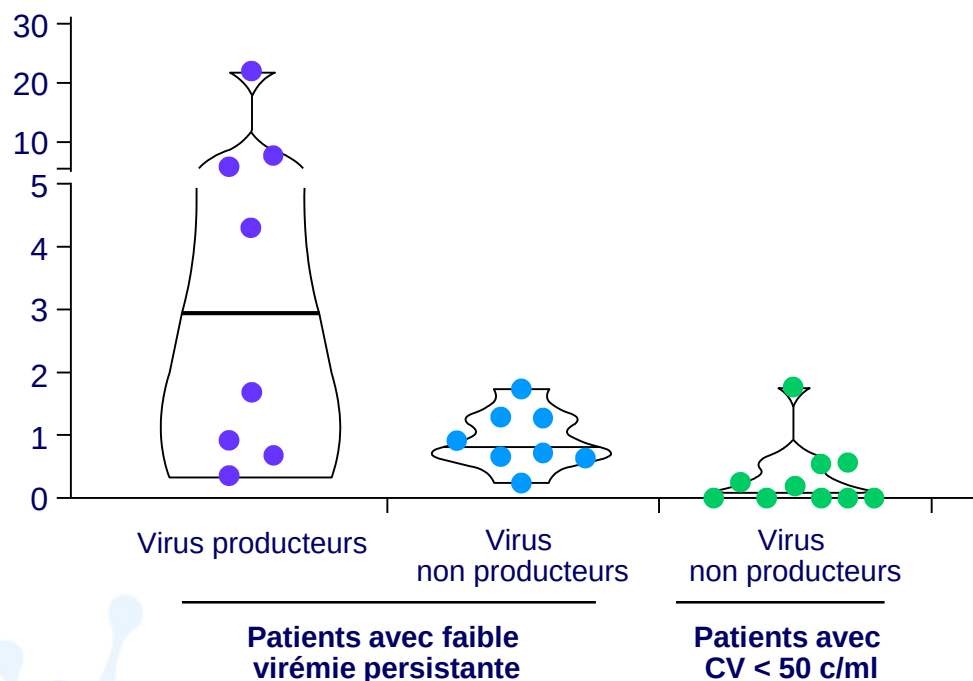
		Odds ratio (IC 95 %)	p	OR ajusté (IC 95 %)	p
Age (par 10 ans)		0,86 (0,72 - 1,03)	0,099	0,74 (0,60 - 0,90)	0,002
Intervalle entre les génotypes (par mois)		1,01 (1,00 - 1,01)	< 0,001	1,01 (1,01 - 1,02)	< 0,001
3 ^{ème} agent du traitement ARV à la date du génotype	INI	Référence		Référence	
	INNTI	4,4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

Caractérisation des virus détectés dans les CV faibles persistantes (1)

- **Objectif** : décrire les propriétés des provirus issus des PBMC et des virus plasmatiques chez des patients avec des CV faibles persistantes
- **Patients et méthodes**
 - PVVIH avec ≥ 3 CV comprises entre 40 et 1 000 c/ml sur une période de 24 mois recevant au moins 2 ARV actifs
 - Concentrations plasmatiques adéquates et absence de mutation au génotype de résistance
 - Séquençage du génome proviral complet
 - Séquençage de la région *pol-env* du génome ARN plasmatique
 - Détermination des sites d'intégration du génome viral dans le génome humain
 - Analyse du transcriptome des cellules T CD4+
 - Détermination de la réactivité cellulaire des T CD8+ anti-VIH et typage HLA
 - Groupe contrôle de 10 patients avec CV < 50 c/ml stable
- **Caractéristiques des patients (n = 8)** : âge médian : 61 ans, durée médiane de TAR : 17 ans, durée médiane de faible virémie : 32 mois

Caractérisation des virus détectés dans les CV faibles persistantes (2)

Nombre de séquences intactes (/10⁶ cellules)

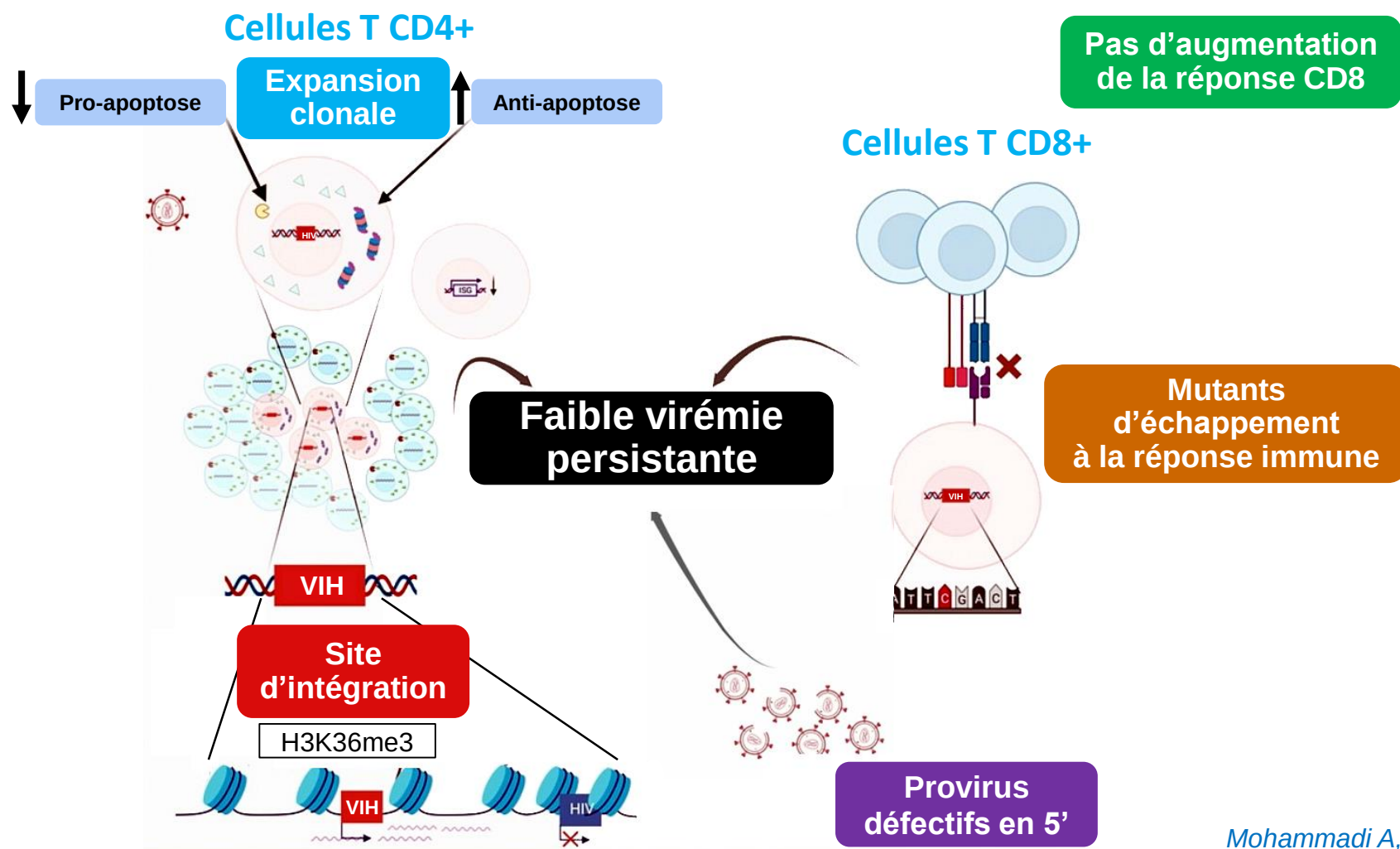


- Virus producteur : virus détecté dans les PBMC et dans le plasma
- Virus non producteur : virus détecté uniquement dans les PBMC, non détecté dans le plasma

- **Analyse transcriptomique** : expression plus importante des gènes anti-apoptose et plus faible des gènes pro-apoptose dans les cellules CD4 des patients avec faible virémie persistante comparée aux cellules CD4 des patients avec CV < 50 c/ml stable
- **Analyse des sites d'intégration du génome proviral** les provirus producteurs sont intégrés dans des régions transcriptionnellement plus actives du génome humain que les provirus non producteurs
- **Analyses immunologiques**
 - Pas d'augmentation de la réponse cellulaire T CD8+ spécifique anti-VIH chez les patients avec faible virémie persistante vs ceux avec CV < 50 c/ml stable
 - Nombre de mutations d'échappement immunitaire dans les provirus producteurs plus élevé que dans les provirus non producteurs
- Les provirus producteurs non répliatifs ont des délétions dans le domaine d'encapsidation Psi en 5' du génome viral

Caractérisation des virus détectés dans les CV faibles persistantes (3)

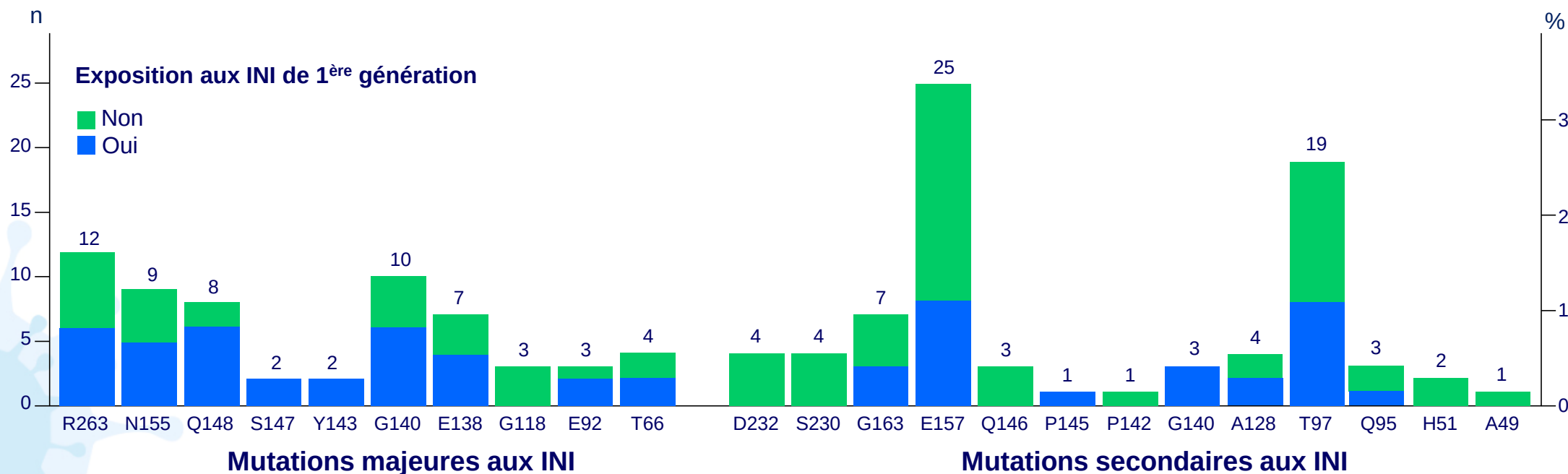
Résumé des propriétés des virus détectés dans les faibles virémies persistantes



Analyse de la résistance à DTG dans plusieurs cohortes (1)

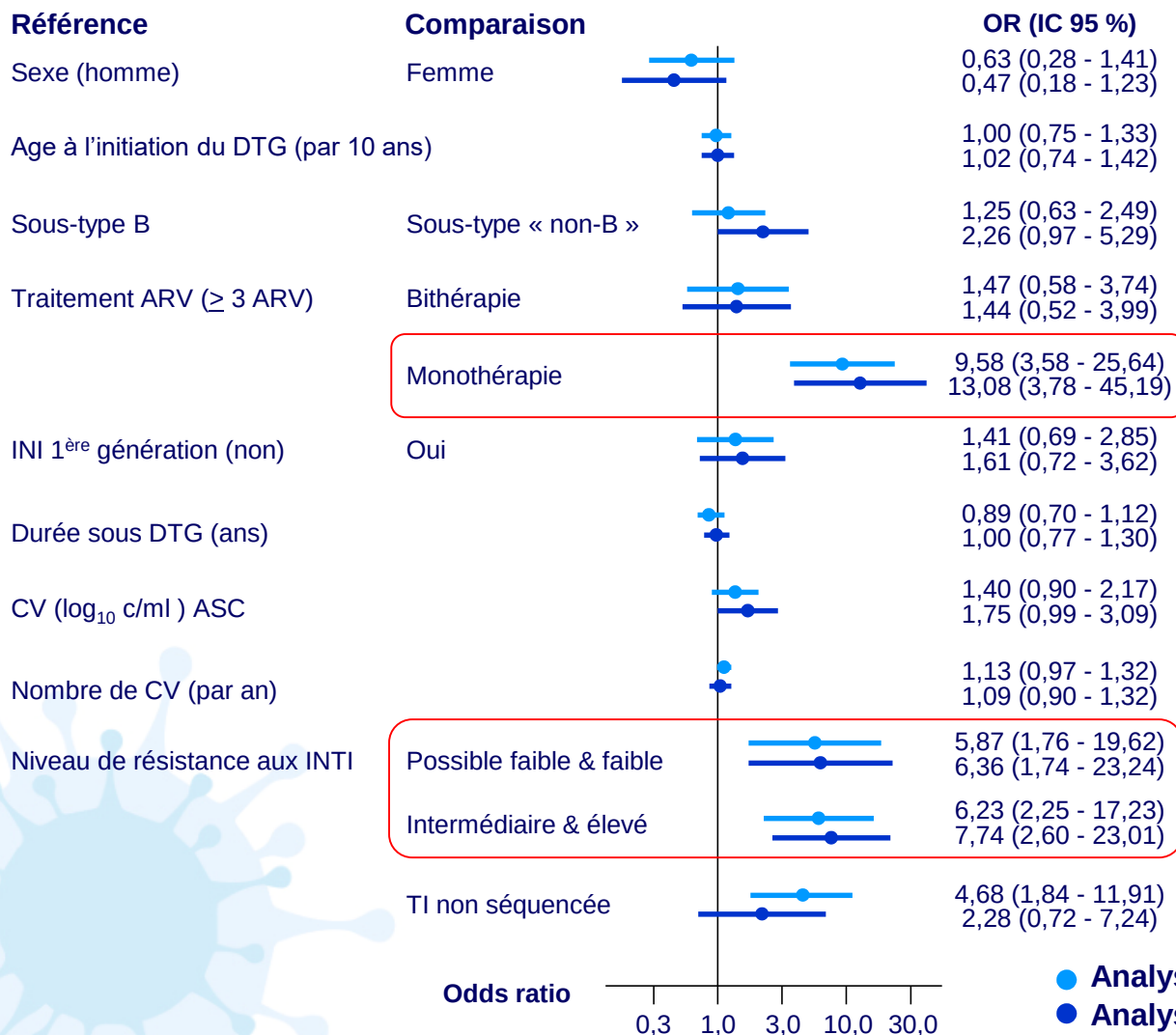
- Analyse de la résistance dans les échecs à un traitement à base de DTG dans 8 cohortes (Canada, Europe et Afrique du Sud)
- Liste de mutations aux INI : algorithme de Stanford
- 742 génotypes au moment de l'échec sous DTG
- Détection d'une mutation de résistance aux INI : 100/742 (13,5 %)

Prévalence de mutations de résistance aux INI



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

Facteurs prédictifs d'émergence de mutation de résistance à DTG

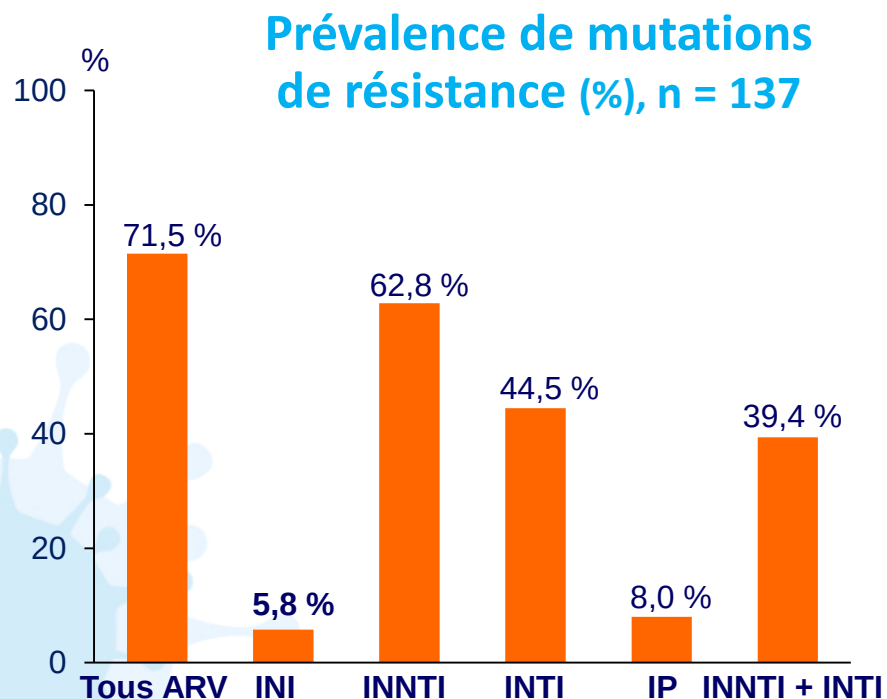


Conclusions

- 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)

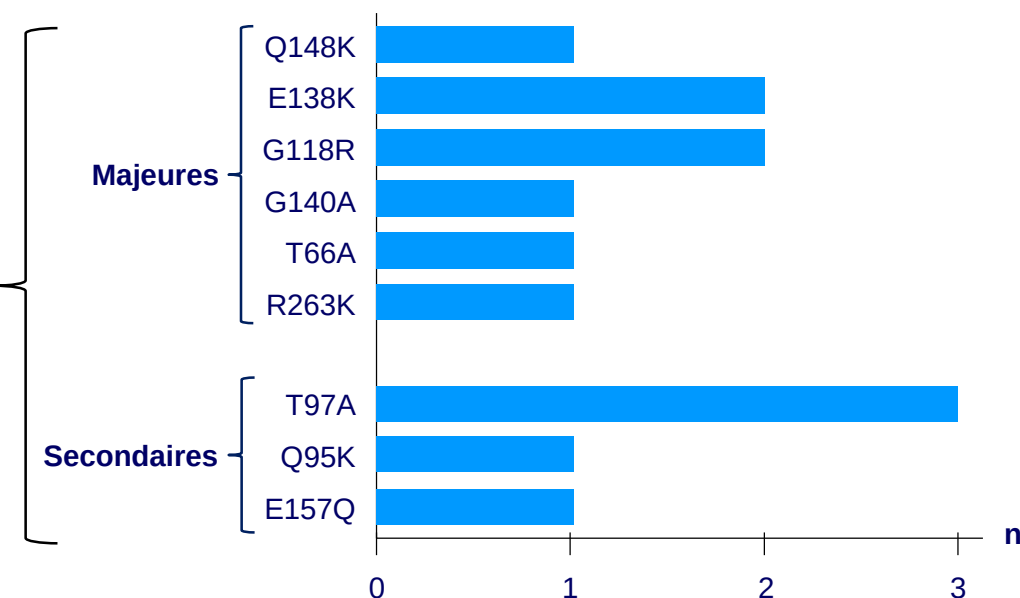
Etude de la résistance acquise en Tanzanie

- Enquête nationale transversale en Tanzanie pour évaluer la prévalence de résistance acquise et les profils de mutations de résistance en cas d'échec virologique (CV > 1 000 c/ml)
- Génotypes de résistance disponibles à l'échec chez 92 enfants et 45 adultes
- 3^{ème} agent du TAR à l'échec chez les adultes : 82 % DTG, 16 % IP/r
- 3^{ème} agent du TAR à l'échec chez les enfants : 49 % DTG, 38 % IP/r, 1 % INNTI, 3 % autres
- Sous-types : C (42 %), A1 (31 %), D (4 %), et recombinant A1/C/D (20 %)



Mutations INI :
8/82 (9,8 %)
des PVVIH
en échec de DTG

Mutations de résistance en échec sous DTG



Analyse de la résistance à S48 après passage au TDF/3TC/DTG (TLD) en Ouganda

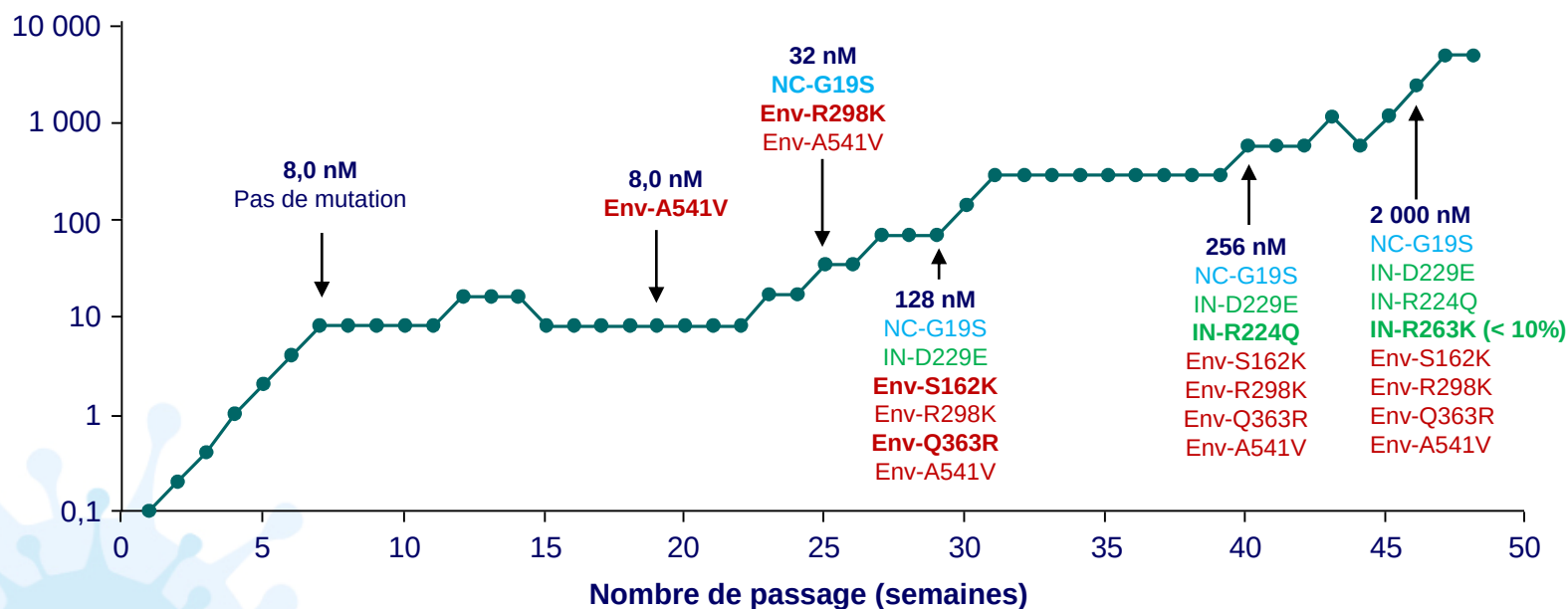
- **Objectif** : estimer la résistance acquise à DTG après switch vers TDF/3TC/DTG (TLD) à partir de 2018 chez les PVVIH en Ouganda
- Etude de cohorte observationnelle
- Inclusion des PVVIH avec une CV < 1 000 c/ml depuis au moins 6 mois
- **Caractéristiques des patients (n = 500)** : âge médian : 47 ans, 41 % de femmes, TAR avant switch vers TLD : 83 % avec INNTI, durée médiane de TAR : 9 ans, 95 % avec CV < 50 c/ml et 1 % avec CV > 500 c/ml
- **Résultats des CV à S48 de TLD**
 - 92 % CV < 50 c/ml
 - 3 % CV entre 50 et 500 c/ml
 - 2 % CV > 500 c/ml
 - 3 % absence de données
- Séquençage de l'ensemble des CV > 500 c/ml à S24 ou S48 après le début de TLD
➔ 14 séquences, aucune mutation de résistance aux INI

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

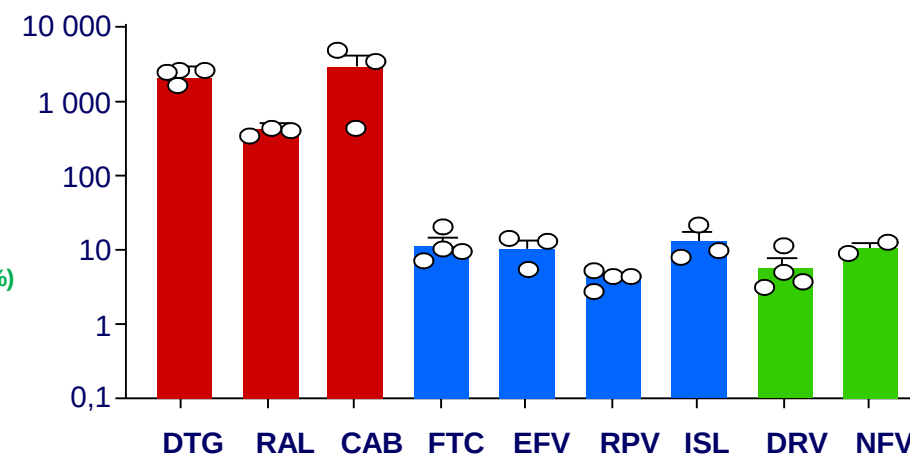
16

- 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)

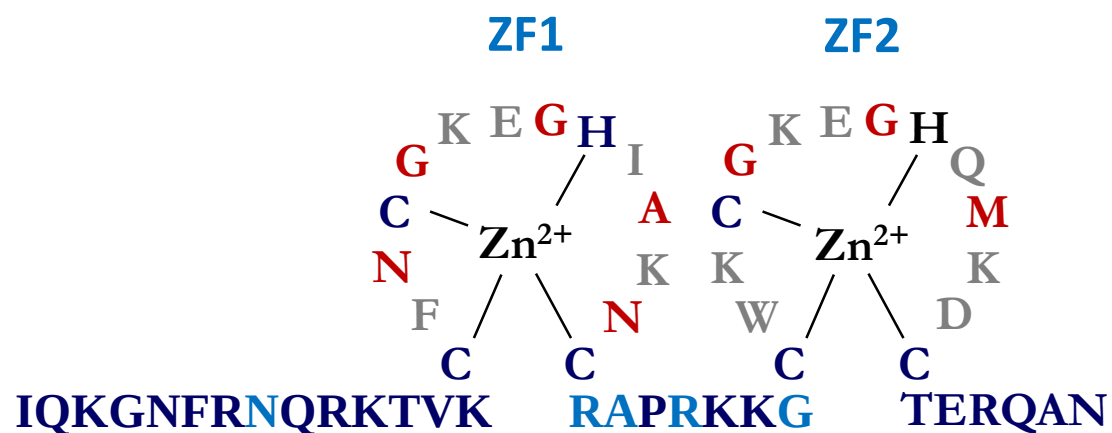


- Le virus mutant *env* a une plus grande efficacité de transmission cellules-cellules mais une infectivité drastiquement réduite

Mutations sélectionnées dans *env* et dans la nucléocapside sous pression de DTG : impact in vitro (2)

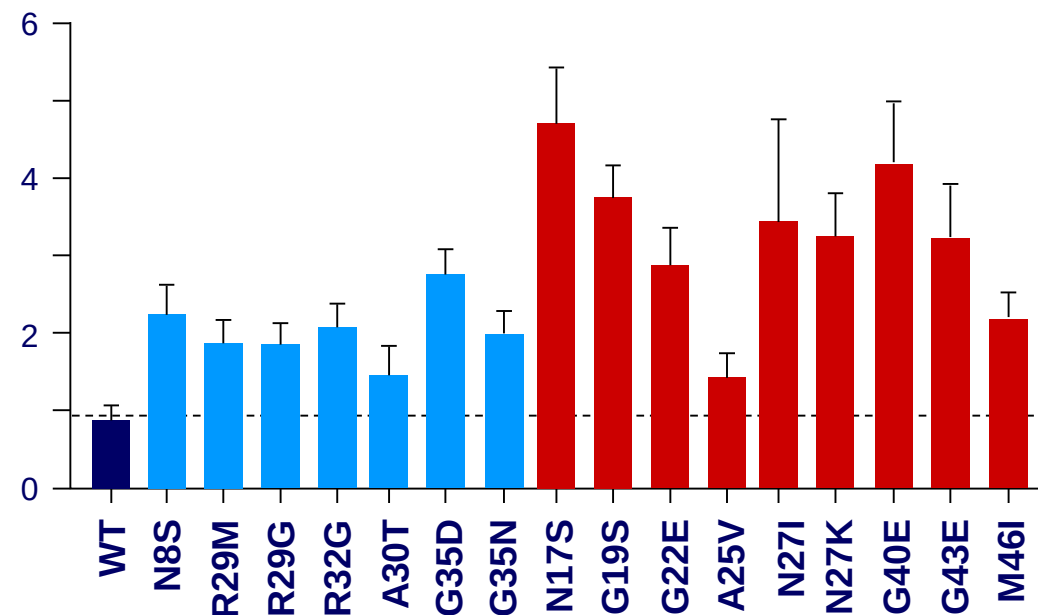
17

Localisation des mutations Gag-Nucléocapsides (NC) sélectionnées sous DTG



Présence de mutations dans les domaines à doigts de Zinc

Sensibilité phénotypique de mutants Gag-NC à DTG (CI₅₀, nM)

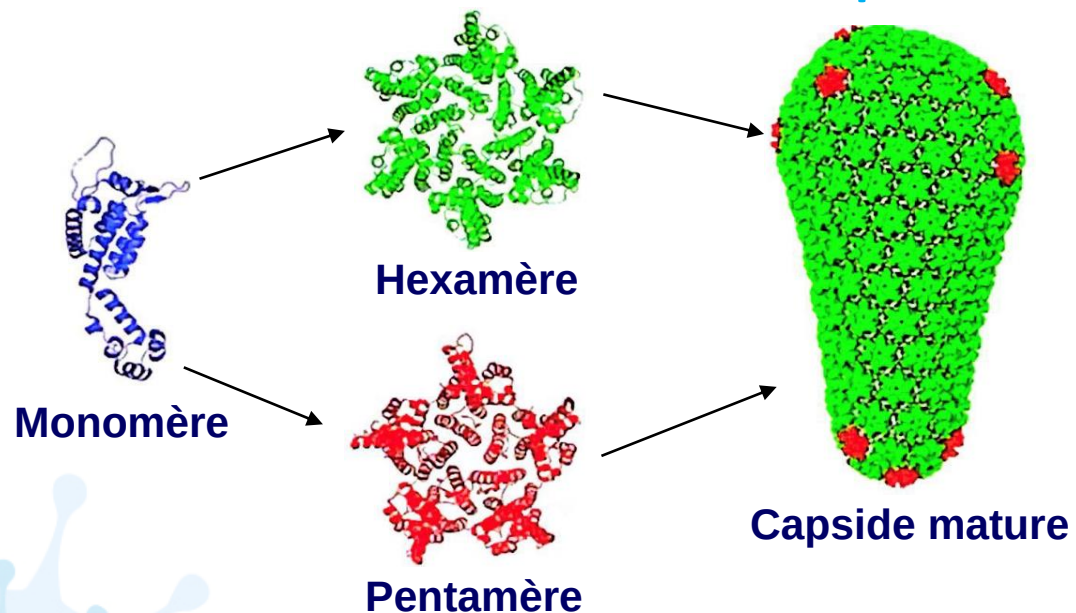


- Conclusion** : émergence in vitro de mutations dans la nucléocapside et dans *env* sous pression de DTG dont la relevance clinique reste à montrer

LEN : inhibition de la formation des pentamères de capside (1)

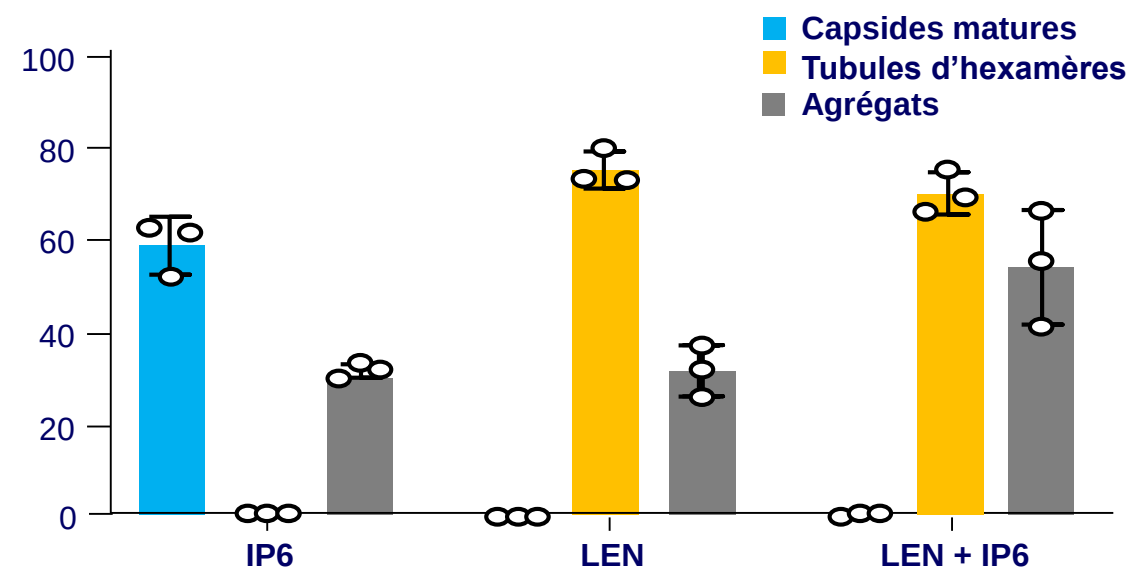
- Objectif** : caractériser le mécanisme d'inhibition de la capside par LEN et l'impact de la présence de la mutation de résistance M66I

Schéma de formation de la capside



- En présence de LEN : inhibition de la formation des pentamères mais pas des hexamères

Nombre de particules de capside (/55 μm^2)



- L'ajout de l'inositol-6 phosphate (IP6) en présence de LEN ne permet pas de restaurer la formation de capsides matures

LEN : inhibition de la formation des pentamères de capside (2)

Nombre de particules de capside (/10 μm^2)

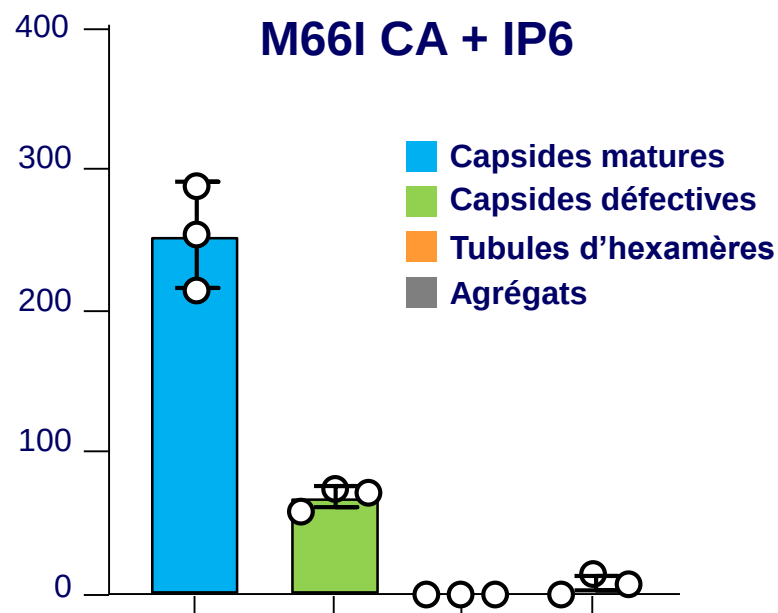
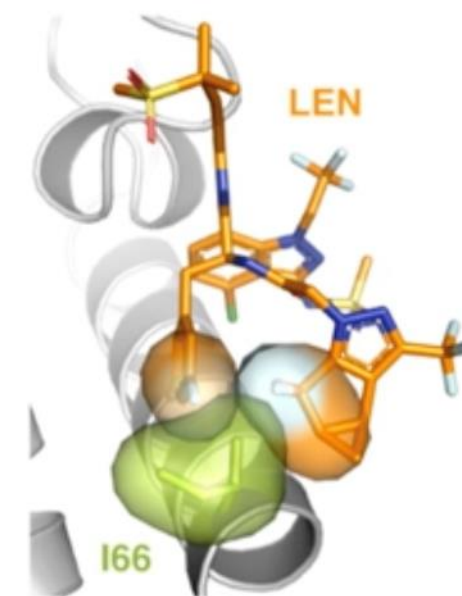
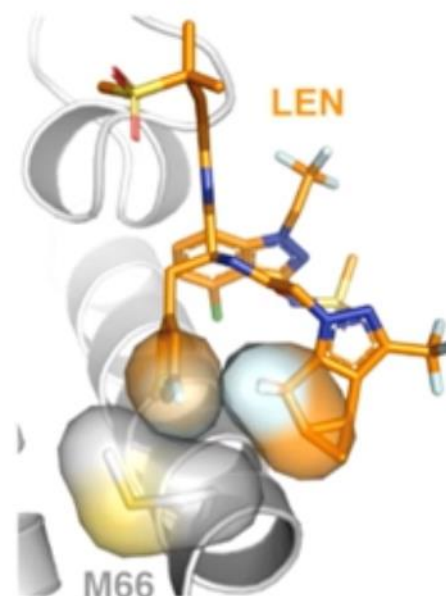


Schéma de l'impact de la mutation M66I sur la liaison LEN-capside

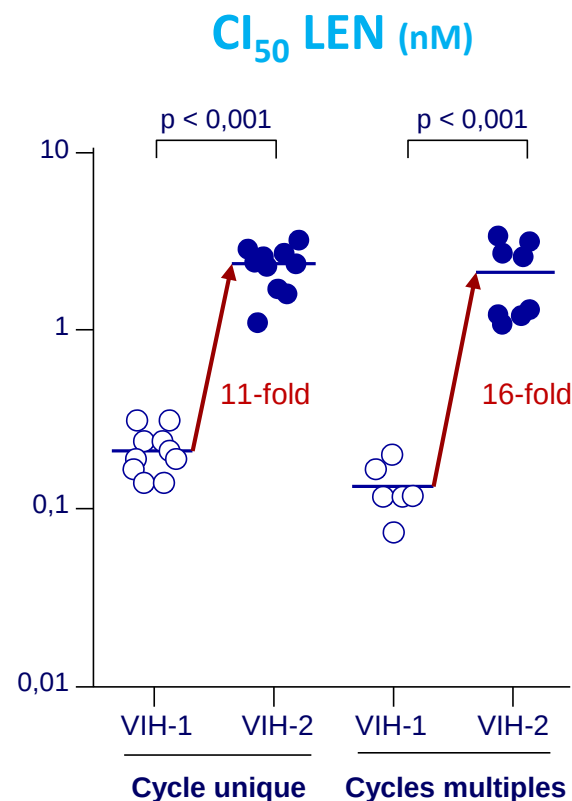
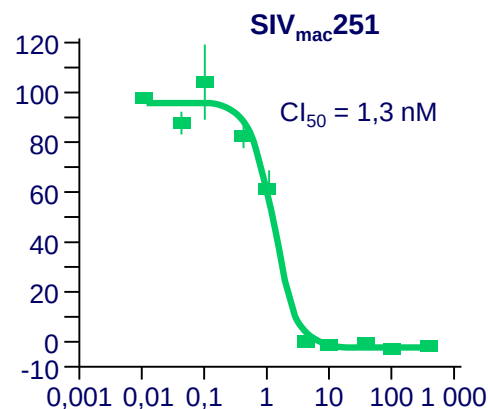
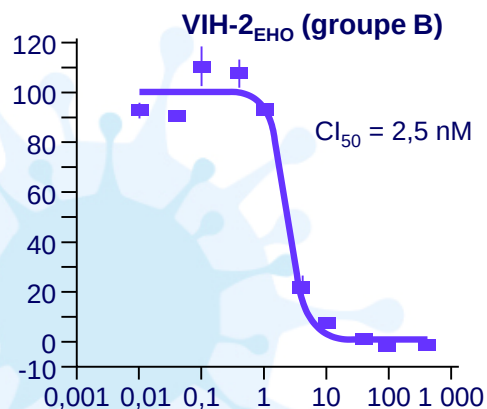
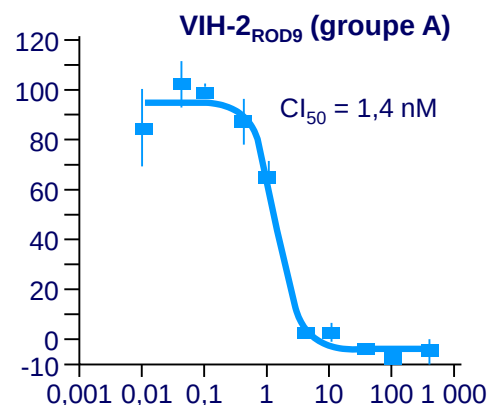
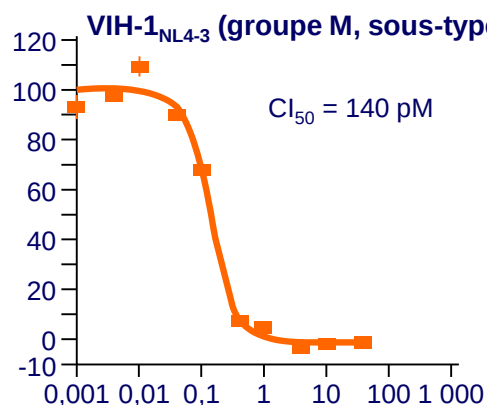


- La mutation de résistance M66I entraîne
 - un encombrement stérique empêchant la liaison de LEN
 - une augmentation de la vitesse d'assemblage de la capside

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)



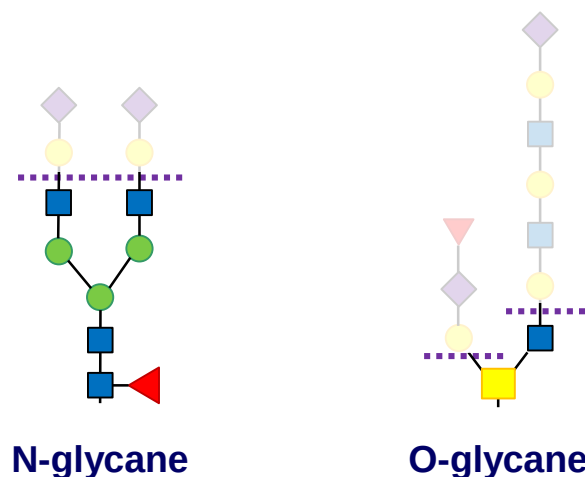
- Pas d'impact de la présence de mutations dans la TI ou IN sur la CI_{50} de LEN
- Efficacité in vitro de LEN sur VIH-2 réduite d'environ 10 à 15 fois par rapport à VIH-1
- Nécessité d'un suivi virologique régulier si un patient VIH-2 reçoit un traitement de sauvetage avec LEN

- **Rationnel et hypothèses**

- Un niveau de glycosylation cellulaire normal altère la réplication des virus X4
- Le gène *SLC35A2* a été identifié, dans des analyses de screening par KO de cellules T CD4+, comme facteur de restriction du VIH spécifique du corécepteur CXCR4
- *SLC35A2* code pour un transporteur de l'UDP-galactose dont l'inactivation entraîne des glycanes tronqués

Description des glycanes en absence de *SLC35A2*

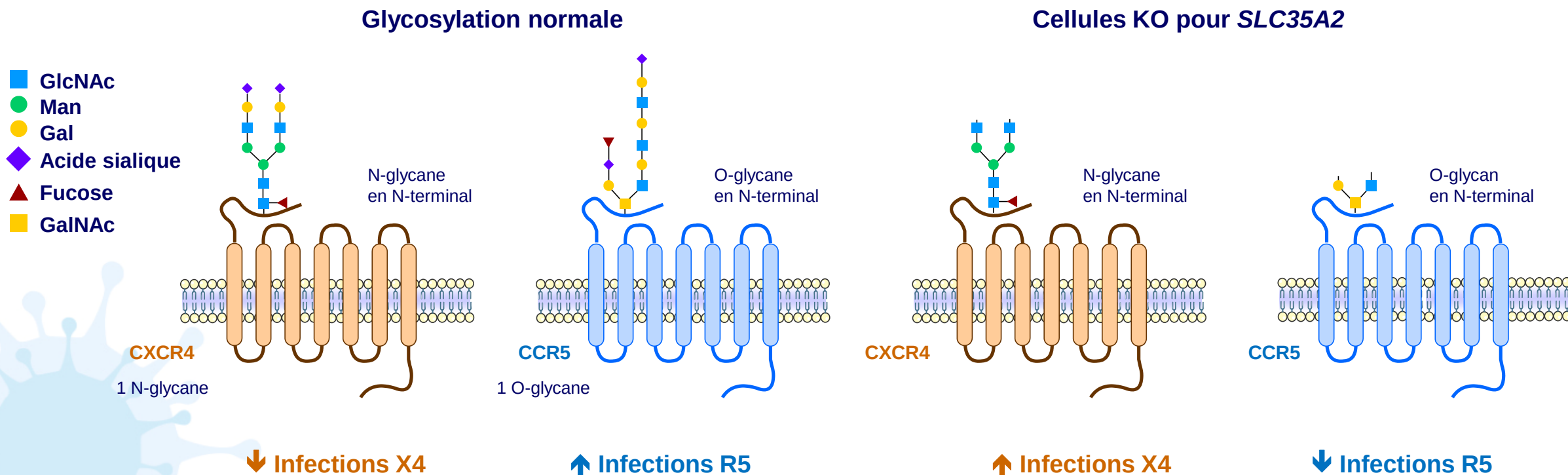
..... Avec *SLC35A2* KO



Impact du niveau de glycosylation différent entre les cellules de tropisme R5 et X4 sur la transmission préférentielle des souches R5 lors de la primo-infection (2)

- Les formes O- et N-glycanes sont tronquées dans des cellules KO pour *SLC35A2*
- L'infection par des virus R5 est favorisée en présence de *SLC35A2*

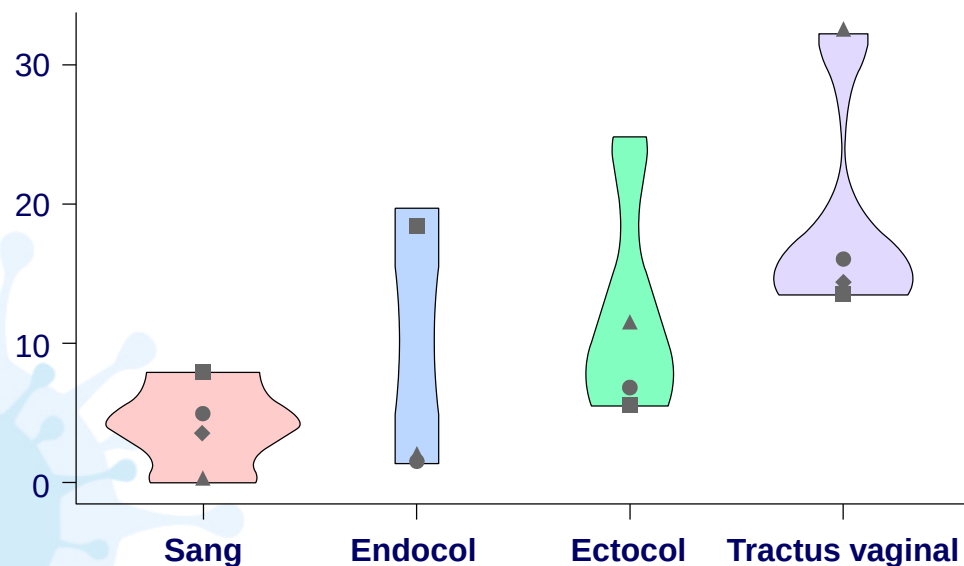
Schéma de la glycosylation des corécepteurs CCR5 et CXCR4 en présence et en absence du gène *SLC35A2*



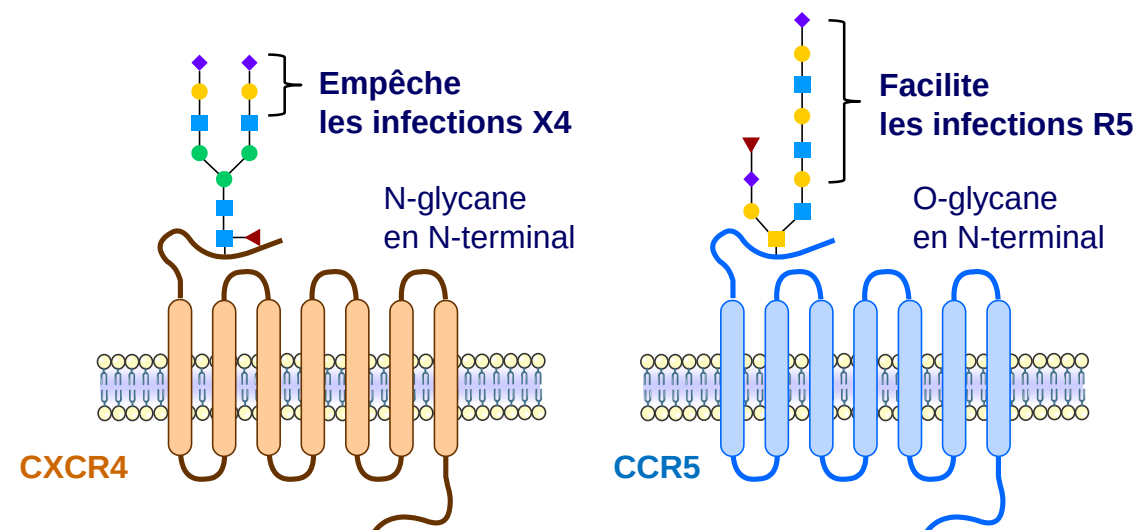
Impact du niveau de glycosylation différent entre les cellules de tropisme R5 et X4 sur la transmission préférentielle des souches R5 lors de la primo-infection (3)

- *SLC35A2* est plus fortement exprimé dans le tractus génital féminin bas que dans le sang
- Niveau plus élevé de glycosylation associé à un niveau plus élevé de *SLC35A2* pouvant contribuer à la sélection des virus R5 au niveau des sites anatomiques de transmission

Expression de *SLC35A2*
dans les cellules T CD4+ (comptes/10⁶)



Synthèse de l'impact du niveau de glycosylation sur le tropisme R5 et X4



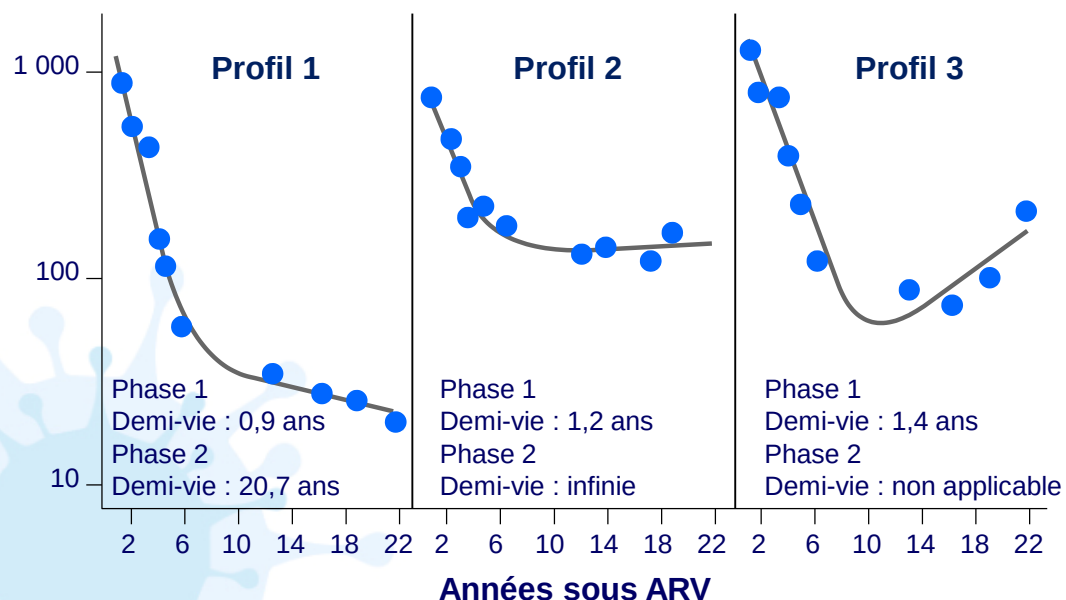
II. Réservoir



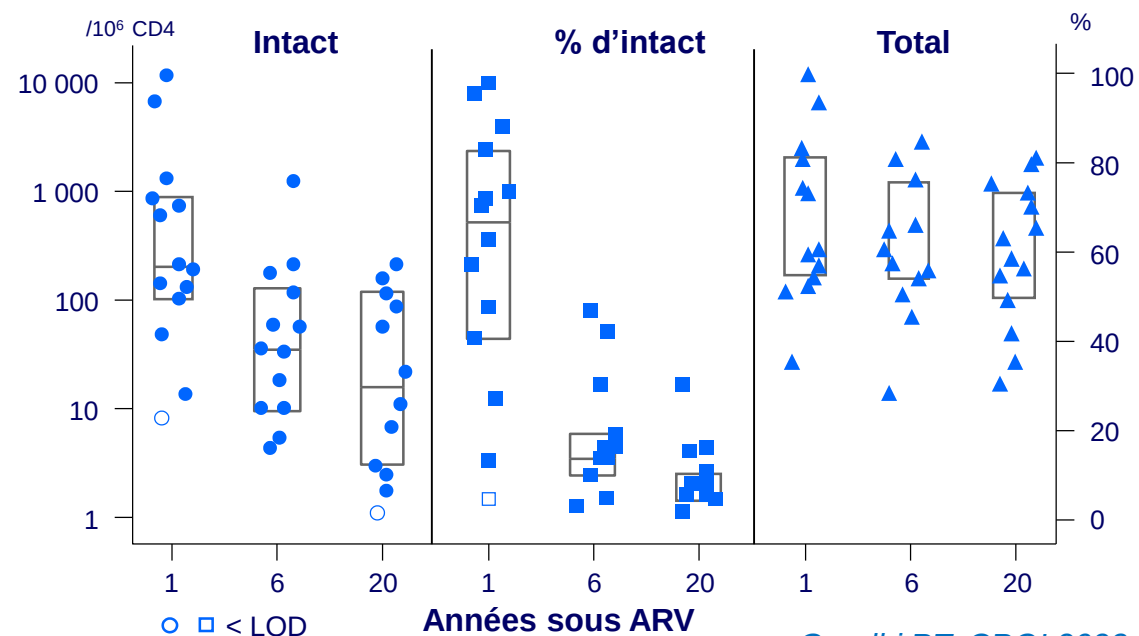
Evaluation de la composition du réservoir sur un suivi de 20 ans de TAR efficace

- **Objectif** : évaluation longitudinale du réservoir par IPDA chez des pts avec CV < 50 c/ml pdt au moins 15 ans
- 14 patients avec une durée médiane de CV < 50 c/ml de 20 ans (8 à 10 échantillons/pt, essai ACTG A5321)
- **Résultats** : 3 profils d'évolution de la quantité de provirus intacts
 - Profil 1 : rapide déclin initial suivi par une seconde phase beaucoup plus lente (n = 5)
 - Profil 2 : rapide déclin initial suivi par une phase de plateau (n = 3)
 - Profil 3 : rapide déclin initial suivi par un rebond tardif (n = 2 ; FC = 2,9 et 6,3)

Quantité de provirus intacts (/10⁶ CD4)



Quantification des provirus intacts (/10⁶ CD4),
% de provirus intacts, quantification des provirus totaux

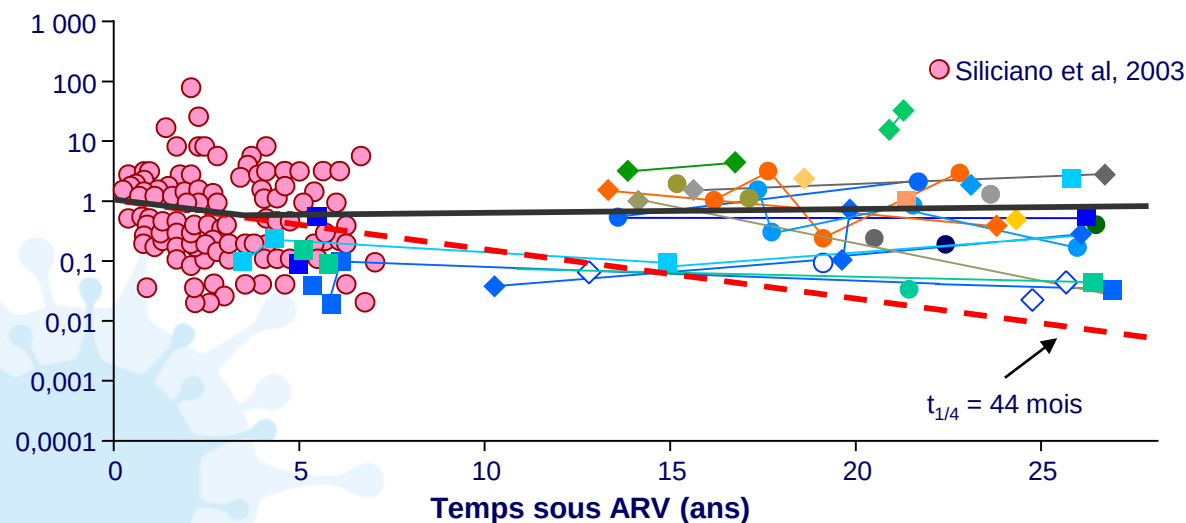


Persistance d'un réservoir avec des virus compétents à la réplication après 20 ans de TAR efficace (1)

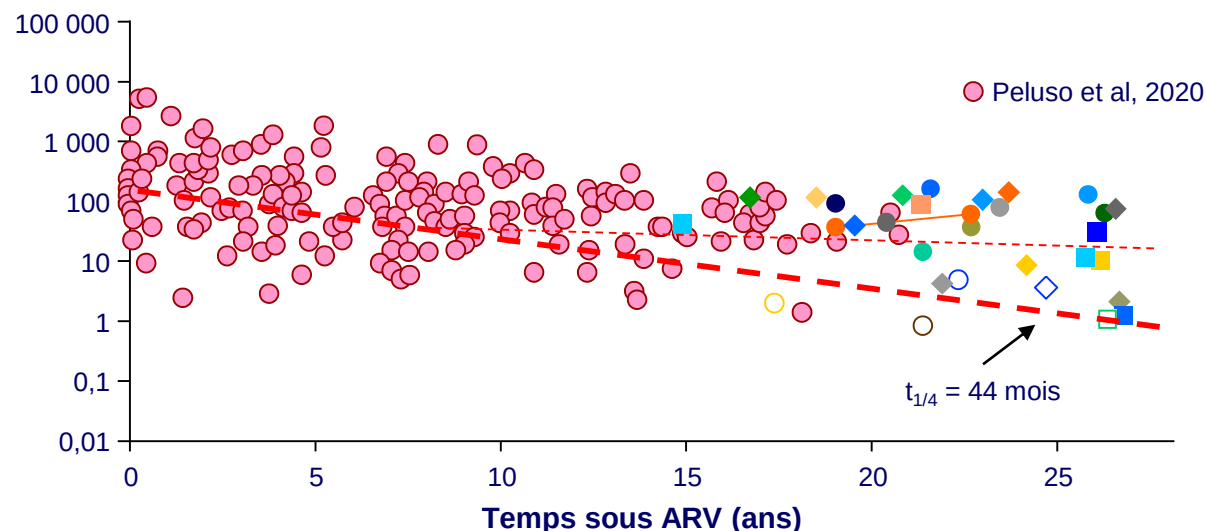
26

- **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)

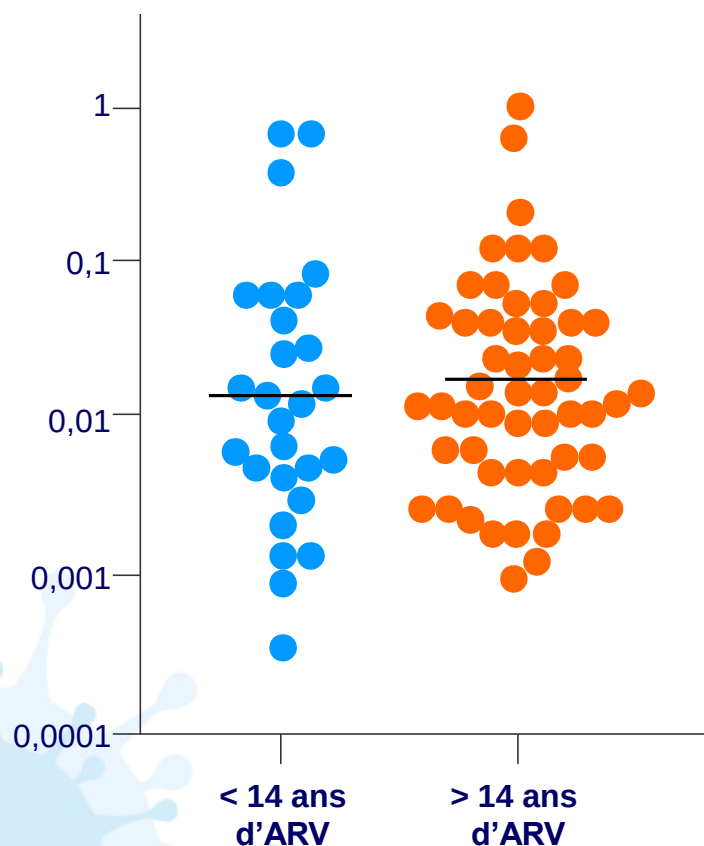


Provirus intacts (IPDA, /10⁶ CD4)



Persistance d'un réservoir avec des virus compétents à la réplication après 20 ans de TAR efficace (2)

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

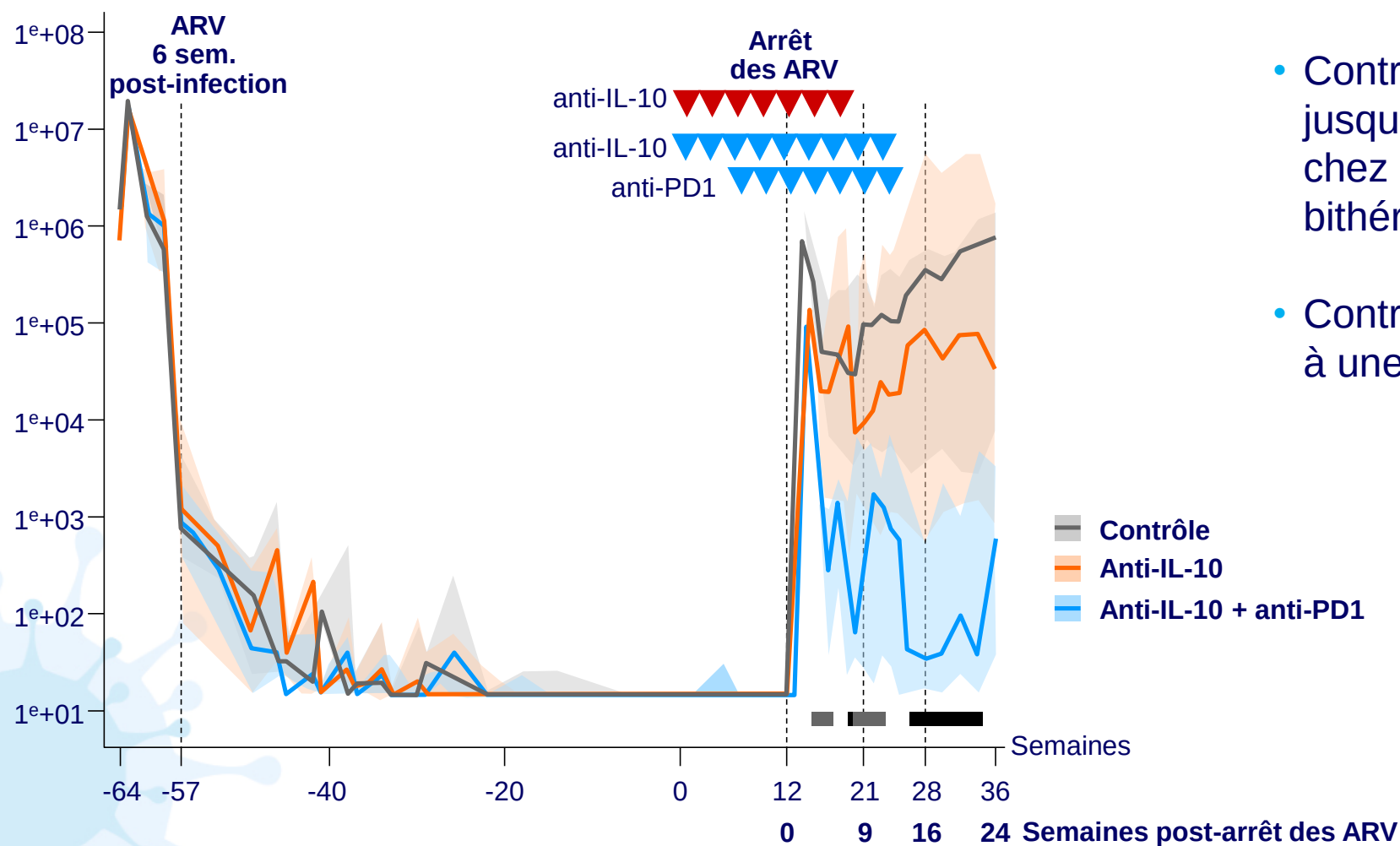
Efficacité d'une bithérapie anti-IL-10 + anti-PD1 à contrôler la virémie 6 mois post-arrêt des ARV chez le singe (1)

- **Effets bénéfiques d'un anti-IL-10 démontrés in vitro**
 - Baisse de la survie des cellules CD4+ infectées
 - Baisse de l'expression de PD-1
 - Favorise la différenciation des sous-populations CD4+ TCM en TEM
 - Réactivation de la réplication virale à partir de cellules latentes
- **Synergie attendue avec anti-PD1** pour favoriser la réactivation de la réplication virale à partir de cellules latentes et la différenciation des cellules T effectrices
- **Objectif** : évaluer l'efficacité d'une bithérapie anti-IL-10 + anti-PD1 à contrôler la CV plasmatique après un arrêt des ARV chez le macaque
- **Méthode**
 - 28 macaques infectés par SIVmac239, début des ARV 42 jours post-infection jusque 14 mois
 - Bras anti-IL-10 (n = 10), 10 mg/kg voie iv toutes les 3 semaines, début S-12 avant arrêt des ARV jusque S14 post-arrêt des ARV
 - Bras anti-IL-10 + anti-PD1 (n = 10) (anti-PD1 : 10 mg/kg de S-8 avant arrêt des ARV jusque S14 post-arrêt des ARV
 - Bras contrôle (n = 8)

Efficacité d'une bithérapie anti-IL-10 + anti-PD1 à contrôler la virémie 6 mois post-arrêt des ARV chez le singe (2)

29

Charge virale (c/ml)



- Contrôle durable de la CV (< 1 000 c/ml) jusqu'à 6 mois post-arrêt des ARV chez 90 % des animaux dans le bras bithérapie anti-IL-10 + anti-PD1
- Contrôle de la CV associée à une réponse immunitaire biphasique

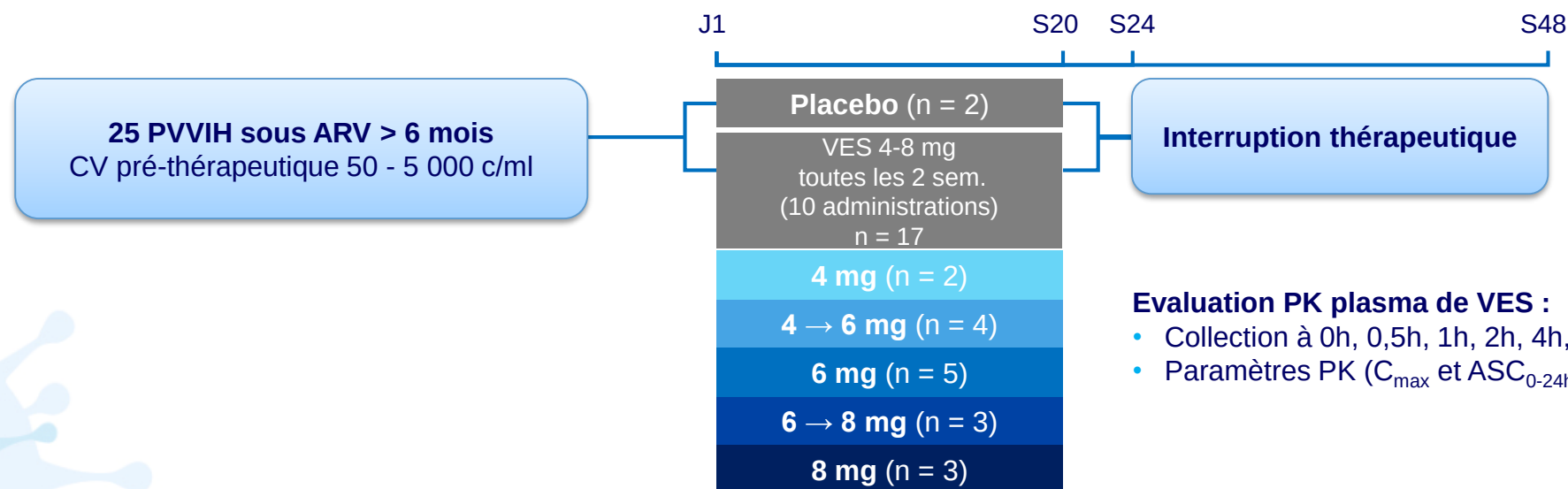
Efficacité d'une bithérapie anti-IL-10 + anti-PD1 à contrôler la virémie 6 mois post-arrêt des ARV chez le singe (3)

- **Phase pré-arrêt des ARV : stimulation de la réponse immune**
 - Taux plasmatiques élevés de marqueurs pro-inflammatoires (IL-1b, IL-18, IP-10, MIP3b et MCP-1)
 - Induction significative des cellules T CD8+ effectrices et prolifératrices dans les ganglions lymphoïdes
 - Baisse de l'expression de la protéine anti-apoptose BCL2 dans les ganglions et les PBMC
- **Phase post-arrêt des ARV : expansion importante des cellules T effectrices anti-SIV contrôlant la CV et devenant des cellules T mémoires anti-SIV à longue demi-vie**
 - Augmentation plus importante des cellules T anti-SIV dans les ganglions lymphoïdes et les PBMC dans le bras bithérapie que dans le bras anti-IL-10 seul
 - Production de cellules T mémoires à longue demi-vie dans les ganglions lymphoïdes avec un phénotype très peu différencié
- **Conclusion**
 - Cet essai chez le singe a montré que l'initiation de la bithérapie anti-IL-10 + anti-PD1 avant l'arrêt des ARV a permis une « préparation » plus efficace de la réponse immunitaire pour contrôler la CV pendant 6 mois après arrêt des ARV chez 9 des 10 singes du bras bithérapie

PKPD de vesatolimod, agoniste de TLR7 (1)

- **Rappels** : vesatolimod (VES) est un agoniste puissant et sélectif du TLR7 (Toll-like receptor-7) développé comme co-traitement de la guérison (cure) du VIH
- **Etude de phase 1b GS-US-382-3961 (NCT03060447)** : randomisée, double aveugle, versus placebo, chez des PVVIH contrôleurs qui avait montré (*SenGupta D et al, CROI 2020, Abs 40*) :
 - Effet modéré sur le rebond virologique après interruption ARV et $\downarrow$ de la CV par rapport à CV pré-ARV
 - Pas d'effet sur ADN VIH total mais $\downarrow$ de l'ADN proviral intact sous VES
- **Objectifs** : étudier la relation PKPD après la 1^{ère} dose de VES et le rebond virologique après interruption des ARV

Schéma de l'étude



PKPD de vesatolimod, agoniste de TLR7 (2)

- **Conclusions**

- VES induit significativement la réponse PD dans les 24h post-1^{ère} dose VES chez les PVVIH contrôleurs
- L'effet biologique médié par VES est associé au rebond virologique
 - ↗ ISG (*interferon-stimulated gene*) et CCL4 dans les 24h post-1^{ère} dose de VES sont associés au retard de rebond virologique
 - Corrélation des marqueurs immunologiques avec PK plasma de VES : ISG15, MX1, OAS1, IFN α , IP-10, IL-1RA, MCP1, CCL4, CCL8, CXCL9 et IL8
 - En revanche, aucune association entre PK plasma de VES et délai du rebond virologique et durée du contrôle VIH pendant l'interruption des ARV ou la taille du réservoir (IPDA, intact proviral DNA assay)
- Associations d'autres marqueurs au contrôle du VIH pendant l'interruption des ARV :
 - Retard du rebond virologique/contrôle VIH : facteur VII, MMP3 et ICAM1
 - Rebond virologique plus rapide /contrôle VIH : BDNF, IL2 et MMP9
 - Association d'une ↗ plus importante de MMP9 à 24h post-1^{ère} dose de VES avec un rebond plus rapide du VIH et une durée plus courte de contrôle pendant l'interruption des ARV

- **Limitations**

- Petit nombre de PVVIH dans cette étude
- Nécessité de cohortes indépendantes plus larges, incluant une absence de contrôle virologique naturel pré-ART de manière à comprendre et valider le rôle de VES sur l'évolution virologique

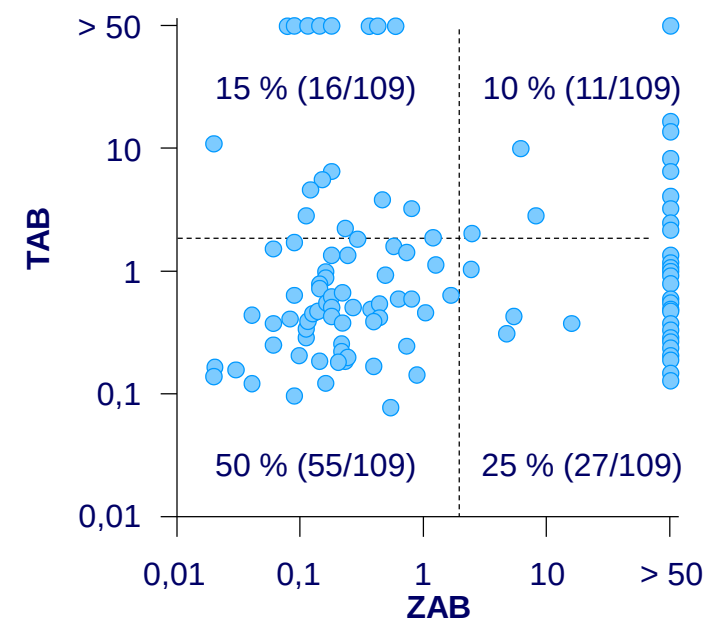
III. bNAbs



Analyse phénotypique de la sensibilité naturelle à 2 bNAbs chez des patients avec CV < 50 c/ml (1)

- **Objectif** : comparaison des tests génotypiques et phénotypiques pour déterminer la sensibilité aux bNAbs 3BNC117-LS (GS-5423, teropavimab, TAB) et 10-1074-LS (GS-2872, zinlirvimab, ZAB) à l'inclusion de l'essai de phase 1b évaluant l'association de LEN à ces 2 bNAbs (*Eron J, CROI 2023 Abs. 193*)
- **Résultats**
 - CI_{90} obtenus pour 109 des 124 patients, taux d'échec du test phénotypique : 12 %
 - Les virus ayant une $CI_{90} < 2 \mu\text{g/ml}$ sont définis comme sensibles au bNAb
 - Sensibilité phénotypique à TAB : 71/109 (75 %)
 - Sensibilité phénotypique à ZAB : 82/109 (85 %)
 - 90 % (98/109) des patients ont un virus sensible à TAB ou à ZAB
 - 50 % (55/109) des patients ont un virus sensible à TAB et à ZAB
 - Séquençage du gène *env* obtenu pour 69 patients
 - Données génotypiques et phénotypiques appariées disponibles pour 60 patients (48 %)

Distribution de la sensibilité phénotypique aux bNAbs (CI_{90} , $\mu\text{g/ml}$)



Analyse phénotypique de la sensibilité naturelle à 2 bNAbs chez des patients avec CV < 50 c/ml (2)

Signatures génotypiques pour prédire la sensibilité au bNAb

TAB

Position dans env	VPP (%)	Position dans env	VPP (%)
Pas de signature	75	Pas de signature	62
I201	78	N332	75
I201/F353	84	N332/D325	80
I108/I201/F535	86	N332/D325/H330	83

ZAB

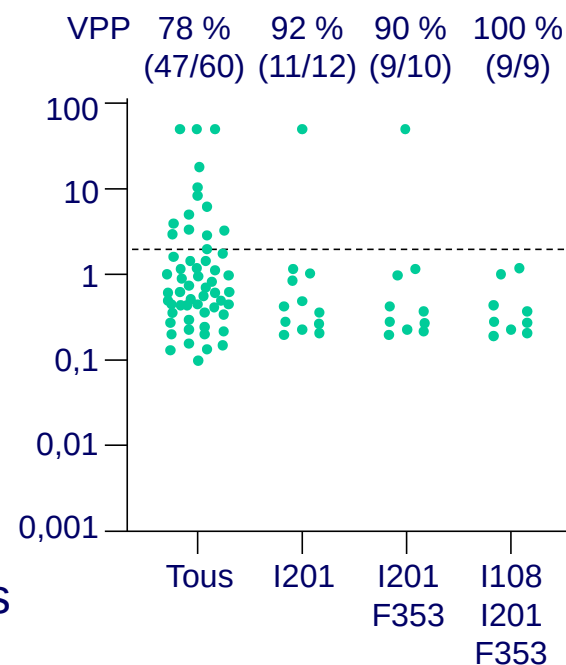
VPP : valeur prédictive positive : probabilité qu'un virus présentant une signature génotypique donnée soit sensible ; analyse basée sur 203 virus de sous-type B pour elipovimab et sur 234 virus de sous-type B pour 3BNC117

Conclusions

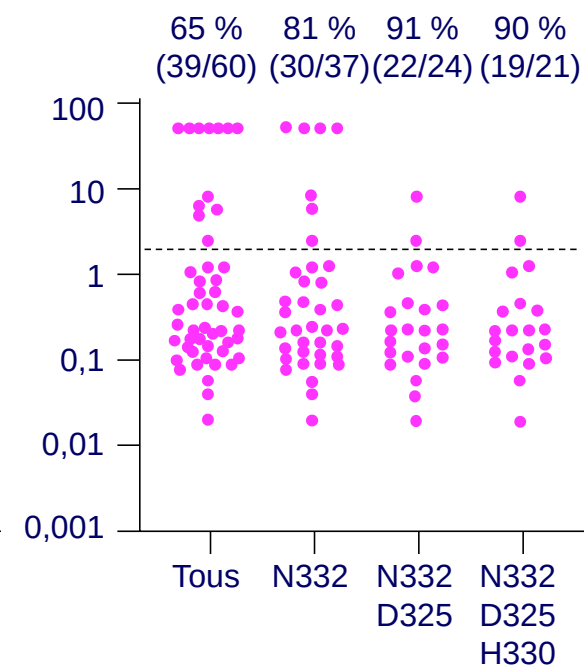
- Sur les 109 participants ayant obtenu des résultats de tests phénotypiques, 50 % ont des virus sensibles à TAB et à ZAB et 90 % à, au moins, un des deux
- Spécificité élevée mais faible sensibilité des signatures génotypiques à prédire la sensibilité phénotypique au bNAb

Prédiction génotypique de la sensibilité phénotypique aux bNAbs

TAB (CI_{90} , $\mu\text{g/ml}$)



ZAB (CI_{90} , $\mu\text{g/ml}$)



- **Rationnel**
 - Agoniste TLR9 (lefitolimod, LEF) : augmente l'immunité cellulaire T cytotoxique spécifique anti-VIH et les fonctions effectrices dépendantes des anticorps
 - bNAbs : 3BNC117 et 10-1074
- **Etude randomisée en double aveugle vs placebo, 4 bras**
 - LEF : 120 mg sc qs pendant 8 semaines, initié 2 semaines avant l'arrêt des ARV
 - 3BNC117 (30 mg/kg) et 10-1074 (20 mg/kg) iv 1 jour avant arrêt des ARV et 3 semaines après arrêt des ARV
 - LEF + 3BNC117 + 10-1074
 - Placebo
- **Critère principal** : délai de rebond virologique ($> 1\ 000$ c/ml pendant 4 sem ou 2 CV $> 100\ 000$ c/ml)
- **Critères d'inclusion** : 18-65 ans, ARV > 18 mois avec $CD4 > 500/mm^3$ et CV < 50 c/ml depuis au moins 15 mois (1 blip < 500 c/ml autorisé)

Caractéristiques des patients

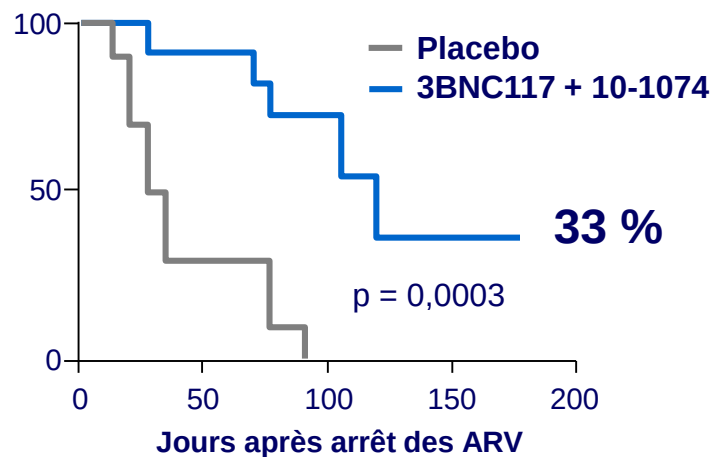
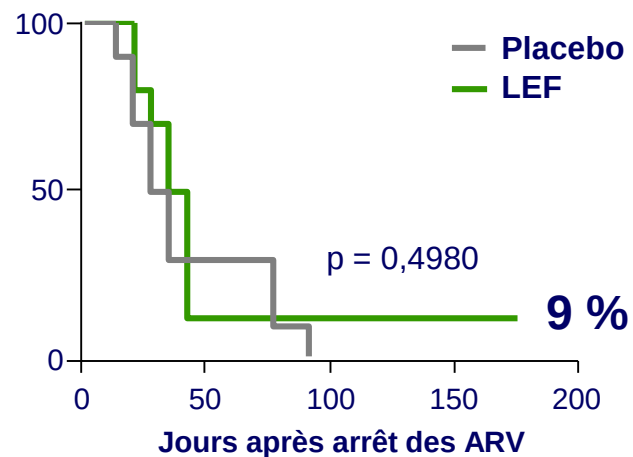
	Placebo (n = 11)	Lefitolimod (n = 11)	3BNC117 + 10-1074 (n = 12)	Lefitolimod + 3BNC117 + 10-1074 (n = 12)
Age, ans, médiane (IQR)	54 (45 - 60)	44 (38 - 53)	51 (41 - 54)	58 (31 - 53)
Durée de TAR, ans, médiane (IQR)	11 (7 - 13)	12 (8 - 13)	10 (5 - 15)	8 (3 - 15)
CD4, /mm ³ , médiane (IQR)	743 (708 - 820)	665 (620 - 837)	1 027 (815 - 1 230)	832 (745 - 1 310)

- **Tolérance** : effets indésirables (EI) uniquement légers à modérés sauf 2 cas d'EI sévères rapportés dont 1 relié au 3BNC117 dans le bras 2 bNAbs (réactions liées à la perfusion)

Essai TITAN : évaluation de l'association de 2 bNAbs et d'un agoniste de TLR9 sur le contrôle virologique en absence d'ARV (3)

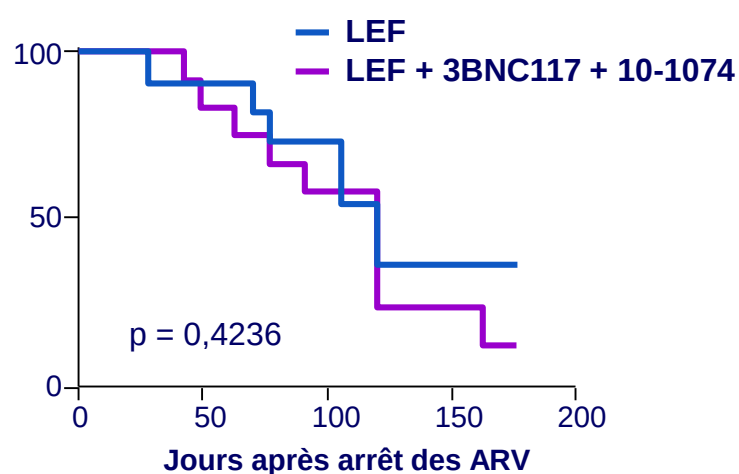
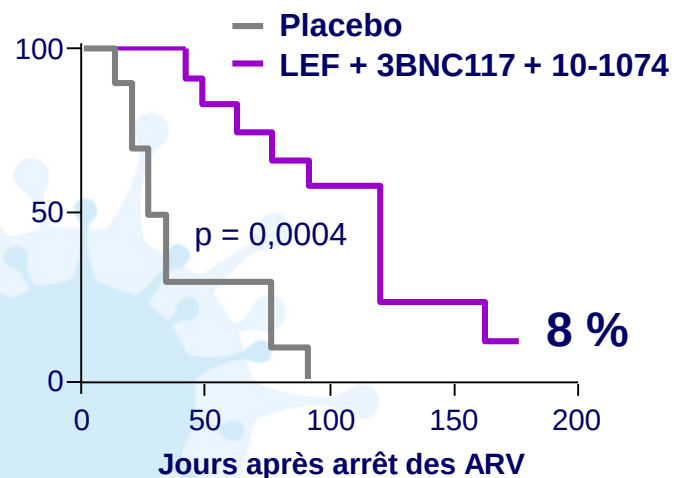
38

Délai de rebond virologique (% CV < 50 c/ml après arrêt des ARV)



Résultats

- Pas de bénéfice supplémentaire d'ajouter l'agoniste de TLR9
- 33 % des patients traités par les 2 bNAbs, 3BNC117 + 10-1074, vs 0 % dans le groupe placebo, ont maintenu CV < 50 c/ml jusque S24 après arrêt des ARV



Etude Tatelo : traitement avec 2 bNAbs chez les enfants au Botswana (1)

39

- **Objectif** : évaluer l'impact d'une bithérapie de bNAbs sur le contrôle viral après arrêt des ARV chez les enfants ayant reçu un traitement ARV précoce

- **Critères d'inclusion**

- Enfants inclus dans l'étude « Traitement Précoce » au Botswana avec initiation du TAR dans les 7^{ers} jours de vie
- TAR continu > 96 semaines et CV < 40 c/ml pendant au moins 24 semaines

- **Critères de reprise des ARV**

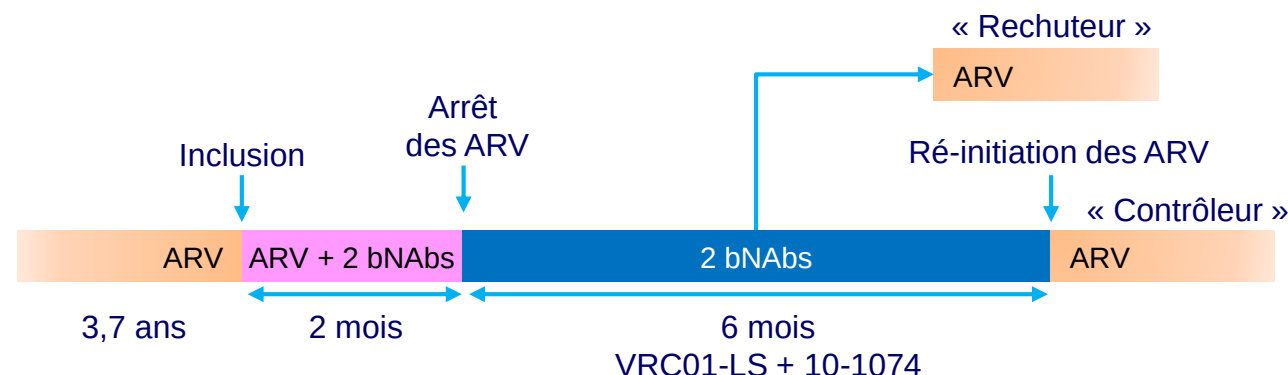
- CV < 400 c/ml après 24 semaines
- Tout rebond virologique $\geq$ 400 c/ml

- **Patients et méthode**

- Enfants recevant un TAR depuis en médiane 3,7 ans
- Quantification de l'ADN proviral par PCR digitale
- Identification des provirus intacts et défectifs par séquençage du génome proviral

- **Résultats** : 25 enfants inclus, 11 (44 %) ont maintenu une CV < 400 c/ml jusqu'à S24 (« contrôleurs ») et 14 (56 %) ont eu un rebond virologique (« rechuteurs »)

Schéma de l'étude

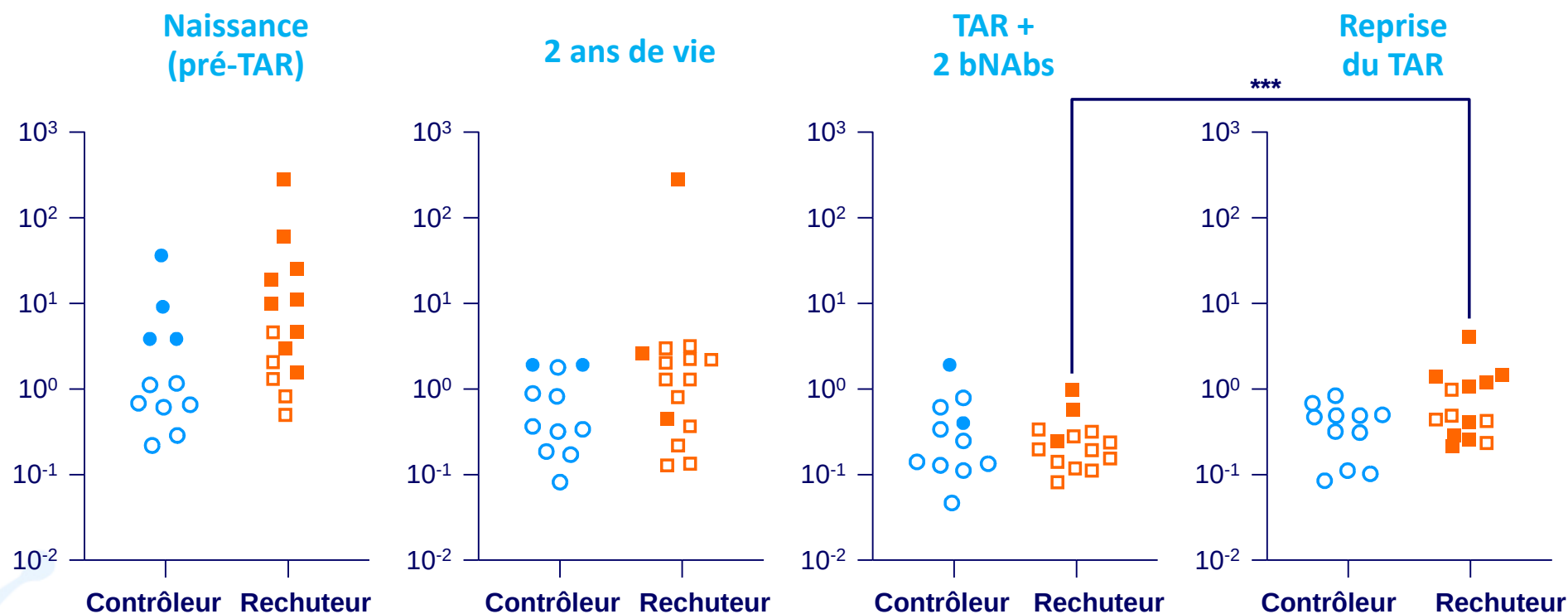


Etude Tatelo : traitement avec 2 bNAbs chez les enfants au Botswana (2)

40

Nombre de provirus intacts (/10⁶ PBMC)

● « Contrôleurs » ■ « Rechuteur » □/○ < Limite de détection

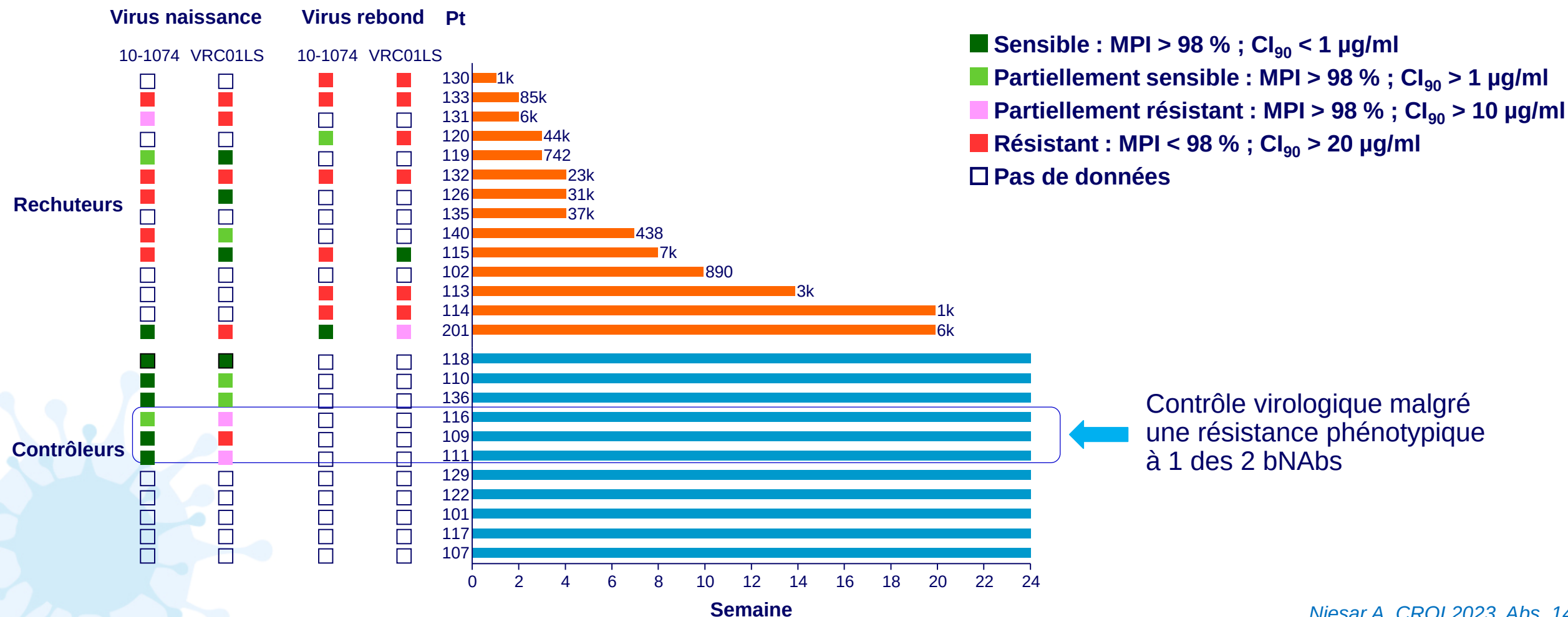


- Limitation dans l'interprétation de l'efficacité de la cure de bNAbs : taille du réservoir très faible (< LOD) pour la majorité des enfants avant l'introduction des 2 bNAbs en raison de l'initiation très précoce du TAR après la naissance

Etude Tatelo : traitement avec 2 bNAbs chez les enfants au Botswana (3)

41

Description de la sensibilité phénotypique aux 2 bNAbs et délai de rebond virologique



- **Conclusions**

- Un réservoir viral de taille plus faible à la naissance est associé à une probabilité plus élevée de maintenir une CV contrôlée après une perfusion de 2 bNAbs et l'arrêt des ARV
- Pas de possibilité de décrire l'évolution de la taille et de la composition du réservoir sous bNAbs car déjà très faible chez la majorité de ces enfants traités précocement
- Quelques discordances entre sensibilité phénotypique du virus aux bNAbs à l'inclusion et maintien du contrôle virologique post-arrêt des ARV
- Poursuite de l'étude avec le suivi des enfants

Description de la réponse Ac neutralisante chez des macaques ayant reçu une monothérapie de bNAb (1)

- **Objectifs**

- Evaluer si l'infection avec un virus SHIV de sous-type D pourrait servir de modèle aux études d'immunothérapie avec des bNAbs chez le macaque avant de passer à l'homme
- Caractériser les mécanismes d'échappement viral aux bNAbs
- Décrire le pouvoir neutralisant des Ac du macaque avant et après l'injection de bNAb

- **Méthode**

- Infection de Rhésus macaques par SHIV sous-type D (virus modérément sensible à différents bNAbs), tropisme R5
- Traitement ARV de la semaine 4 à la semaine 10 post-infection
- Groupe bNAb : VRC07523-LS (30 mg/kg) + TAR (DTG + 3TC + TDF) (n = 9), perfusion iv du bNAb administrée au moment de l'arrêt des ARV
- Groupe contrôle : DTG + 3TC + TDF (n = 9)

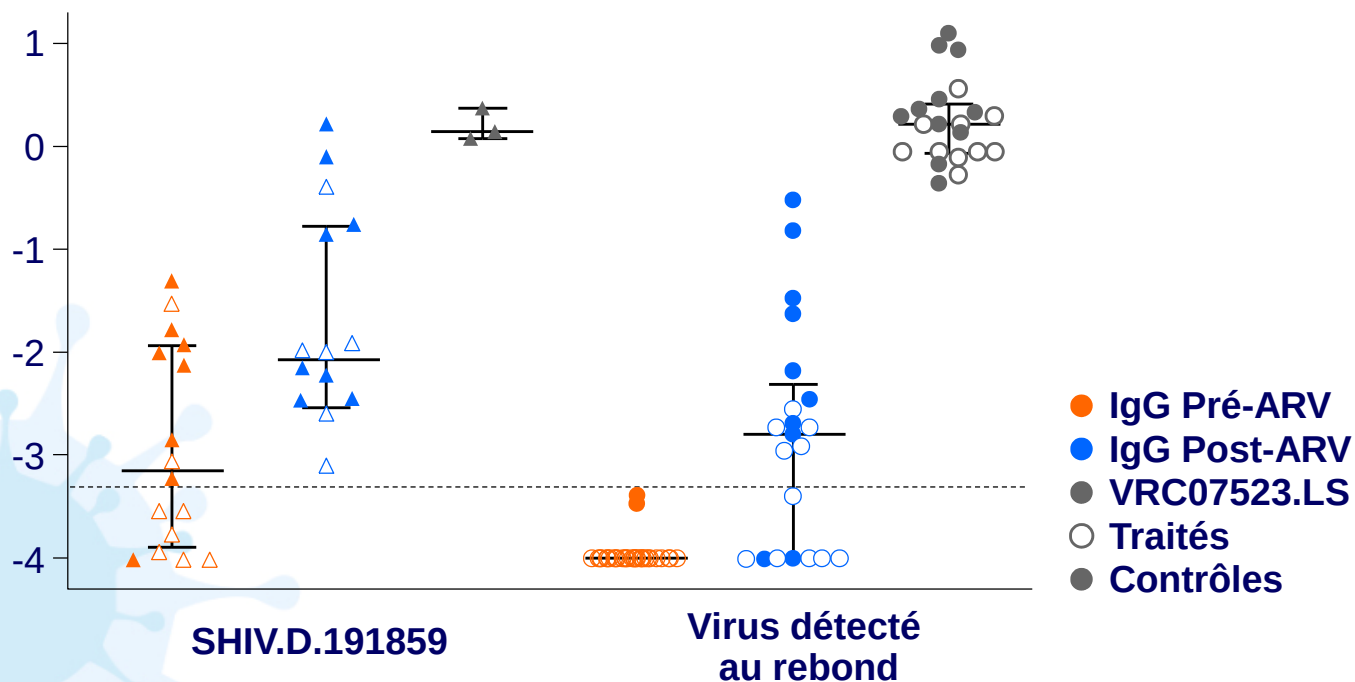
- **Résultats**

- Rebond virologique chez tous les animaux des 2 groupes
- Délai médian du rebond virologique : 41 j dans le groupe bNAb vs 28 j dans le groupe contrôle (p = 0,016)

Description de la réponse Ac neutralisante chez des macaques ayant reçu une monothérapie de bNAb (2)

- A M4 post-infection, 10/18 singes (55 %) ont développé des Ac capables de neutraliser le virus SHIV.D
- Réponse Ac conservée pendant le TAR et augmentée au moment du rebond virologique
- Les Ac présents à M4 post-infection (pré-ARV) ne sont pas capables de neutraliser les virus présents au rebond virologique
- Au rebond, augmentation modérée de la résistance à VRC07523-LS ($p = 0,03$)

Activité neutralisante (inv. CI_{50} , ml/ μ g)



Conclusions

- Validation d'un modèle macaque pour étudier la cinétique virale et l'effet d'une monothérapie de bNAb qui mime les essais cliniques
- Environ 50 % des Rhésus macaques développent des Ac neutralisants contre le virus SHIV.D
- Les virus du rebond sont résistants à ces Ac suggérant une pression de sélection humorale suite au bNAb

PK et tolérance d'un nouveau bNAb N6LS avec rHuPH20 administré en sc (1)

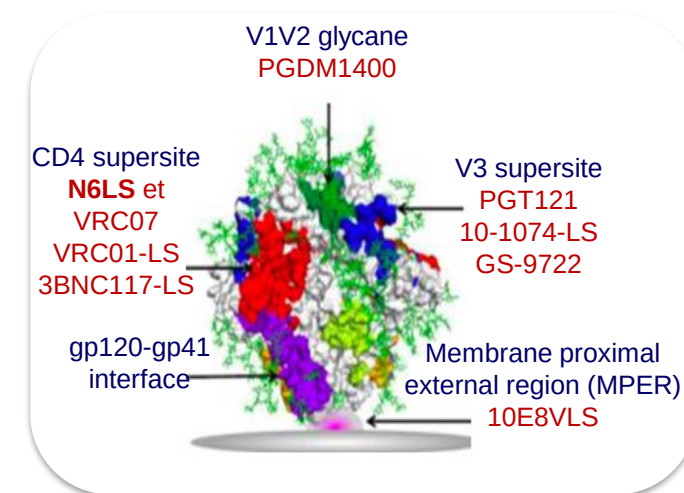
• Rappels

- **N6** est un Ac humanisé largement neutralisant (bNAb) originaire d'un patient VIH+ depuis 21 ans, jamais traité par ARV
- **LS** correspond à la mutation M428L/N434S introduite sur l'extrémité C-terminale de la chaîne lourde (région constante) pour allonger la demi-vie
- **N6LS** est un bNAb de la classe de VRC01 ciblant le « CD4 binding site » au niveau de la glycoprotéine d'enveloppe d'HIV-1
- **N6LS** est plus efficace que VRC01, neutralisant plus de 98 % des souches virales sur un panel de 181 pseudovirus
- **N6LS** à des doses de 5, 20 ou 40 mg/kg en iv et 5 mg/kg en sc a montré une bonne tolérance chez 22 sujets avec une $T_{1/2}$ sérique de 40 jours

• Objectifs

- Etude de phase 1 (NCT03538626) visant à étudier PK et tolérance de N6LS par voies iv et sc chez des adultes sains (18 - 50 ans)
- Evaluation chez 10 sujets supplémentaires d'administrations sc avec une hyaluronidase PH20 humaine recombinante (2000 U/ml de rHuPH20), ayant pour rôle une dégradation de l'acide hyaluronique du tissu local injecté permettant une délivrance plus rapide, une dose plus élevée (5 à 20 mg/kg) et un volume plus important par voie sc

Localisation des sites des bNAbs sur la gp120



Leone P, HIV Glasgow 2022, Abs. 034

PK et tolérance d'un nouveau bNAb N6LS avec rHuPH20 administré en sc (2)

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					

Résultats de tolérance



Participant 1:
Immédiatement post-injection

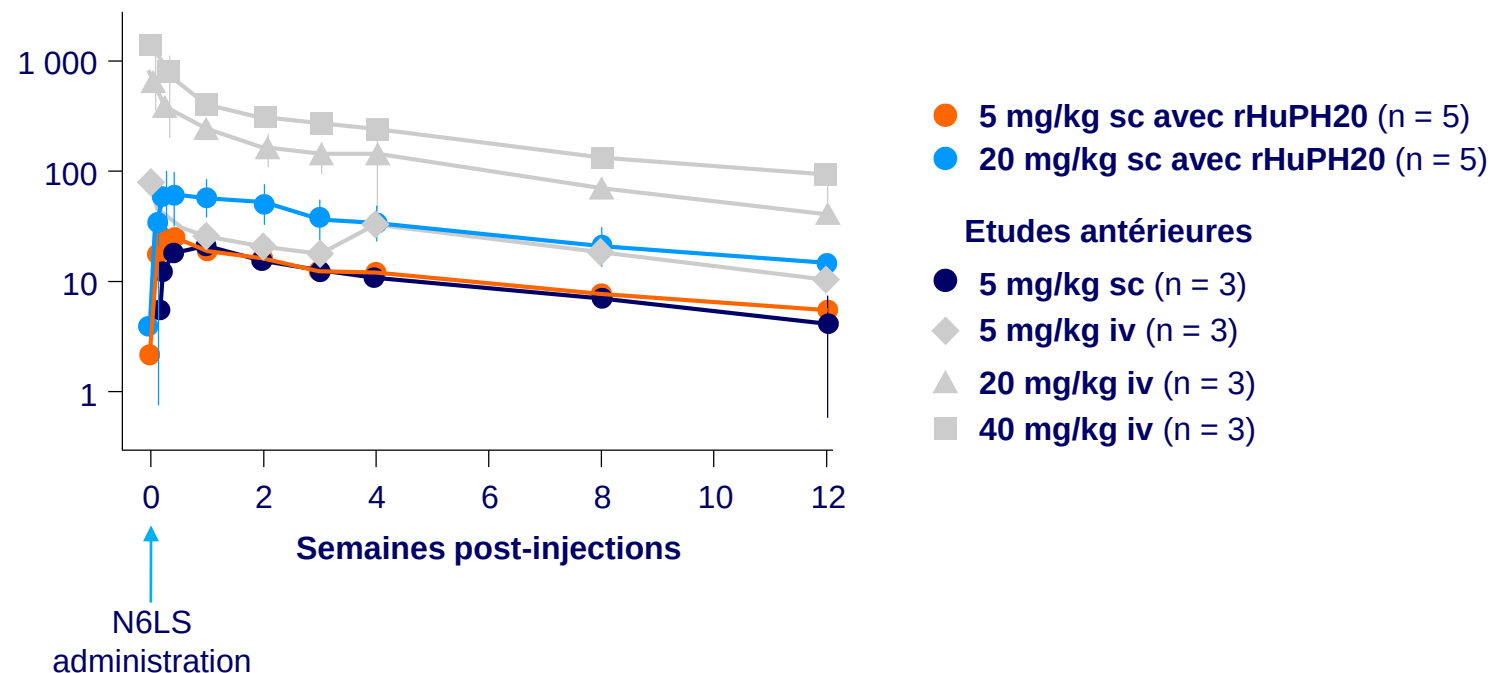


Participant 2:
48h post-injection

- 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

PK et tolérance d'un nouveau bNAb N6LS avec rHuPH20 administré en sc (3)

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

IV. Traitements antirétroviraux

1. Nouvelles molécules
2. Long acting CAB + RPV
3. Autres stratégies antirétrovirales



IV. Traitements antirétroviraux

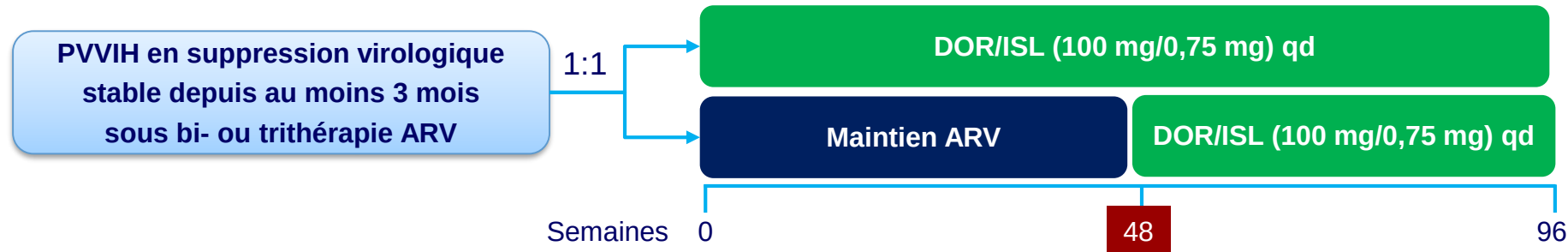
1. Nouvelles molécules



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

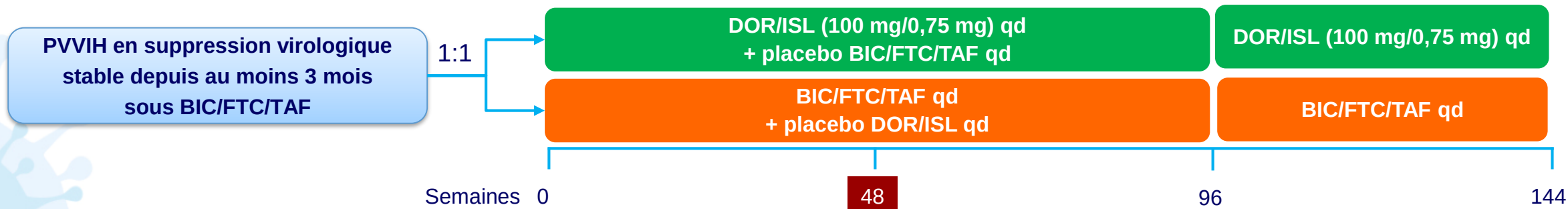
- Essais randomisés internationaux de phase 3 de non infériorité avec switch vers DOR 100 mg + ISL 0,75 mg qd
- Participants adultes VIH-1, CV < 50 c/ml au screening, sans antécédent d'échec virologique ni de résistance connue à DOR, ni infection VHB active

• 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



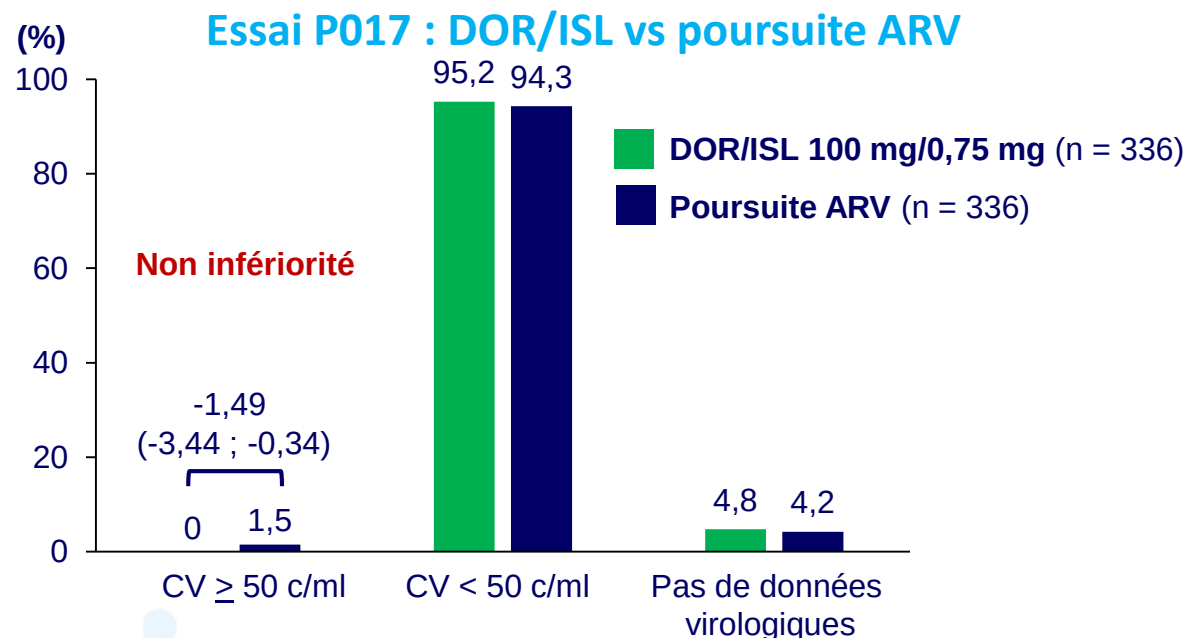
→ 641 patients randomisés, hommes : 71 %, âge moyen : 48 ans, CD4 < 350/mm³ : 11 %, durée médiane BIC/FTC/TAF : 15 mois

DOR/ISL (100 mg/0,75 mg) qd en switch : résultats S48 des essais de phase 3 P017 et P018 (2)

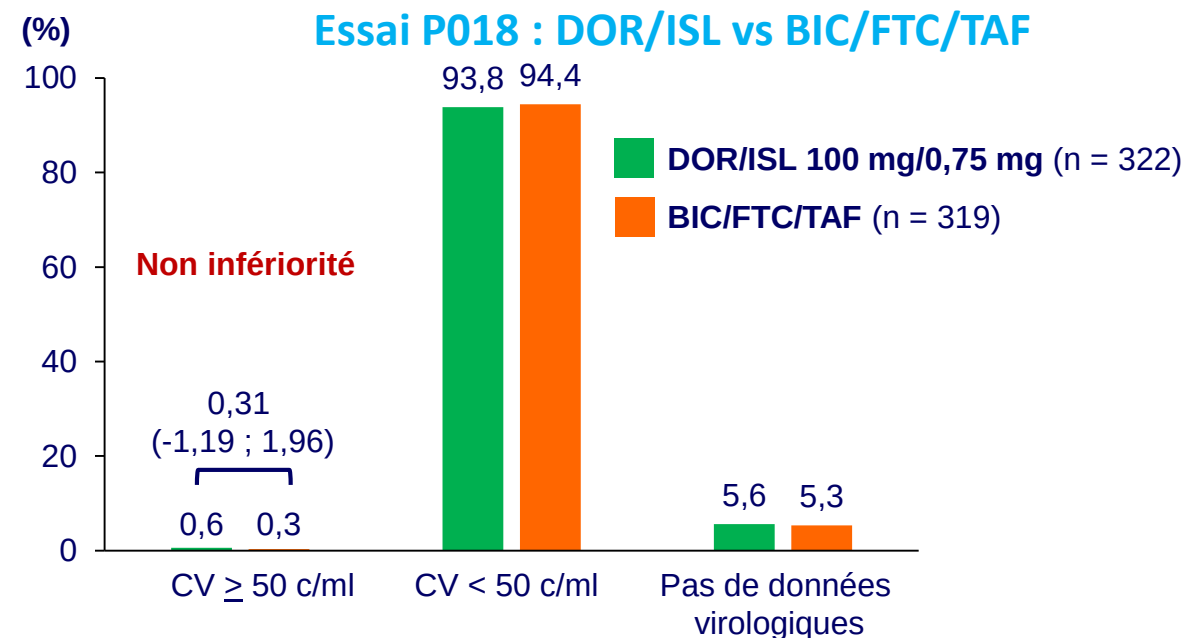
51

Efficacité virologique à S48

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



Aucun échec virologique sous DOR/ISL



1 échec virologique (CV confirmée ≥ 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)

Islatravir et baisse des lymphocytes dans différents essais (1)

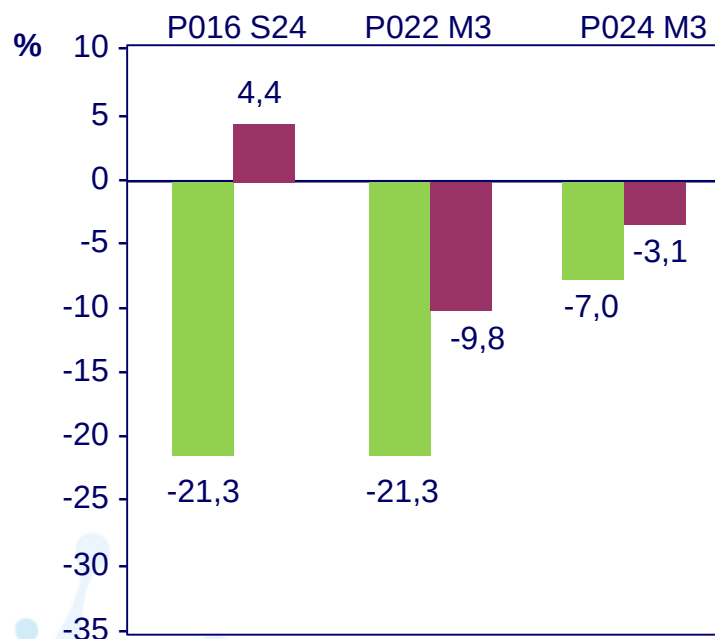
Essais de développement de ISL

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	-21,3 %
MK8591-022 Phase 3	Femmes VIH- (n = 362)	ISL 60 mg qm	-21,3 %
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) -15,9 % (S72)
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	-15,1 % (S24) -26,7 % (S24) -30,9 % (S24)

Islatravir et baisse des lymphocytes dans différents essais (2)

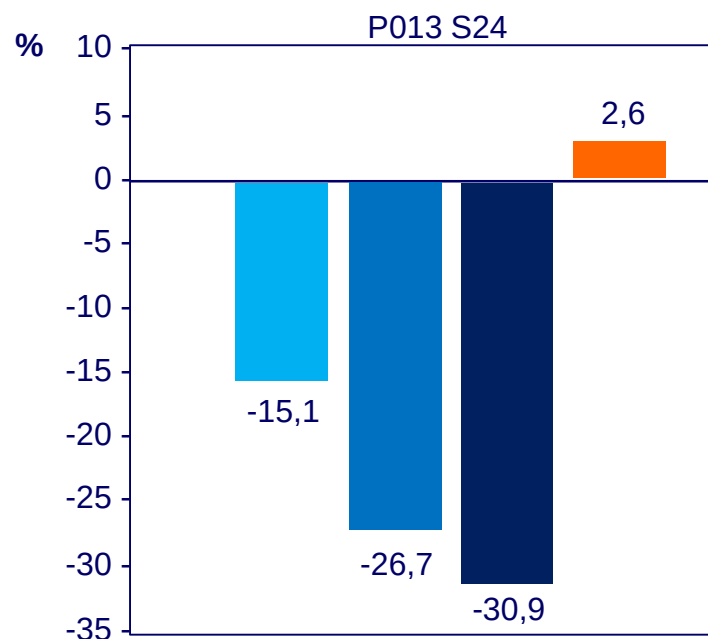
Evolution moyenne en % des lymphocytes totaux

ISL 60 mg qm PrEP



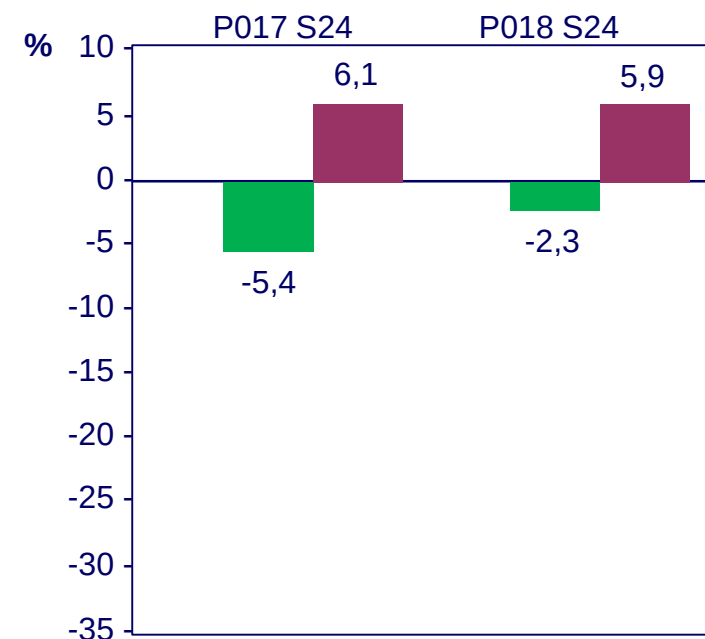
■ ISL 60 mg ■ Comparateur

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



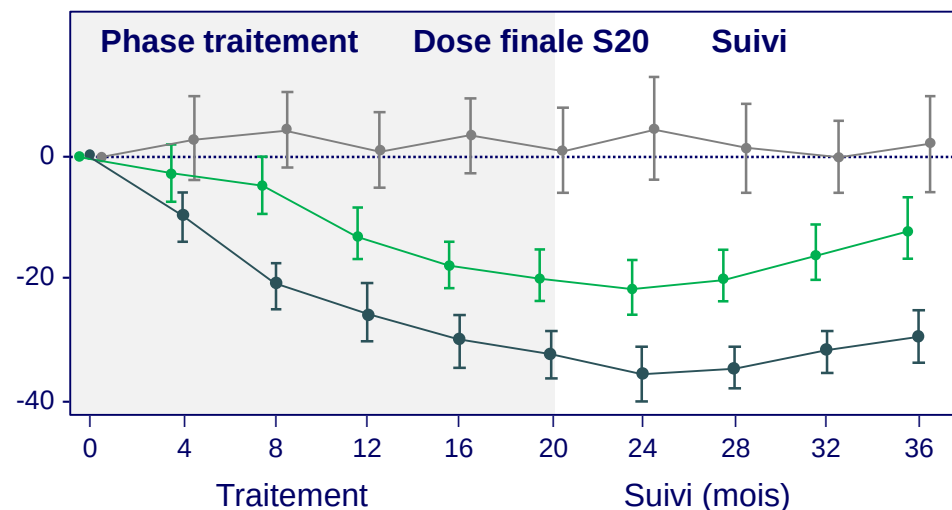
■ DOR/ISL ■ Comparateur

Islatravir et baisse des lymphocytes dans différents essais (3)

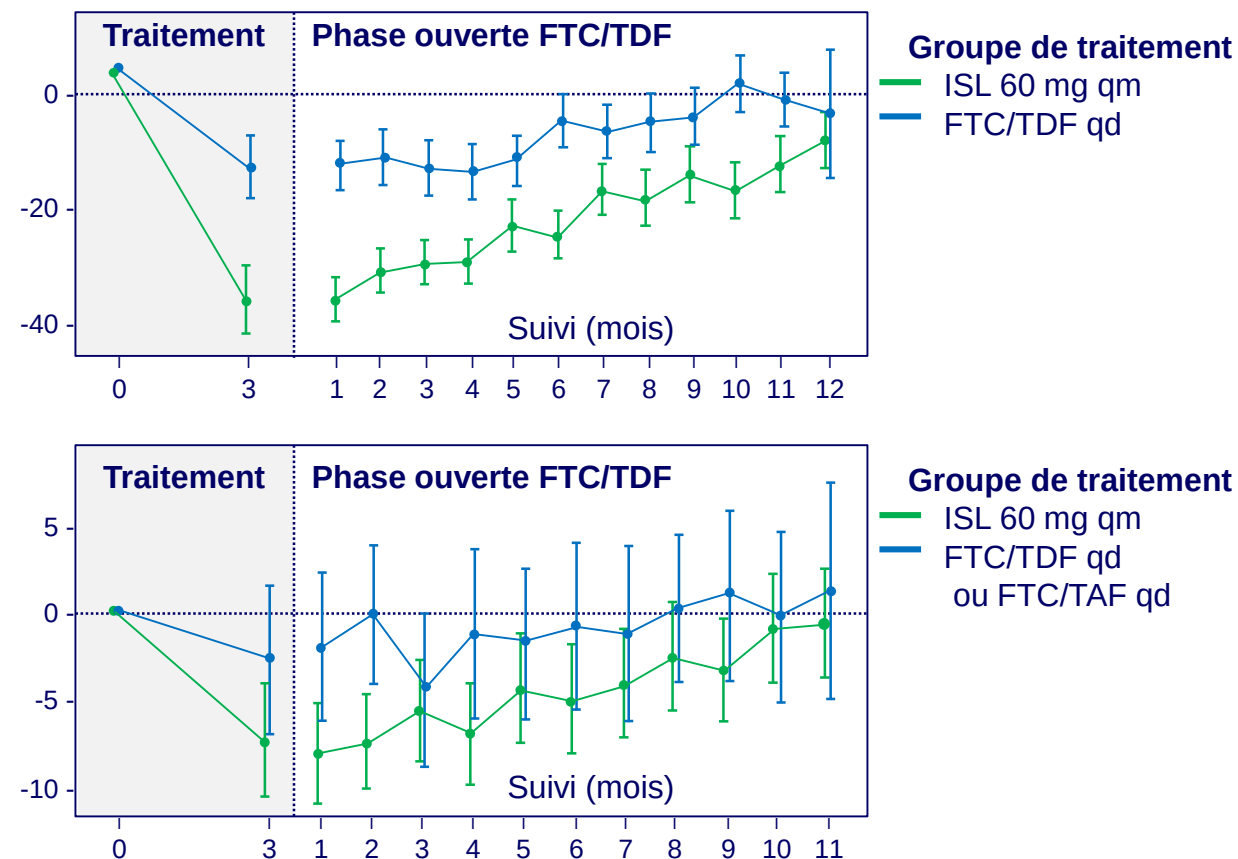
Essais en prévention (PrEP)

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

Phase 2 (Essai 016)



Phase 3 (Essais 022 et 024)

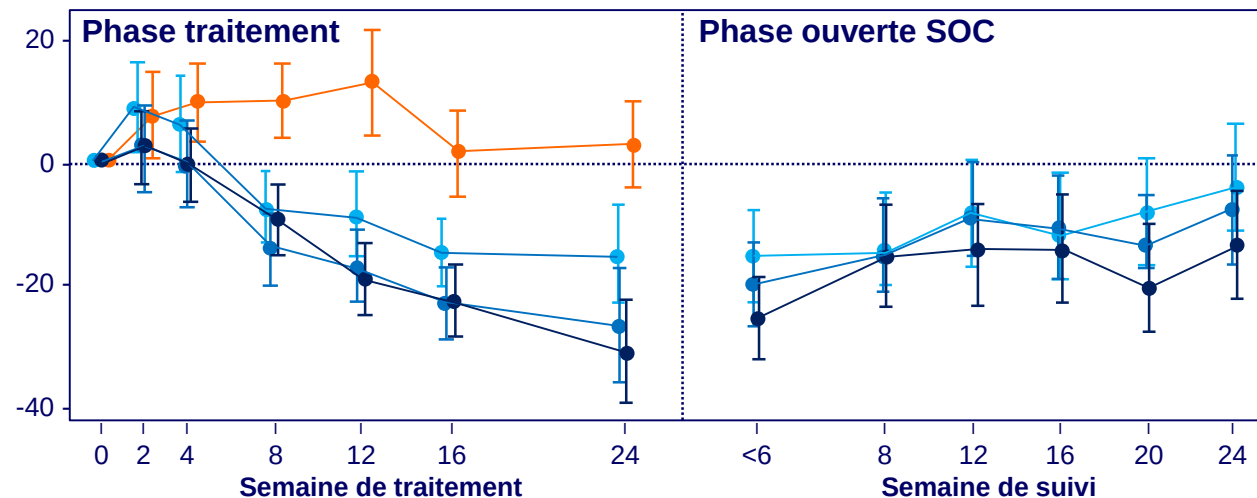


Islatravir et baisse des lymphocytes dans différents essais (4)

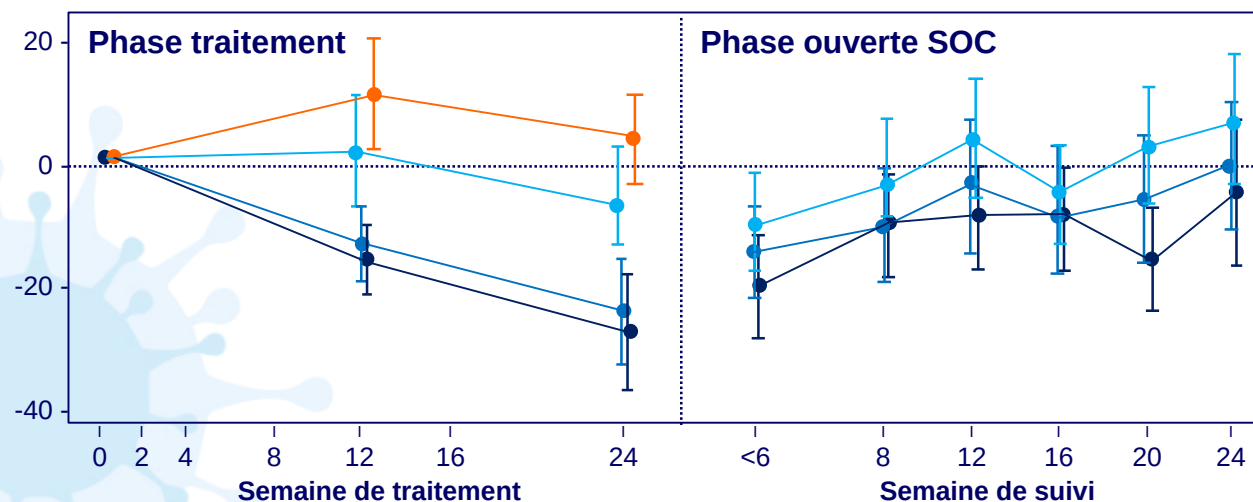
Essai de phase 2b ISL 20 mg qs en switch (MK 8591-013)

Evolution moyenne en % des lymphocytes totaux

- A la visite finale sous traitement, 36 % des patients sous ISL (n = 40/121) ont une baisse > 30 % des lymphocytes totaux
- Le pourcentage tend à remonter à partir de la visite S8 de suivi post ISL



Evolution moyenne en % des lymphocytes CD4

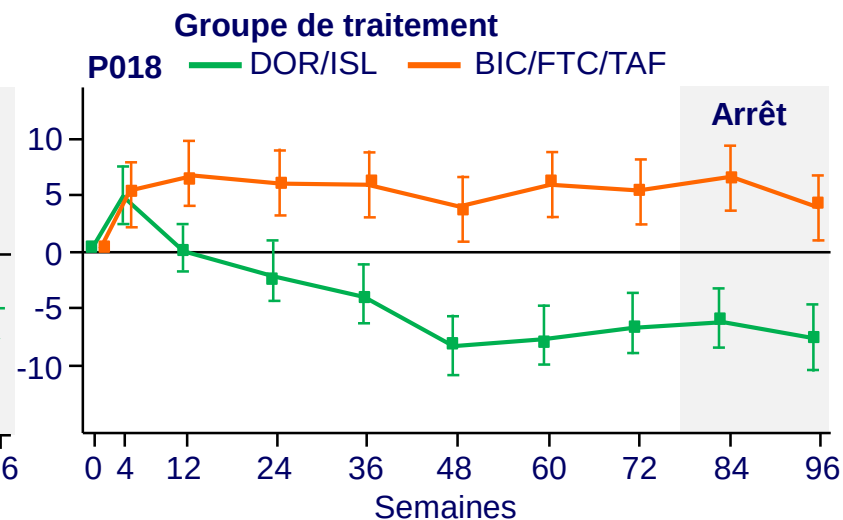
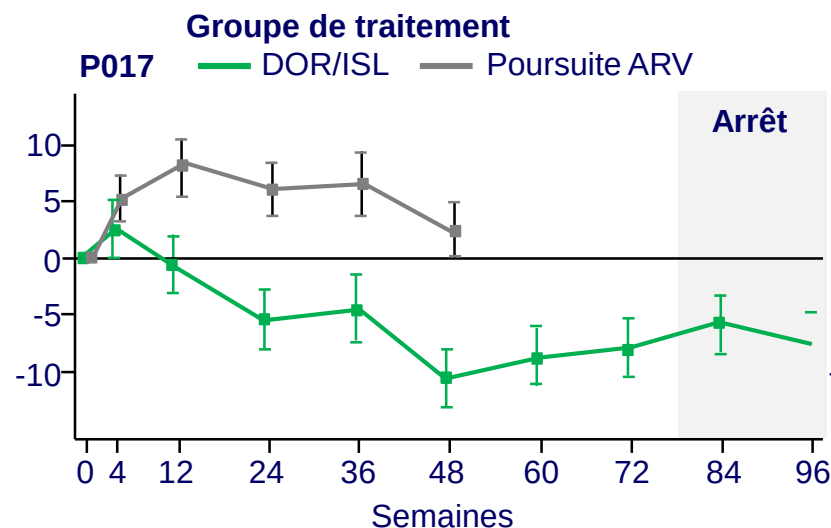


Islatravir et baisse des lymphocytes dans différents essais (5)

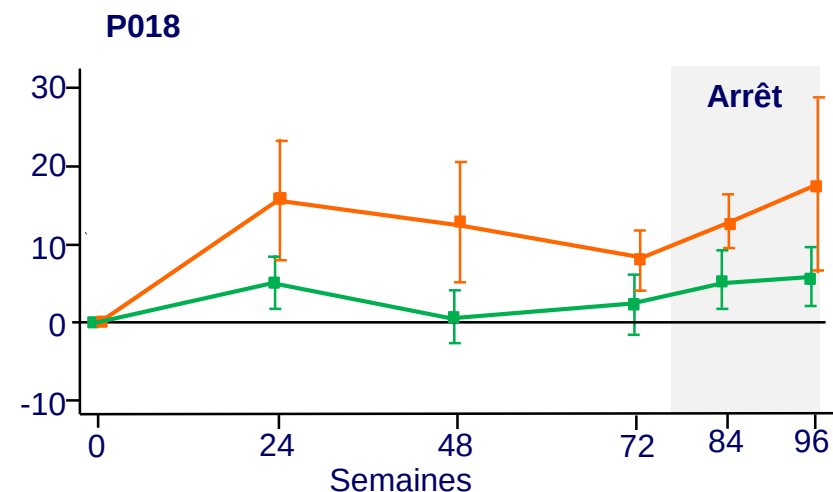
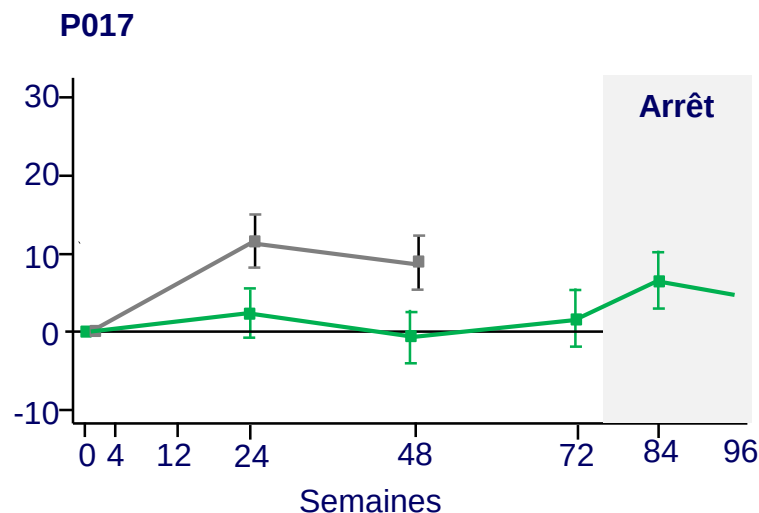
Essais phase 3 DOR/ISL 0,75 mg qd en switch (MK8591A-017/018)

Evolution moyenne en % des lymphocytes totaux

- Diminution progressive des lymphocytes jusqu'à S48 puis stabilisation jusqu'à S72



Evolution moyenne en % des lymphocytes CD4



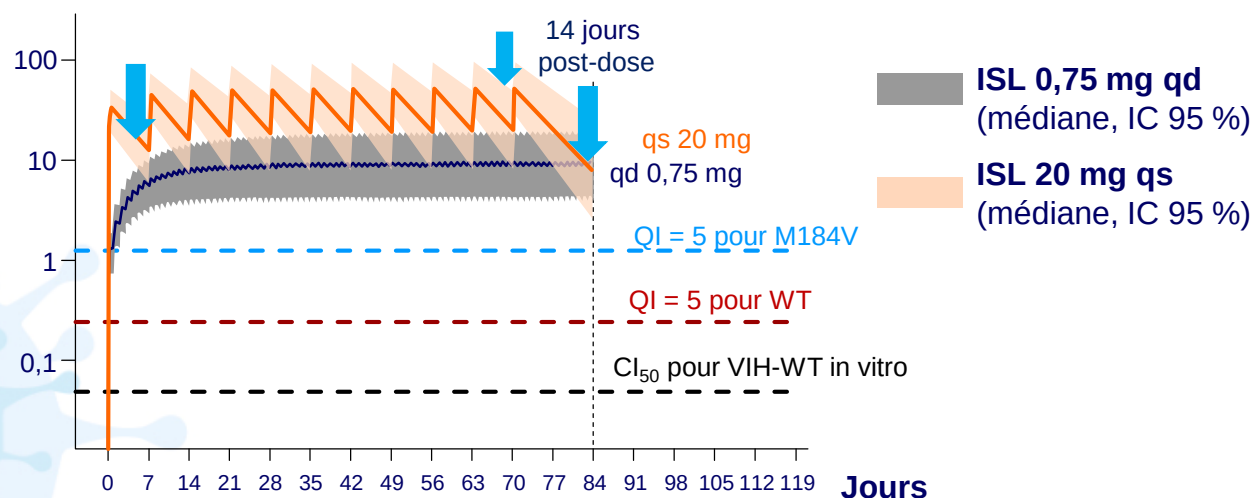
Islatravir et baisse des lymphocytes dans différents essais (6)

- **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

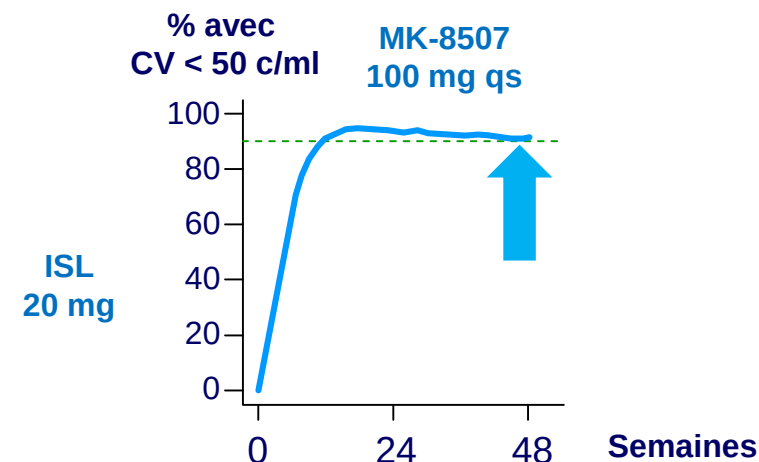
Nouvelle dose hebdomadaire d'islatravir en traitement : étude de modélisation PKPD (1)

- **Rappels ISL : 1^{er} antiviral d'une nouvelle classe les inhibiteurs de translocation (INTTI)**
 - Indications visées : traitement et prévention de l'infection par VIH-1
 - Activité antivirale sur VIH-1 habituellement résistant aux INTI et INNTI
 - Longue demi-vie intracellulaire (~190 h) du dérivé triphosphorylé (ISL-TP)
- **Etudes de Phase 2 : ISL 20 mg/MK-8507 100-200-400 mg qs**
- **Choix de la dose orale d'ISL 20 mg qs**
 - C_{min} d'ISL-TP comparables à 0,75 mg qd après la 1^{ère} dose
 - Meilleure pardonance (14 jours) après l'oubli d'une dose
 - Efficacité à S48 > 90 % et activité antivirale sur la plupart des VIH-1 résistants

Concentrations intracellulaires ISL-TP (μM)



Simulation PKPD des CV < 50 c/ml à S48 sous ISL + MK-8507 qs

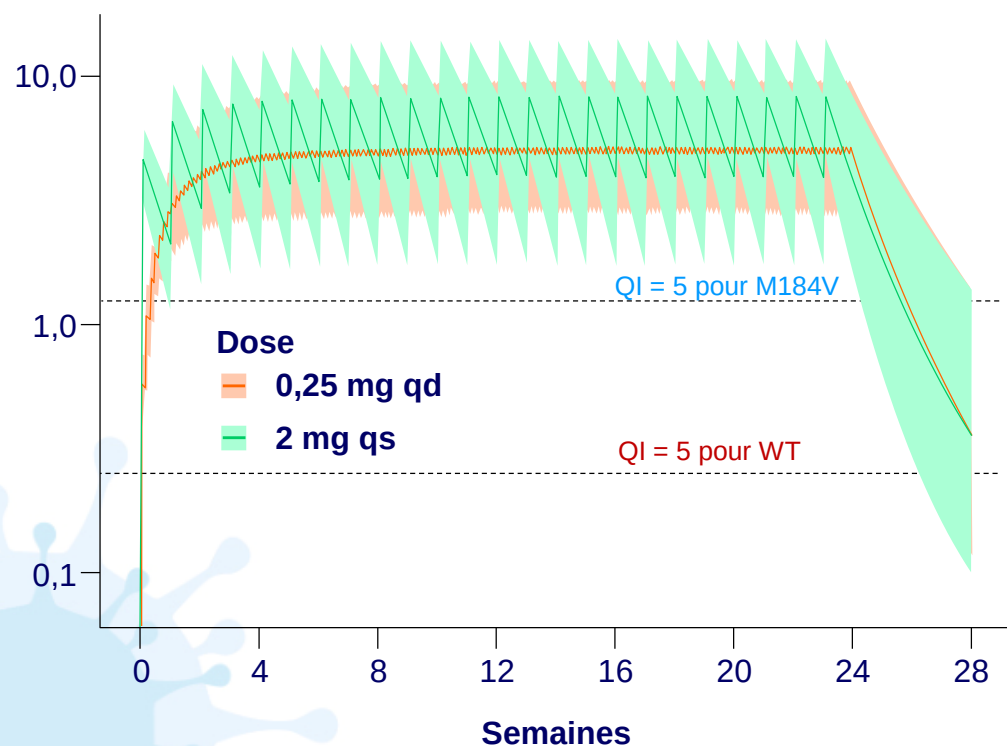


Nouvelle dose hebdomadaire d'islatravir en traitement : étude de modélisation PKPD (2)

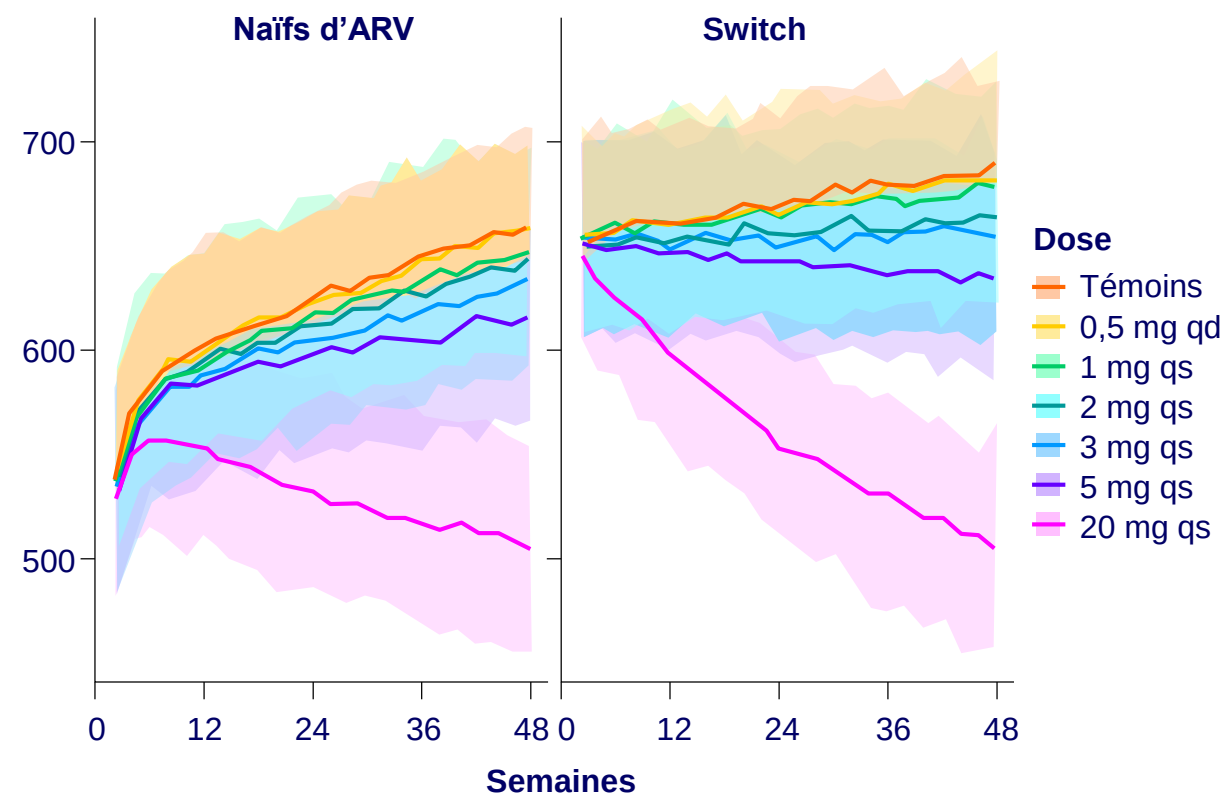
59

- 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



Nouvelle dose hebdomadaire d'islatravir en traitement : étude de modélisation PKPD (3)

Simulations des taux de CD4+ et lymphocytes totaux après 2 mg qs d'ISL à S48

	Taux de CD4+ /mm ³ à S48 Moyenne prédite (IC 90 %)	Rapport des changements prédits entre J0 – S48 vs témoins (IC 95 %)
Traitement ARV standard	750 (706-799)	-
2 mg ISL qs	725 (683-775)	0,959 (0,905-1,04)

* Taux de CD4+ prédit en moyenne (IC 95 %) à J0 dans le groupe traitement ARV Standard était de 717 /mm³ (673-763)

	Taux de lymphocytes à S48 Moyenne prédite (10 ³ /µl)	Rapport des changements prédits entre J0 – S48 vs témoins (IC 95 %)
Traitement ARV standard	1,98 (1,88-2,07)	-
2 mg ISL qs	1,87 (1,78-1,96)	0,948 (0,900-1,01)

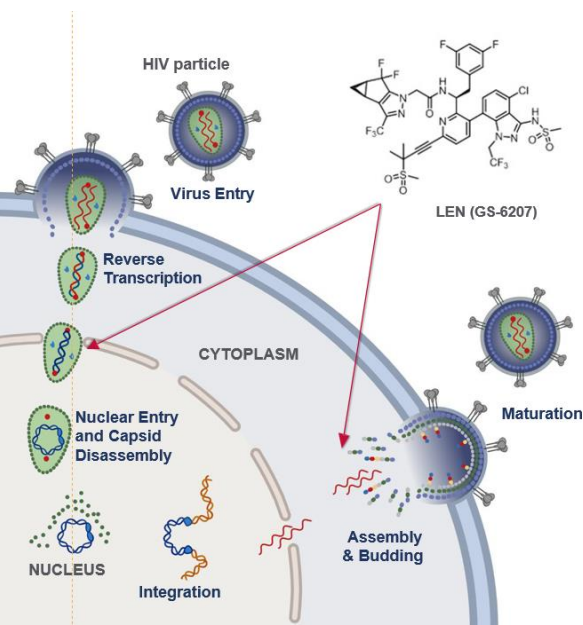
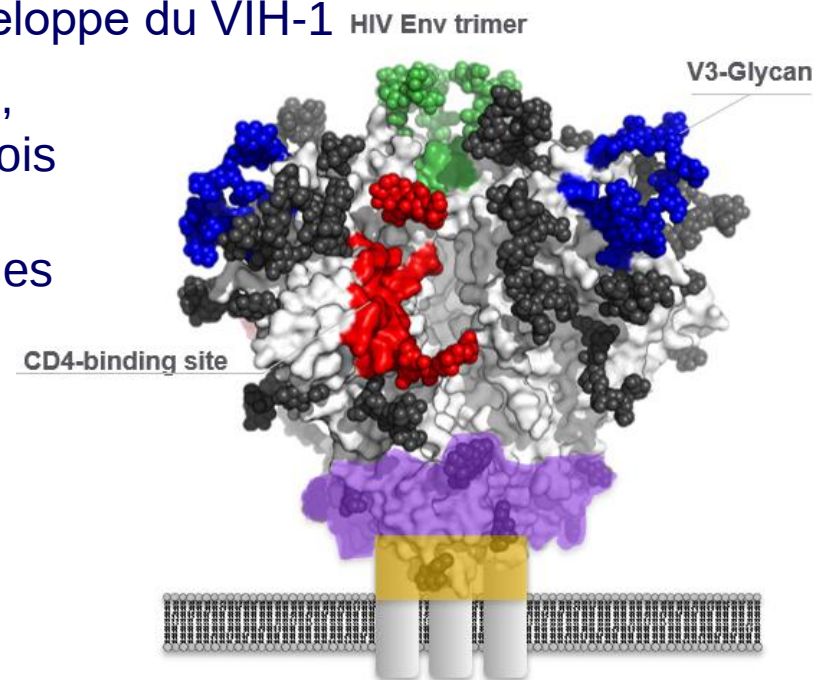
* Taux de lymphocytes prédit en moyenne (IC 95 %) à J0 dans le groupe traitement ARV standard : 1,98 (1,87-2,06)

Conclusion

- Simulation de l'efficacité antivirale à S48 d'une dose de 2 mg qs d'ISL sur la plupart des VIH-1 WT et variants M184I/V
- Simulation des gains de CD4+ et lymphocytes totaux comparables à ceux des traitements ARV standards (% de changement des CD4+ par rapport à J0 de l'ordre de – 5 % à + 10 %)

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

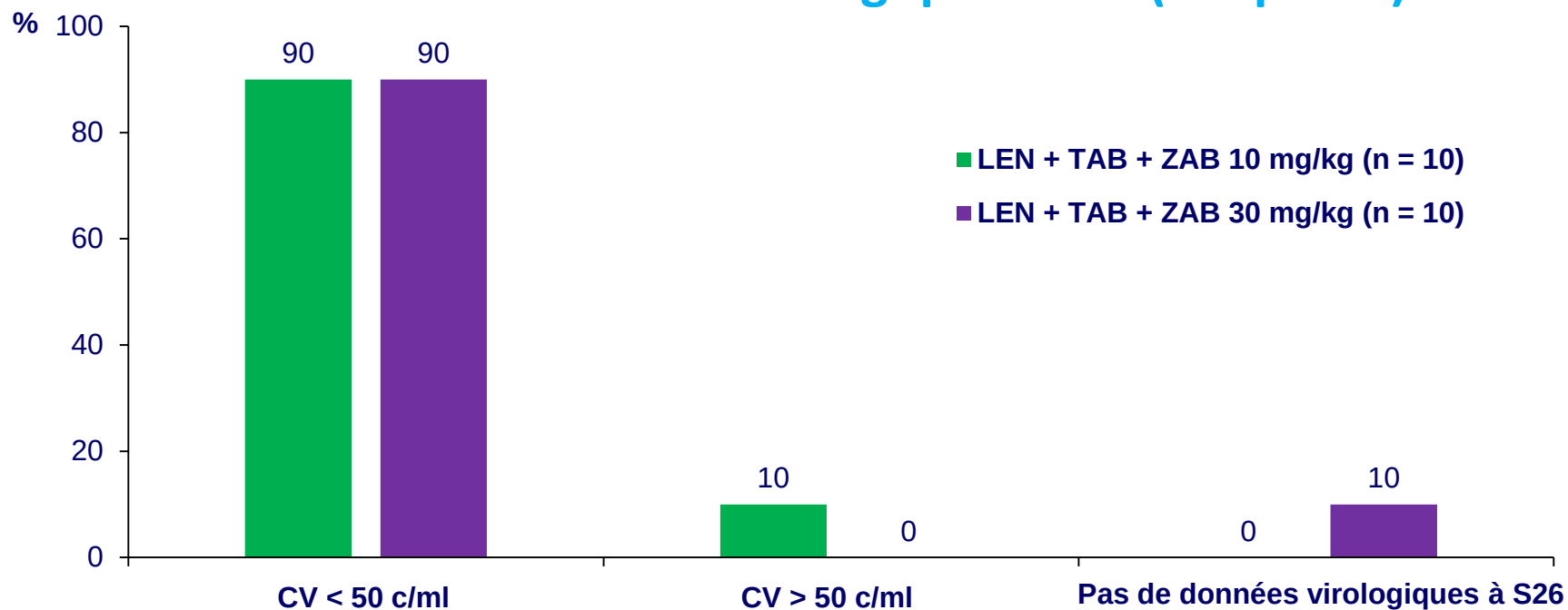
- Teropavimab (TAB, GS-5423, 3BNC117-LS) et zinlirvimab (ZAB, GS-2872, 10-1074-LS) sont des anticorps neutralisant à large spectre (bNAbs) dirigés respectivement contre le site de liaison du CD4 de la gp120 et un épitope de la boucle V3 de l'enveloppe du VIH-1
- Ces bNAbs ont été modifiés pour augmenter 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 % (CI_{90}) < 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)⁶³ et zinlirvimab (ZAB, GS-2872) : résultats à S26 phase 1b (3)

Efficacité virologique à S26 (Snapshot)

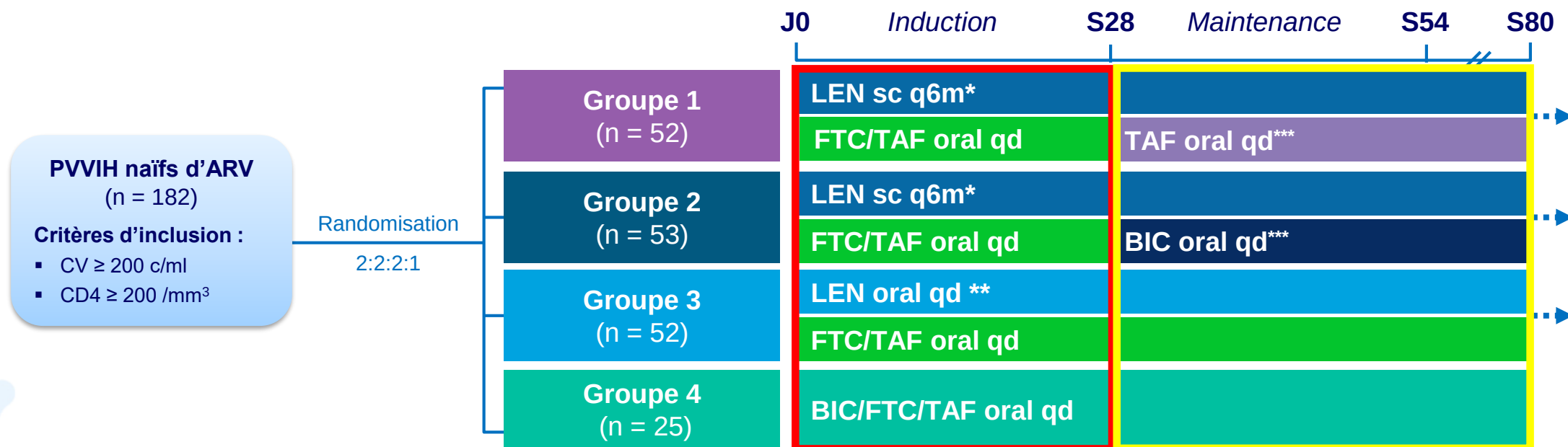


- 18 sur 20 participants ayant reçu le traitement initial complet ont maintenu la suppression virologique
 - 1 participant sorti sur décision personnelle à S12 avec CV < 50 c/ml
 - 1 participant a un rebond virologique confirmé à S16 (155 c/ml puis 534 c/ml) avec échec des tests de résistance
- Etude 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)

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

64

- 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



Caractéristiques à l'inclusion

- Age médian : 29 ans ; femmes : 7 % ; noirs : 52 %
- CV, médiane : 4,37 log₁₀ c/ml (IQR : 3,86 à 4,74) ; CV > 100 000 c/ml : 15 %
- CD4, médiane : 437/mm³ (IQR : 332 à 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

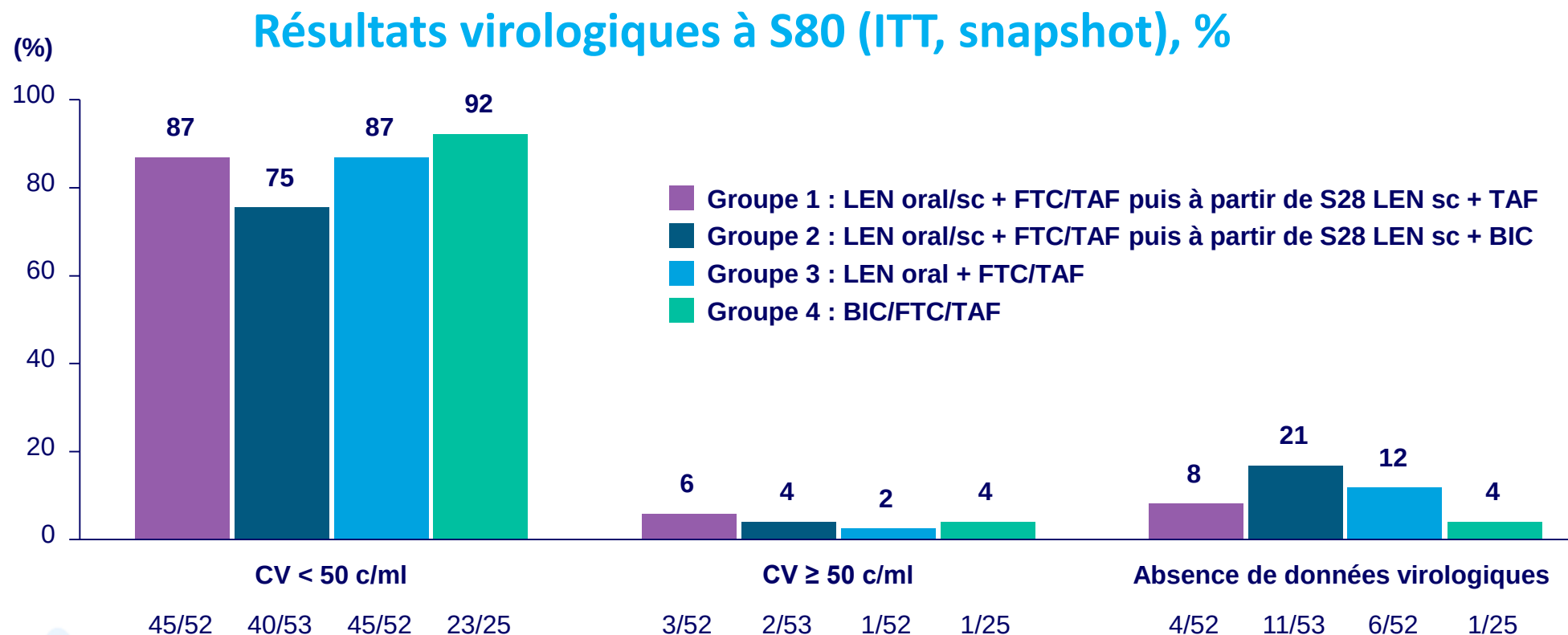
** LEN oral 600 mg J1 et J2, puis 50 mg/j à partir de J3

*** 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

Essai CALIBRATE : phase 2 de LEN en 1^{ère} ligne

Résultats à S80 (2)

65



- **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 capside 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

Essai CALIBRATE : phase 2 de LEN en 1^{ère} ligne

Résultats à S80 (4)

67

Réactions au site d'injection (RSI) (groupes 1 et 2)

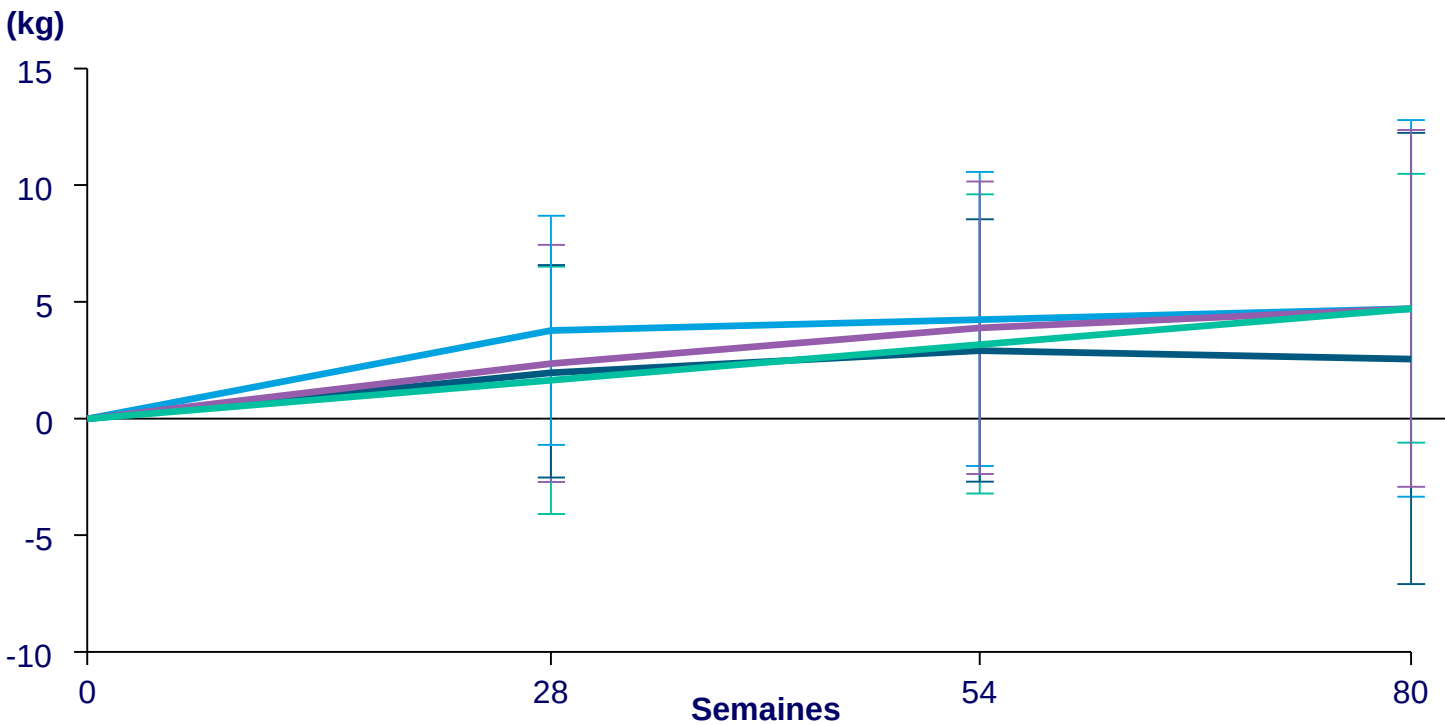
Type de réaction	Après 1 ^{ère} dose sc à S1	Après 2 ^{ème} dose sc à S26	Durée médiane (jours)
Gonflement	16 %	14 %	11
Erythème	16 %	21 %	5
Douleur	18 %	12 %	4
Nodule	12 %	9 %	195
Induration	9 %	6 %	202

- **Majorité des RSI de grade 1 ou 2**
 - 1 grade 3 (nodule) après la 2^{ème} dose SC
- **4 participants ont arrêté pour RSI**
 - 3 pour induration (toutes de grade 1, 2 après la 1^{ère} injection sc et 1 après la 3^{ème} injection)
 - 1 pour gonflement et érythème (grade 1, après la 2^{ème} injection sc)

Tolérance (hors RSI)

- **Aucun EI sévère ou de grade 4 lié au traitement**
- **Aucun arrêt pour EI (hors RSI)**
- **EI digestifs**
 - LEN sc (groupes 1 et 2) vs LEN oral (groupe 3)
 - Nausées : 14 % vs 12 %
 - Vomissements : 5 % vs 5 %
 - Diarrhées : 10 % vs 12 %
- **Anomalies biologiques de grade 3 ou 4**
 - LEN (tous groupes) : 25 % vs BIC/FTC/TAF : 24 %
 - Aucune cliniquement significative
 - Aucune responsable d'arrêt

Evolution du poids entre J0 et S80 selon les groupes (moyenne, ET)



Groupe 1 (n = 52)	+ 2,4	+ 3,9	+ 4,7
Groupe 2 (n = 53)	+ 2,0	+ 2,9	+ 2,6
Groupe 3 (n = 52)	+ 3,8	+ 4,3	+ 4,7
Groupe 4 (n = 25)	+ 1,7	+ 3,2	+ 4,7

Essai CAPELLA : LEN chez des PVVIH avec VIH-1 multirésistant - Résultats à S52

69

- **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 %)

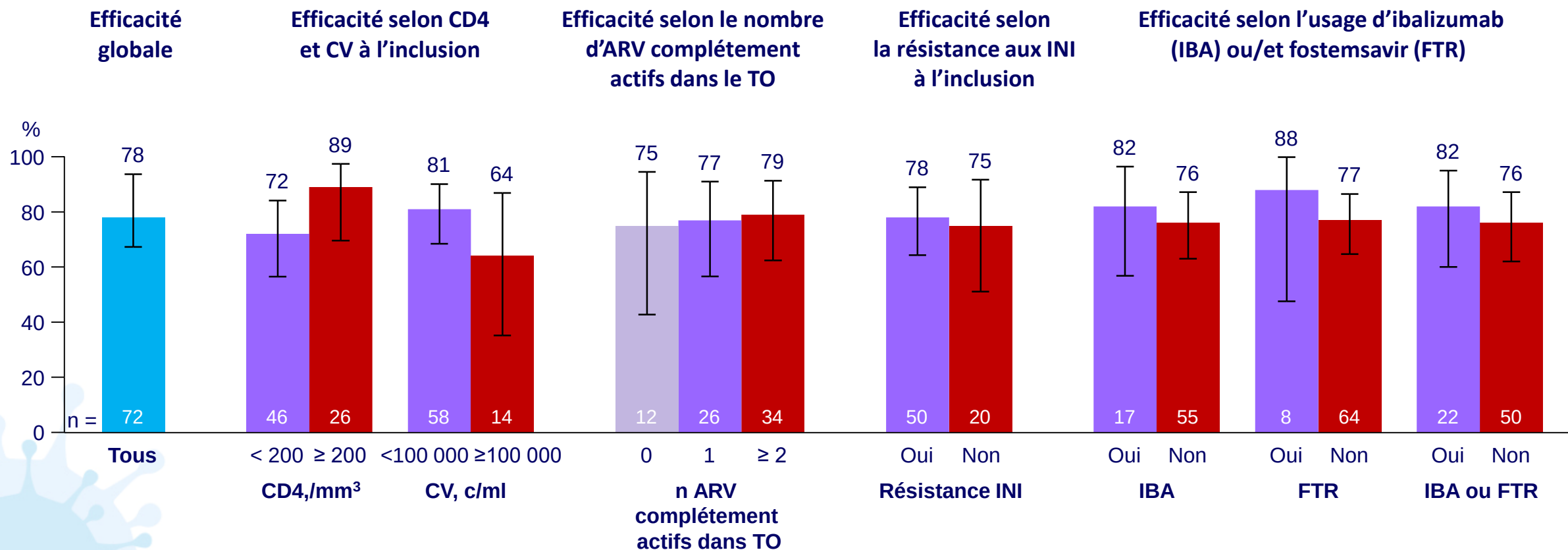
ARV utilisés et sensibilité

	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

Essai CAPELLA : LEN chez des PVVIH avec VIH-1 multirésistant - Analyse efficacité en sous-groupes à S52

70

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



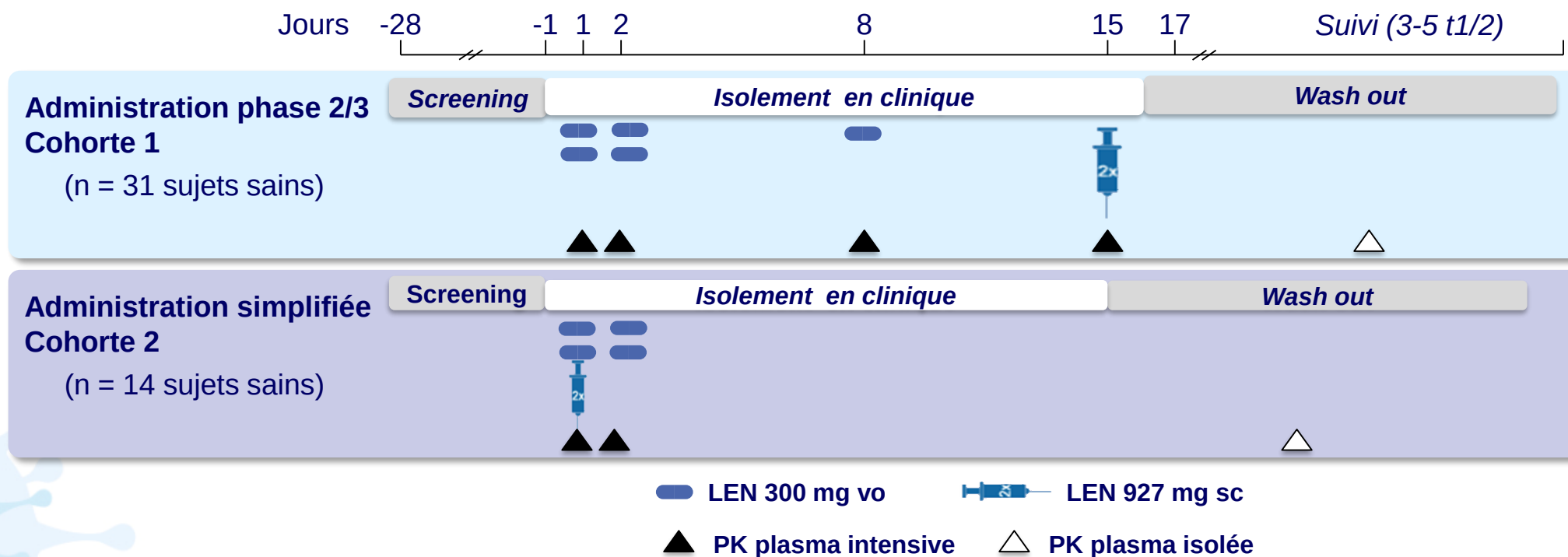
- Dans cette analyse post hoc, pas de différence significative dans les différents sous-groupes

Flexibilité des schémas d'administration sc de LEN basée sur l'analyse PKpop (1)

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



Flexibilité des schémas d'administration sc de LEN basée sur l'analyse PKpop (2)

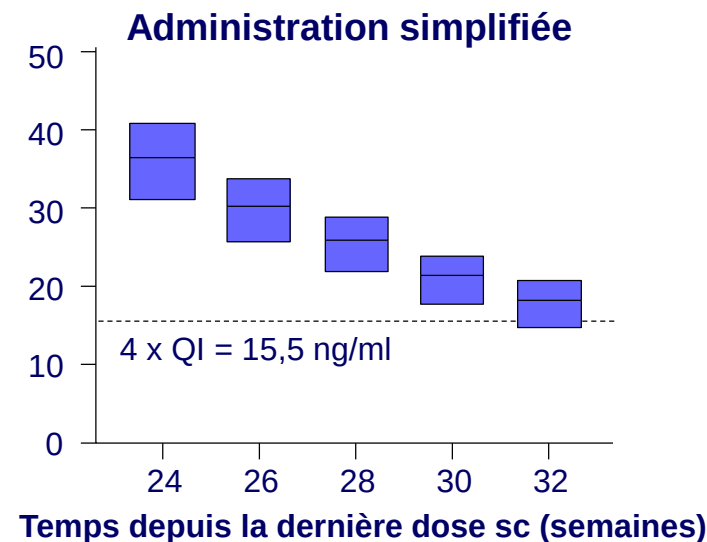
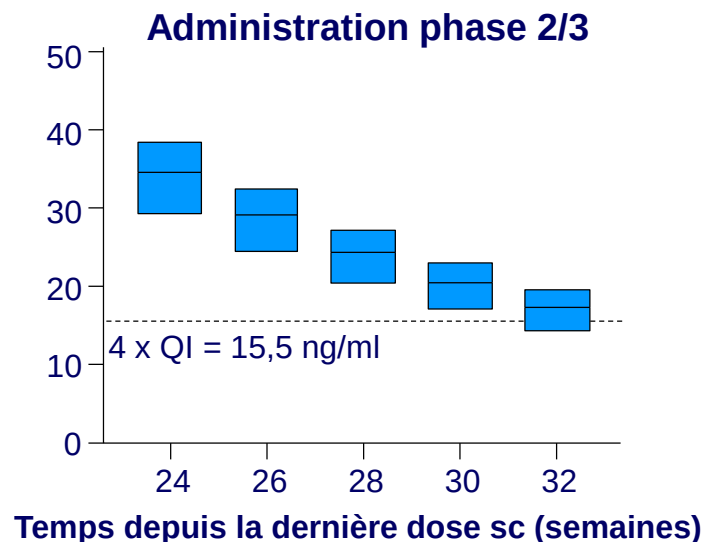
- **Objectifs** : montrer la persistance de C_{min} plasma du LEN efficaces $> 4 \times QI$ (soit $> 15,5$ ng/ml) dans les 2 schémas d'administration sc (Phase 2/3 ou simplifié) au moyen d'un modèle PKpop de LEN
- **Méthode**
 - Modèle PKpop en 2 compartiments avec une absorption d'ordre 1 et une élimination linéaire (*Shaik N et al, AIDS 2022, Abs. EPB174*)
 - Différents scénarii simulant les C_{min} plasma de LEN ont été réalisés à partir de la 2^{nde} administration sc pour élaborer le schéma simplifié incluant administrations orale (600 mg) et sc (927 mg) concomitantes à J1 + 600 mg orale à J2

C_{min} plasma de LEN selon le schéma d'administration sc

	Administration phase 2/3		Administration simplifiée	
	LEN C_{min} ng/ml (IC 90 %)	QI	LEN C_{min} ng/ml (IC 90 %)	QI
S24	34,6 (29,4-38,5)	8,9 (7,5-9,9)	36,4 (31,0-40,9)	9,4 (8,0-10,5)
S26	29,2 (24,6-32,5)	7,5 (6,3-8,4)	30,3 (25,9-33,9)	7,8 (6,7-8,7)
S28	24,5 (20,4-27,3)	6,3 (5,2-7,0)	25,9 (21,9-28,9)	6,7 (5,6-7,4)

Flexibilité des schémas d'administration sc de LEN basée sur l'analyse PKpop (3)

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



Conclusions

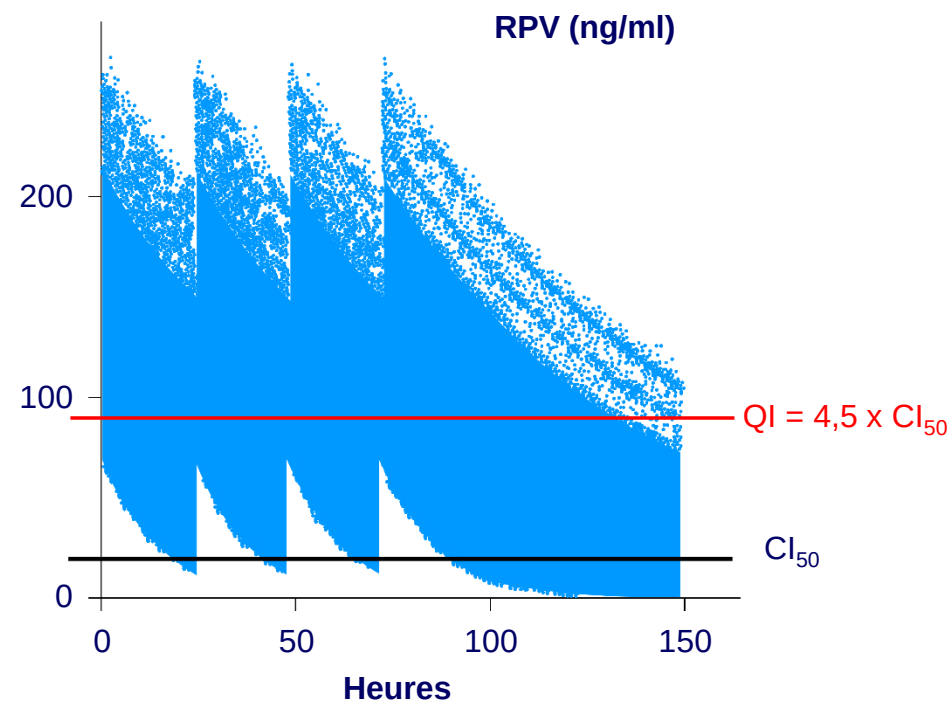
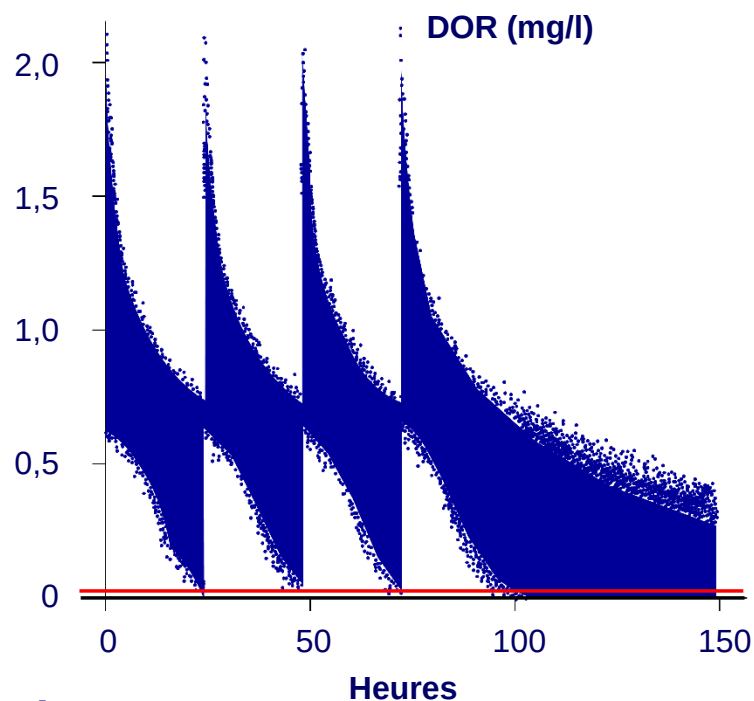
- LEN q6m selon le schéma sc autorise une flexibilité de +/- 2 semaines
 - Quand la dose de maintenance est administrée 2 semaines plus tôt (par exemple à S24), la C_{max} de LEN est comparable à celle obtenue à S26
 - Quand la dose de maintenance est administrée 2 semaines plus tard (par exemple à S28), 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)

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)

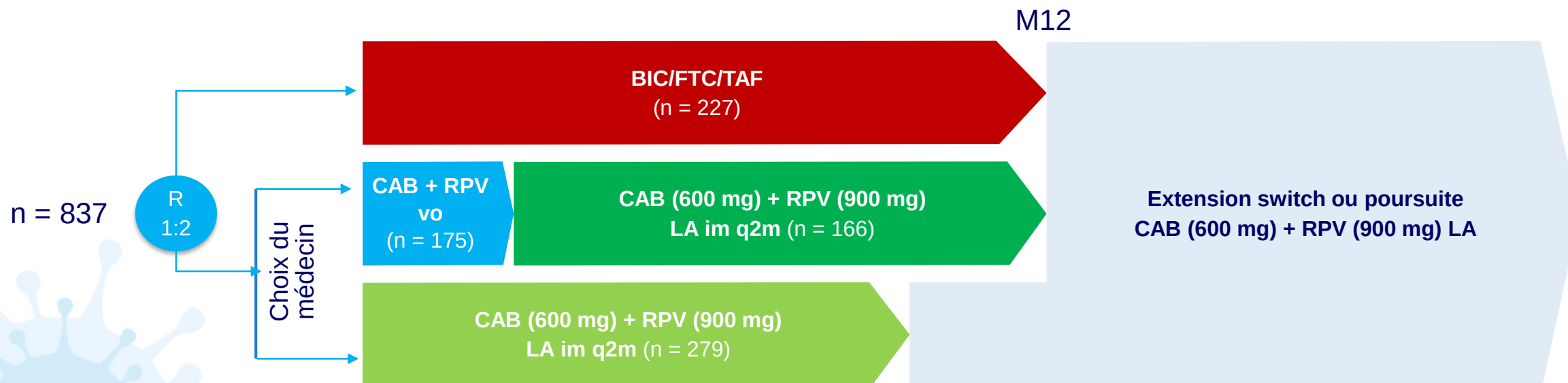
IV. Traitements antirétroviraux

2. Long acting CAB + RPV



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

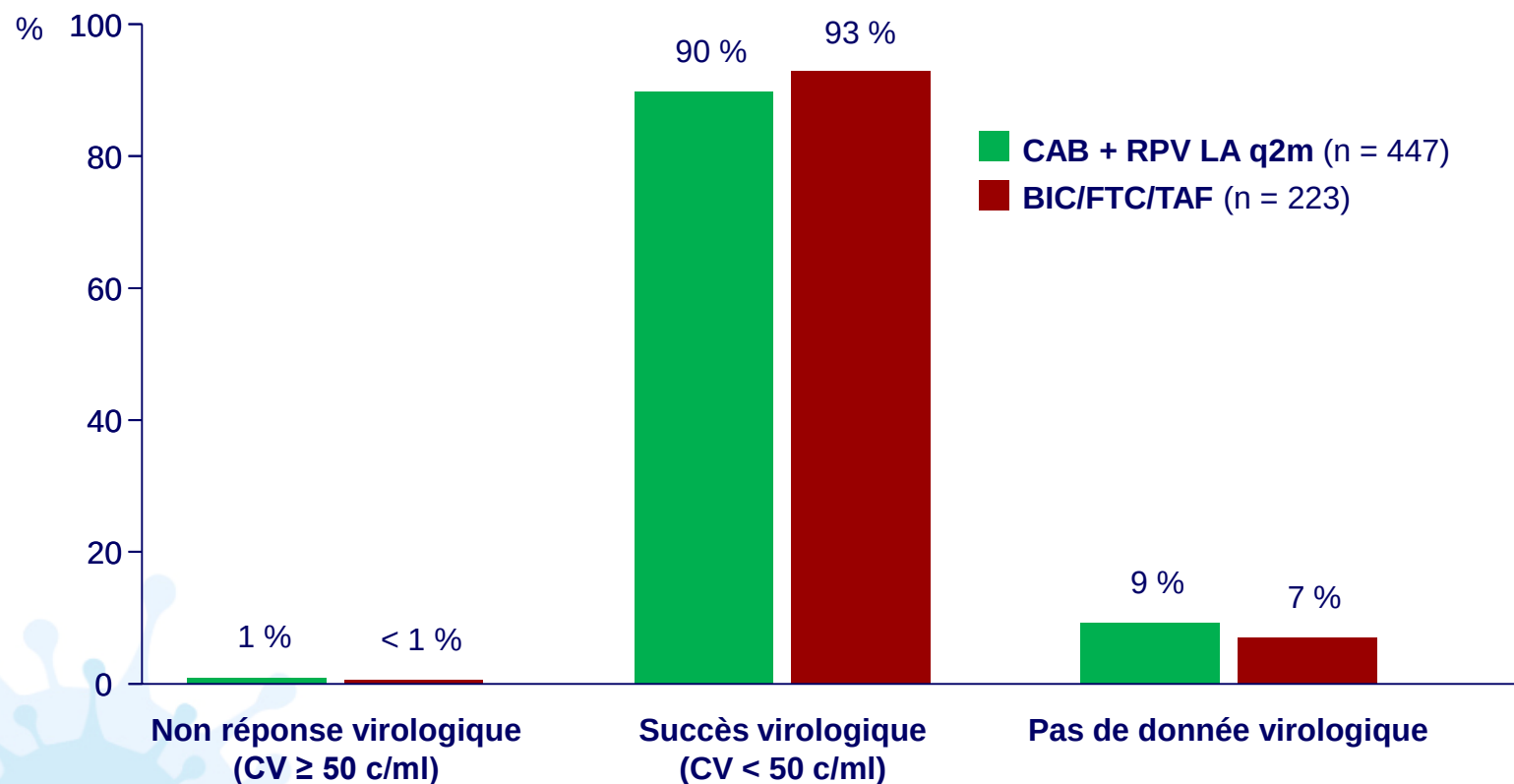
- **Essai de phase 3, randomisé, en ouvert, multicentrique**
- **Critère d'inclusion**
 - > 18 ans
 - Sous BIC/FTC/TAF en 1^{ère} ligne ou 2^{ème} ligne de trithérapie avec INI (pas d'antécédent d'échec virologique)
 - CV ≤ 50 c/ml ≥ 6 mois et au screening (entre M-1 et J0)



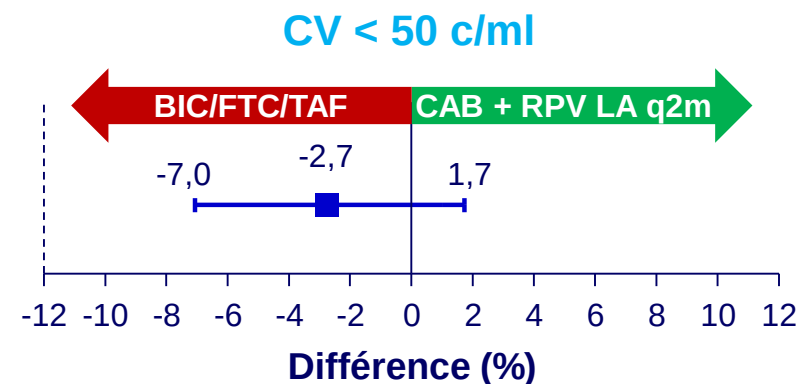
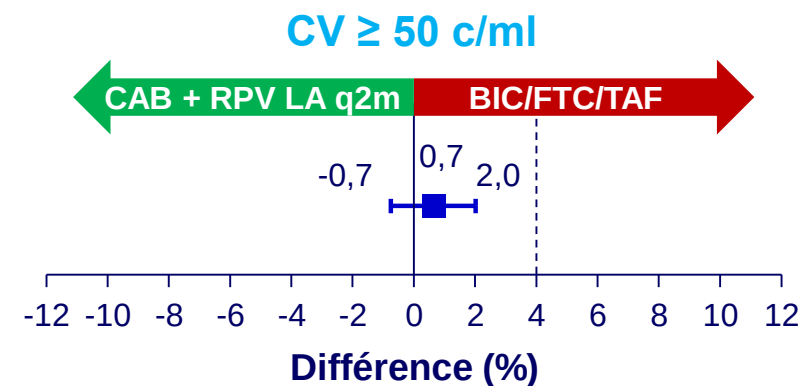
- **Caractéristiques des participants :** âge médian = 37 ans, femmes = 17 %, IMC médian = 26 kg/m²

Essai SOLAR : switch de BIC/FTC/TAF pour CAB + RPV LA im q2m (2)

Résultats virologiques à M12 (population ITTm-E)



Différence ajustée



Essai SOLAR : switch de BIC/FTC/TAF pour CAB + RPV LA im q2m (3)

- 3 échecs virologiques confirmés (2 CV consécutives ≥ 200 c/ml dans le bras CAB + RPV, aucun dans le bras BIC/FTC/TAF)
- 2 participants dans l'analyse en ITTm, 1 supplémentaire dans l'analyse ITT (centre exclu de l'analyse ITTm pour non respect des critères d'inclusion)

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

Essai SOLAR : switch de BIC/FTC/TAF pour CAB + RPV LA im q2m (4)

Événements indésirables (excluant les réactions au site d'injection)

	CAB + RPV (n = 454)	BIC/FTC/TAF (n = 227)
El grade ≥ 3 lié au traitement	42 (9 %) 7 (2%)	26 (11 %) 0
El conduisant à l'arrêt du traitement lié au traitement	16 (4 %) 9 (2 %) *	2 (< 1 %) 0
El grave lié au traitement	21 (5 %) 3 (< 1 %) **	15 (7 %) 0

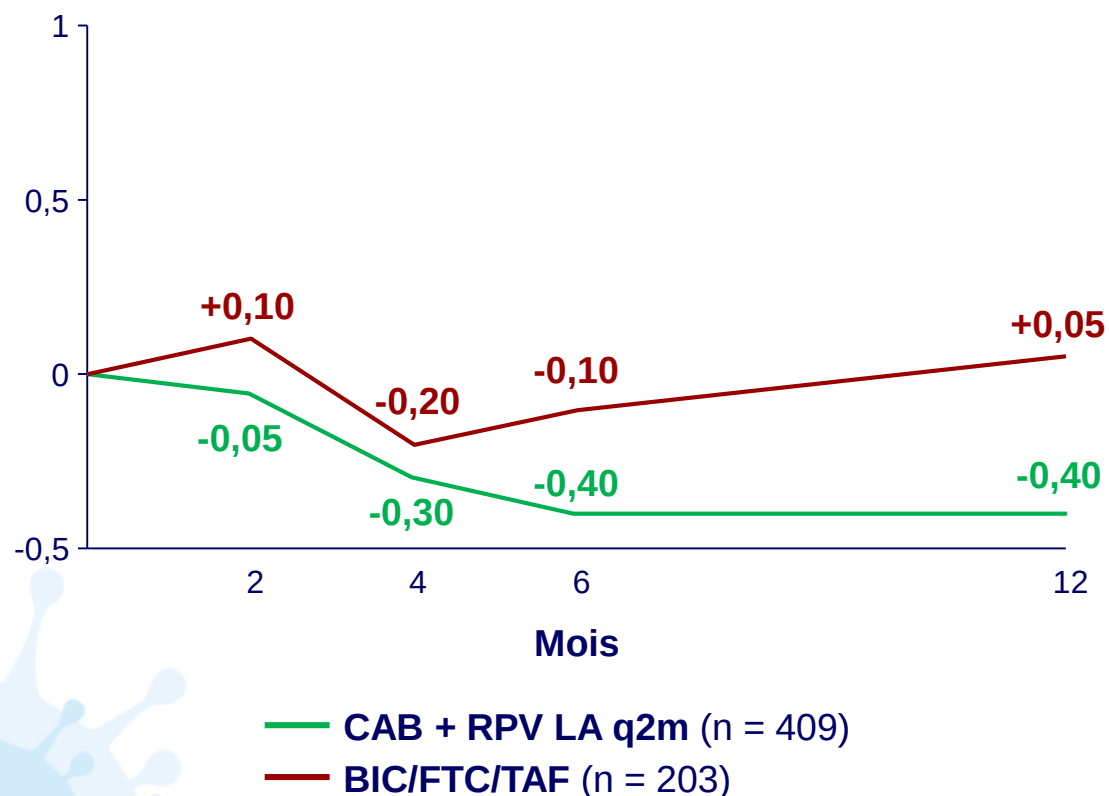
* Principaux EI : fièvre, céphalées, asthénie, diarrhée

** Elévation des ASAT, n = 2 ; IDM, n = 1

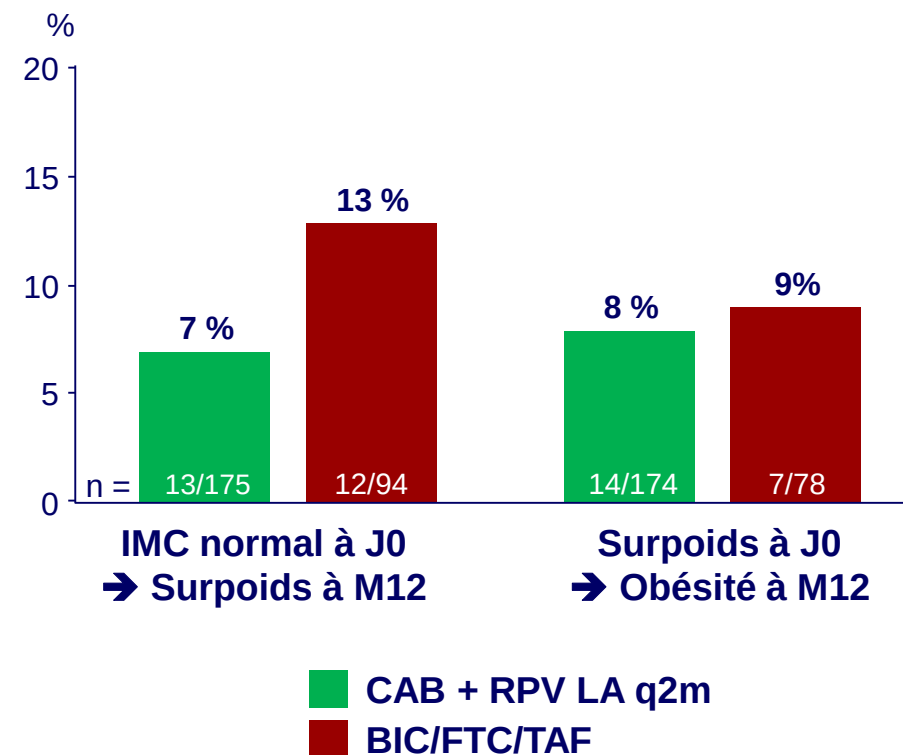
- 10 arrêts (2 %) pour réaction au site d'injection dans le bras CAB + RPV
- Amélioration significative du score de satisfaction du traitement dans le bras CAB + RPV par rapport au bras BIC/FTC/TAF

Essai SOLAR : switch de BIC/FTC/TAF pour CAB + RPV LA im q2m (5)

Evolution du poids (kg)



Participants avec aggravation de l'IMC (%)



Faibles concentrations plasmatiques de CAB post CAB + RPV im chez les PVVIH-1 (1)

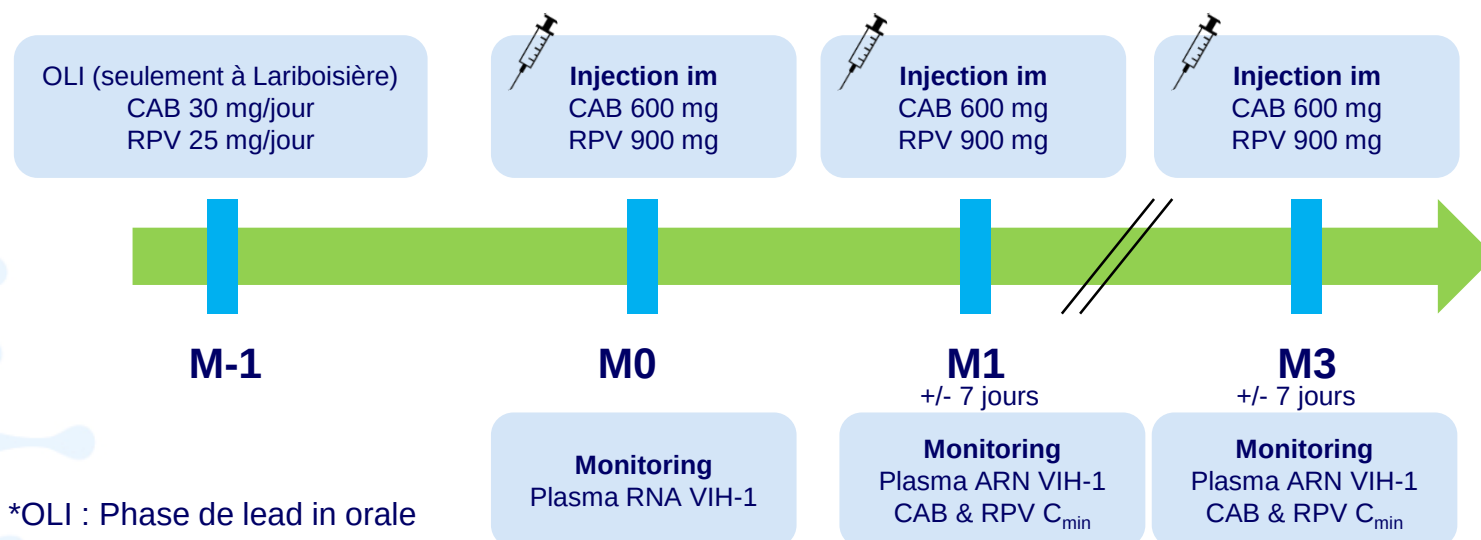
- **Objectifs**

- 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



Seuils de C_{min} plasma :

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

Faibles concentrations plasmatiques de CAB post CAB + RPV im chez les PVVIH-1 (2)

- **Caractéristiques des 58 patients à J0 (médianes)**
 - Hommes 88 %, 30 ans, IMC 24 kg/m², originaires Europe 69 %, HSH 74 %
 - CV < 50 c/ml depuis 8 ans et 694 CD4/mm³
 - 2 sous-type A1, 35 sous-types B et 21 autres sous-types VIH-1
 - 3 K103N isolées
 - Traitement ARV antérieur :
 - INI (52 %), INNTI (48 %) et IP (5 %)
 - Phase OLI (oral lead-in) CAB/RPV (30/25 mg qd) n = 16
 - DTG/RPV (50/25 mg qd) n = 17
- **Caractéristiques du suivi (médianes)**
 - Durée de suivi : 8 mois
 - Patients avec CV > 50 c/ml (blip), 2 à M1 et 3 à M3
 - Raisons d'arrêt : CV > 200 c/ml (1), EI (douleurs à l'im) 2 à M3 et décès : 1 IDM
 - 1 échec virologique :
 - HSH, 30 ans, IMC 29,4 kg/m², sous-type VIH-1 CRF02_AG
 - Switch de ABC/3TC/DTG après 1,8 ans de CV < 50 c/ml (sans OLI)
 - CV = 2 870 c/ml à M1 sans mutation de résistance à CAB ou RPV
 - C_{min} CAB = 701 ng/ml et RPV = 28 ng/ml à M1

Faibles concentrations plasmatiques de CAB post CAB + RPV im chez les PVVIH-1 (3)

$C_{\min}$ 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 - 1 246)	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 %)

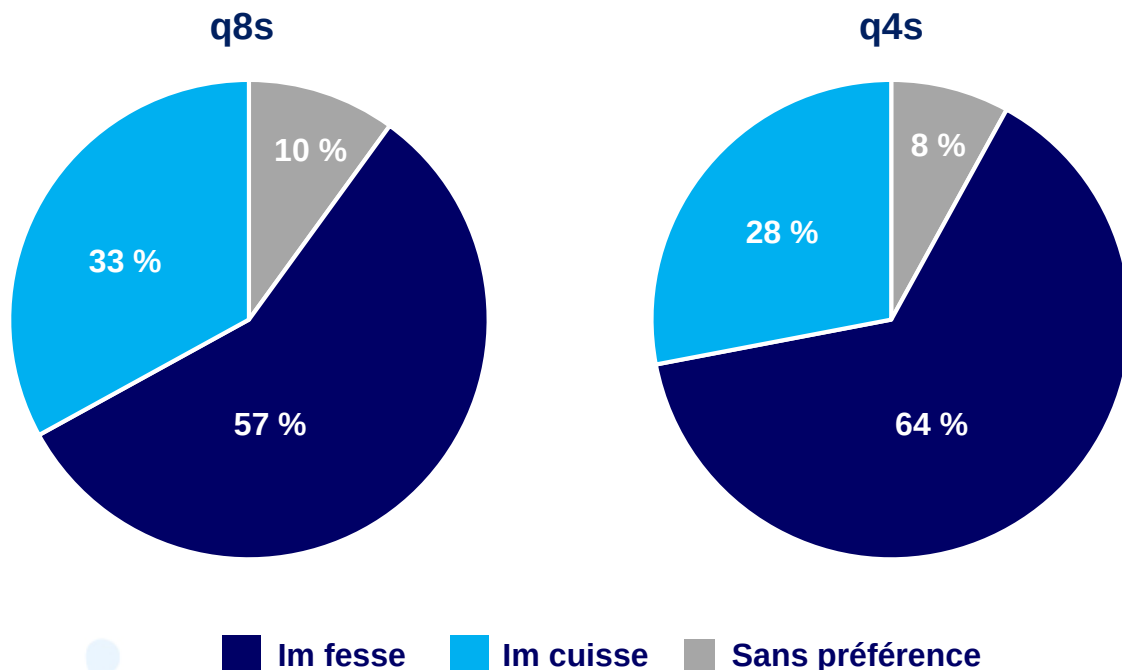
*Analyse multivariée à M1 : p = 0,009 avec IMC et p = 0,02 sans OLI **Analyse multivariée à M3 : p = 0,03 sans OLI (Oral lead in)

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 $< 4 \times \text{PA-Cl}_{90}$ (soit $4 \times 166 = 664$ ng/ml pour les Cl_{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 $29,4 \text{ kg/m}^2$
- Les auteurs évoquent l'impact potentiel de ces résultats sur la PrEP par CAB LA im

CAB + RPV im dans le vaste externe de PVVIH-1 contrôlés (3)

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

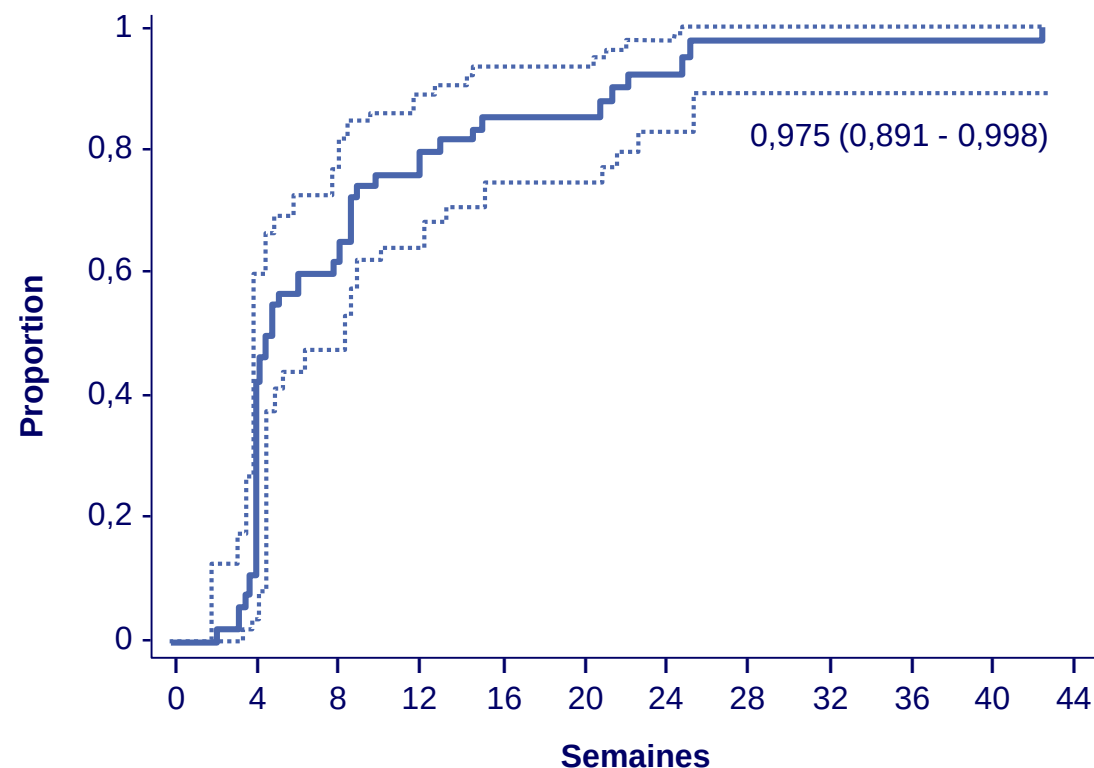
CAB + RPV LA im dans la Clinique Ward 86 de San Francisco : un programme spécifique (1)

- **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 $\rightarrow$ 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 $\rightarrow$ 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 D²EFT : DRV/r + DTG en échec de 1^{ère} ligne d'INNTI (1)

- 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

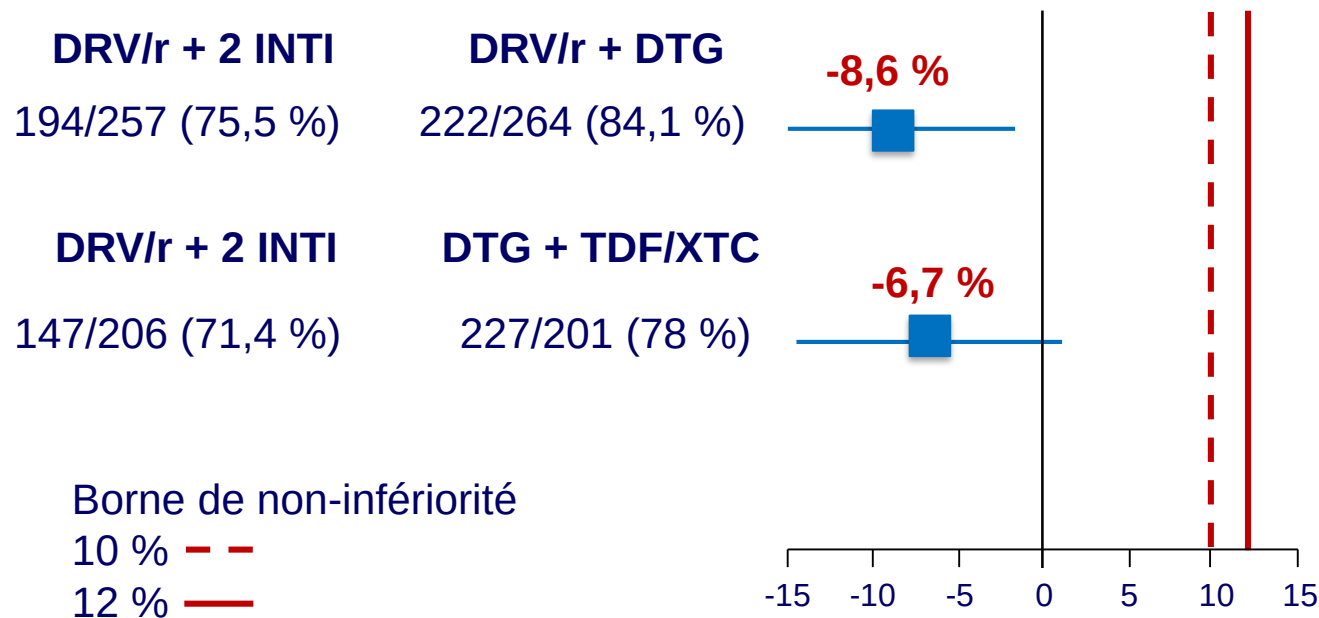
	Phase 1 (n = 109)		Phase 2 (n = 722)		
	DRV/r + 2 INTI (n = 53)	DRV/r + DTG (n = 56)	DRV/r + 2 INTI (n = 210)	DRV/r + DTG (n = 216)	DTG + TDF/XTC (n = 296)
Age moyen, années	39,4	39,6	39,6	39,0	39,5
Femme	55 %	48 %	54 %	57 %	55 %
Ethnicité					
Asiatique	37,7 %	35,7 %	24,3 %	23,6 %	23,3 %
Noire	60,4 %	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

Essai D²EFT : DRV/r + DTG en échec de 1^{ère} ligne d'INNTI (3)

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

Essai D²EFT : DRV/r + DTG en échec de 1^{ère} ligne d'INNTI (4)

Modification traitement ARV pour toxicité

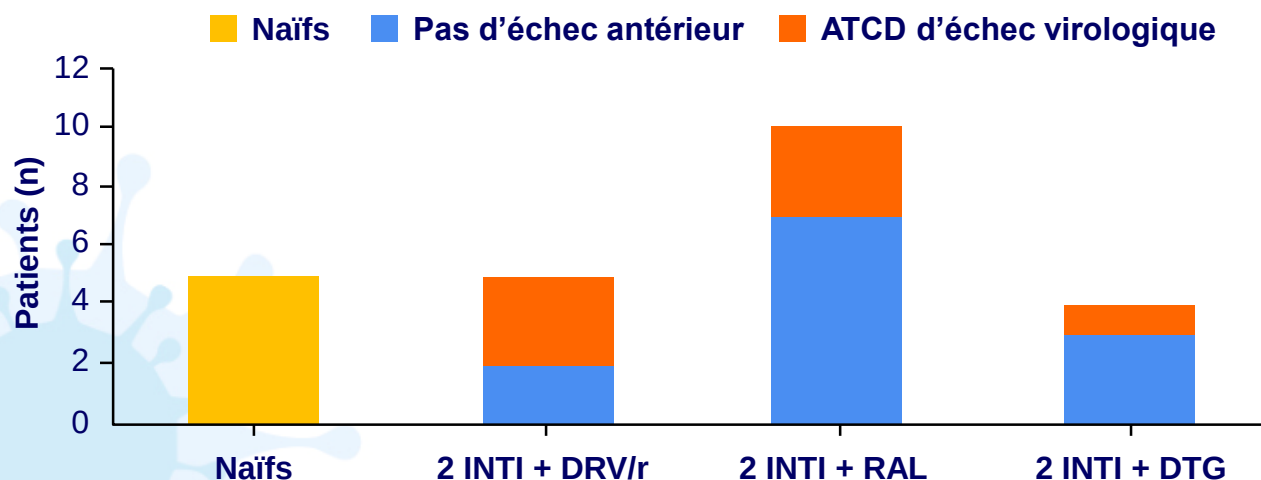
	DRV/r + 2 INTI (n = 210)	DRV/r + DTG (n = 216)	DTG + TDF/XTC (n = 296)
Hépatite	1	1	1
Anémie	3		1
Gastro-intestinale	2		
Neutropénie	1		
Eruption/myalgies		2	1
Rénale			3

- Prise de poids à S48 significativement plus importante dans le bras DRV/r + DTG (+ 2,7 kg) et le bras DTG + TDF/XTC (+ 1,7 kg)

Efficacité de BIC/FTC/TAF chez des patients infectés par le VIH-2

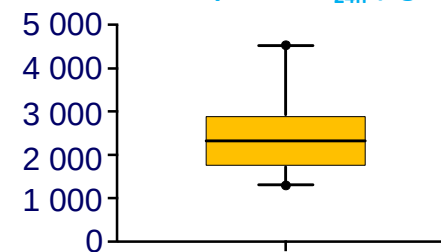
- Etude monocentrique, évaluant l'efficacité de l'association fixe BIC/FTC/TAF chez les 24 patients (10 hommes) infectés par le VIH-2
- Résultats
 - Médiane de suivi 27,8 mois (IQR = 16,4 - 36,2)
 - Un arrêt de la stratégie pour prise de poids
 - À la dernière visite, tous les participants avaient une 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

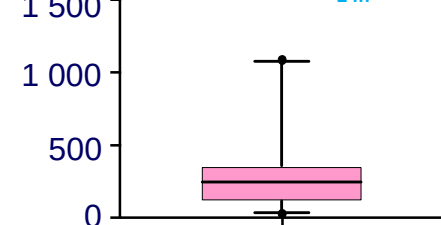


Concentrations plasmatiques de BIC/FTC/TAF

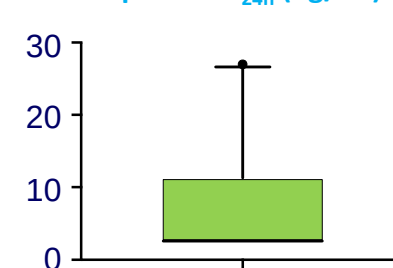
BIC plasma C_{24h} (ng/ml)



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



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



V. Mères - Enfants



Essai PROMISE-EPI ANRS 1237 : prévention de la transmission post-natale du VIH (1)

- Persistance d'un risque de transmission au cours de l'allaitement
- **Evaluation d'une intervention de prévention de la transmission post-natale combinant :**
 - Point of Care (POC) : CV maternelle par GenExpert durant visite post-natale S6-S8 et à M6
 - Traitement par lamivudine (3TC) des enfants exposés non infectés dont la mère a une CV > 1 000 c/ml à S6-S8 ou à M6 jusqu'à M12 ou 8 semaines après arrêt de l'allaitement
- **Bras contrôle** : prise en charge par programme de prévention du pays (Zambie, Burkina Faso)
- **Critère principal** : transmission du VIH à l'enfant à M12
- **Critères secondaires**
 - Période de haut risque de transmission définie comme absence de prévention post-natale et CV maternelle > 1 000 c/ml pendant l'allaitement
 - Tolérance/sécurité de 3TC

Résultats

- Entre décembre 2019 et septembre 2021 (arrêt COVID-19) 1 526 enfants exposés avec diagnostic VIH à S6-S8 post natal :
 - 20 enfants diagnostiqués VIH+ → traitement immédiat
 - 1 506 enfants exposés non infectés (1 342 en Zambie, 164 au Burkina Faso) randomisés (753 dans chaque bras)

Essai PROMISE-EPI ANRS 1237 : prévention de la transmission post-natale du VIH (2)

98

- Dans bras intervention, POC CV mère (11,6 % CV > 1 000 c/ml à S6-S8) conduit à initiation de 3TC chez 102 enfants (85 à S6-S8 et 17 à M6)
- A M12, 76 % des mères allaitent encore

	Bras intervention (POC + 3TC)	Bras contrôle (SOC)	p
Infection VIH enfant	1	6	
Incidence infection	0,2/100 p-a (IC 95 % : 0,005 - 1,0)	1,2/100 p-a (IC 95 % : 0,4 - 2,5)	0,066
Temps de risque élevé de transmission post-natale	0,55/100 p-a (IC 95 % : 0,50 - 0,60)	6,4/100 p-a (IC 95 % : 6,3 - 6,5)	< 0,01
EI sévères	8,2 %	7,0 %	0,44

- **Limites** : défaut de puissance lié à la fermeture des centres (COVID-19)
- **Conclusion** : possibilité de réduction à « quasi-zéro » du risque de TMF

Anomalies à la naissance au Kenya et en Afrique du Sud⁹⁹ (étude MANGO)

- **17 235 naissances**
 - Cohorte rétrospective Kenya ; mères VIH- : 11 469, VIH+ : 342
 - Cohorte prospective Kenya ; mères VIH- : 266, VIH+ : 279
 - Cohorte prospective Afrique du Sud ; mères VIH- : 3 271, VIH+ : 608
- **Anomalies congénitales majeures constatées chez 123 nouveau-nés (0,71 %)**
 - 111 chez mères VIH- (0,74 %)
 - 12 chez mères VIH+ (0,53 %)
- **Conclusion : pas de différence significative de risque d'anomalies congénitales majeures selon :**
 - Le statut sérologique VIH
 - L'exposition ou non à DTG

Anomalies à la naissance en Eswatini

- Examen à la naissance dans 5 hôpitaux de Eswatini (anciennement Swaziland, Afrique Australe) en 2021-2022 de 24 830 nouveau-nés vivants ou mort-nés
- Identification de 197 anomalies congénitales visibles (0,79 % ; IC 95 % : 0,69 - 0,91) dont 19 anomalies du tube neural (11/19 myéloméningocèle / méningocèle), 92 autres anomalies majeures (la plus fréquente : pieds varus)
- Incidences selon le statut sérologique VIH de la mère et les ARV à la conception

	Nouveau-nés (n)	Anomalie tube neural, n (%) IC 95 %	Autres anomalies majeures, n (%) IC 95 %	Anomalies mineures, n (%) IC 95 %	Total anomalies à la naissance n (%) IC 95 %
Total	24 830	19 (0,08 %) (0,05 - 0,12)	92 (0,37 %) (0,30 - 0,45)	91 (0,37 %) (0,30 - 0,45)	197 (0,79 %) (0,69 - 0,91)
VIH-	17 270	13 (0,08 %) (0,04 - 0,13)	64 (0,37 %) (0,29 - 0,47)	60 (0,35 %) (0,27 - 0,45)	134 (0,78 %) (0,65 - 0,92)
VIH+	7 554	6 (0,08 %) (0,03 - 0,17)	28 (0,37 %) (0,25 - 0,54)	31 (0,41 %) (0,28 - 0,58)	63 (0,83 %) (0,64 - 1,07)
DTG à la conception	4 832	4 (0,08 %) (0,02 - 0,21)	18 (0,37 %) (0,22 - 0,59)	22 (0,46 %) (0,29 - 0,69)	42 (0,87 %) (0,63 - 1,18)
EFV à la conception	1 248	2 (0,16 %) (0,02 - 0,58)	6 (0,48 %) (0,18 - 1,06)	8 (0,64 %) (0,28 - 1,27)	16 (1,28 %) (0,74 - 2,10)

- Conclusions**
 - Taux similaires d'anomalies à la naissance selon le statut sérologique VIH et la nature du traitement ARV
 - Avec les données de l'étude TSEPAMO (Bostwana) [10 anomalies tube neural/9 460 grossesses avec exposition à la conception soit 0,11 %], on obtient, avec plus de 14 000 naissances avec exposition à la conception au DTG, un constat d'un trouble du tube neural dans 14 cas (0,098 %)

PKPD de BIC pendant la grossesse et en post-partum (1)

- **Etude IMPAACT 2026** : en cours, non randomisée, ouverte, prospective, multicentrique de phase 4
- **Objectifs** : décrire la PK plasma de BIC chez la femme VIH pdt la grossesse et le post-partum
- **Méthode**
 - PK intensives sur 24h après BIC (50 mg qd vo) aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres (2T et 3T) et 6 à 12 semaines après l'accouchement (PP)
 - Mesures des concentrations plasmatiques de BIC par LC-MS/MS (LOQ = 78 ng/ml)

Caractéristiques démographiques des patientes et des nouveau-nés

Caractéristiques maternelles	n (%) ou Médiane (Q1, Q3)
Visite 2T (n = 12)	
Age gestationnel (semaines)	23,9 (21,8 - 24,9)
CV < LOQ	10 (83 %)
Poids (kg)	87,5 (75,4 - 90,5)
Albumine < limite inférieure à la normale	4 (33 %)
Visite 3T (n = 26)	
Age gestationnel (semaines)	32,0 (30,9 - 33,9)
CV < LOQ	23 (88 %)
Poids (kg)	90,8 (75,2 - 97,2)
Albumine < limite inférieure à la normale	19 (73 %)

Caractéristiques maternelles	n (%) ou Médiane (Q1, Q3)
Visite accouchement (n = 23)	
Age gestationnel (semaines)	39,3 (39,0 - 39,7)
CV < LOQ	19 (90 %)
Poids (kg)	94,9 (79,5 - 101,0)
Albumine < limite inférieure à la normale	10 (63 %)
Visite PP (n = 19)	
Semaines post-accouchement	8,29 (7,29 - 10,1)
CV < LOQ	13 (76 %)
Poids (kg)	81,7 (67,4 - 92,9)
Albumine < limite inférieure à la normale	0 (0 %)
Nouveau-nés (n = 22)	
Poids de naissance (g)	3 408 (3 130 - 3 620)

PKPD de BIC pendant la grossesse et en post-partum (2)

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

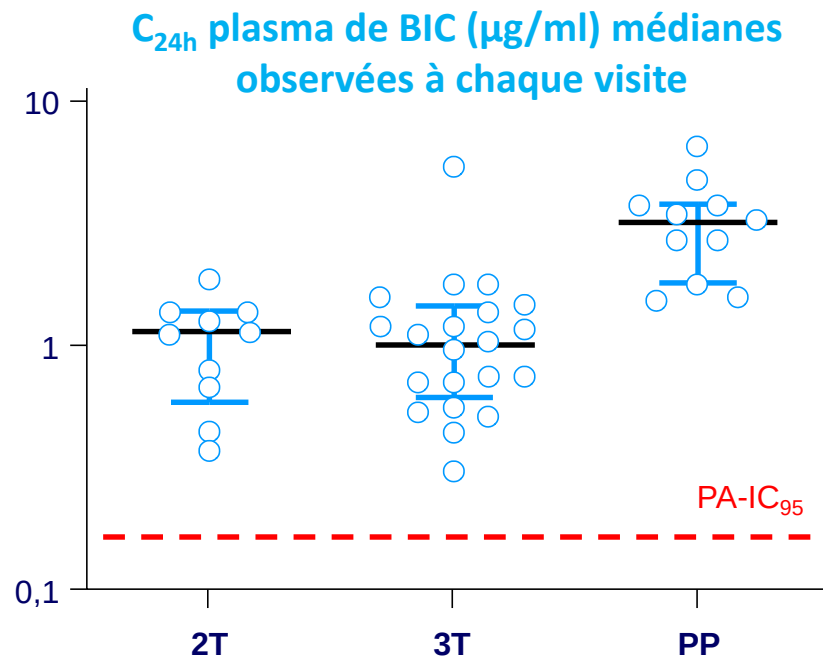
Paramètres	2T (n = 10)	3T (n = 21)	PP (n = 11)	RMG (IC 90 %) 2T/PP (n = 4)	RMG (IC 90 %) 3T/PP (n = 11)
ASC _τ (μg.h/ml)	53,4 (49,4 - 70,3)	51,8 (38,8 - 66,9)	126,0 (80,3 - 140,0)	0,51 (0,37 - 0,70)	0,44 (0,37 - 0,53)
C _{24h} (μg/ml)	1,13 (0,59 - 1,37)	1,01 (0,69 - 1,21)	3,30 (1,81 - 3,78)	0,28 (0,19 - 0,40)	0,29 (0,23 - 0,37)
CL/F (ml/h)	937 (712 - 1 013)	965 (747 - 1 287)	396 (358 - 623)	1,97 (1,43 - 2,72)	2,27 (1,91 - 2,70)
T _{1/2} (h)	11,2 (9,6 - 11,7)	11,3 (9,4 - 12,0)	18,3 (15,2 - 22,8)	0,48 (0,38 - 0,59)	0,58 (0,49 - 0,69)
C _{max} (μg/ml)	4,02 (3,69 - 4,90)	3,70 (3,07 - 4,66)	8,18 (6,40 - 9,39)	0,61 (0,44 - 0,84)	0,50 (0,43 - 0,58)

Résultats

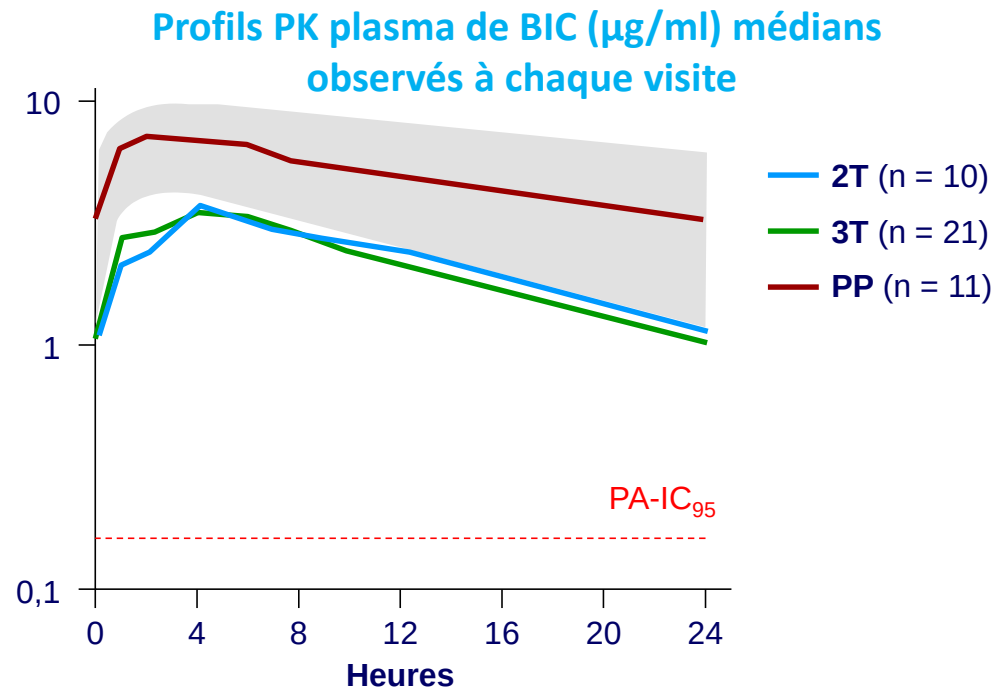
- Comparées aux données PP appariées, les ASC_τ de BIC sont respectivement abaissées de 49 % et 56 % et C_{max} de 39 % et 50 % aux 2T et 3T
- Au total, 6 (60 %) à 2T et 13 patientes (62 %) à 3T présentent des ASC_τ de BIC < au 10^{ème} percentile (58,7 μg.h/ml) d'adultes non prégnants alors qu'aucune en PP
- Parmi ces patientes dont ASC_τ 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
- Toutes les C_{24h} de BIC mesurées > 0,162 μg/ml (PA-IC₉₅ = CI₉₅ ajustée sur la fixation protéique)

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

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



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



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

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

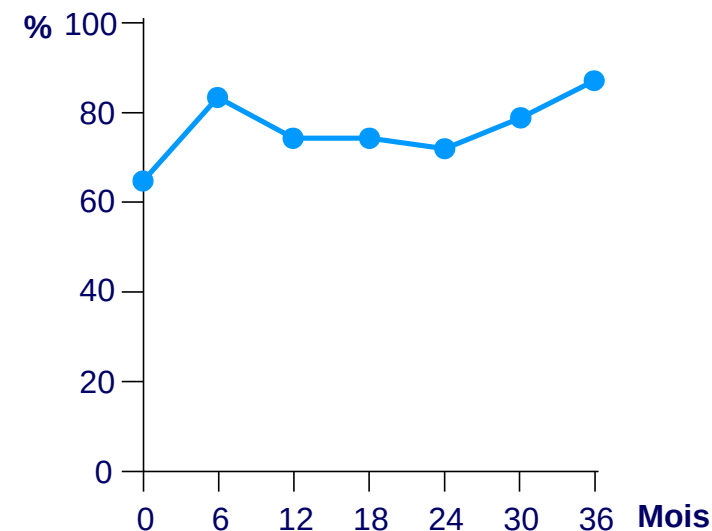
BIC/F/TAF chez les enfants en vie réelle (2)

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 (1)

- **Objectif** : développer un modèle PBPK (Physiologically-Based Pharmacokinetic) pour prédire la PK plasmatique de CAB et RPV LA im au cours de la grossesse
- **Méthode**
 - Modèle PBPK implémenté à partir des données publiées chez des sujets non prégnants pour CAB et RPV (vo et im) (*Rajoli RKR et al, J Infect Dis 2019 ; Spreen W, J Acquir Immune Defic Syndr 2014 ; Foca M, Pediatr Infect Dis J. 2016 ; Spreen W, J Acquir Immune Defic Syndr 2014*)
 - Les paramètres reflétant les modifications anatomiques, physiologiques et métaboliques de la grossesse, connus comme facteurs d'influence de la PK, sont ensuite appliqués au modèle PBPK développé
 - L'induction de l'UGT1A1 et du CYP3A4 par la progestérone est aussi incluse dans le modèle PBPK
 - Dans le modèle PBPK construit, les 3 premières doses sont injectées pendant le 2^{ème} trimestre, les 3 dernières doses sont injectées pendant le 3^{ème} trimestre et font partie des hypothèses
- **Résultats**
 - Sur la base des simulations, les C_{min} plasma après la 1^{ère} im (dose de charge) sont 29,5 % et 23,0 % plus faibles pendant la grossesse pour CAB et RPV et les C_{min} plasma après la 6^{ème} im sont 31,1 % et 29,2 % plus faibles pendant la grossesse pour CAB et RPV

Modèle PBPK de CAB et RPV LA im pdt la grossesse (2)

Caractéristiques physicochimiques et PK de CAB et RPV

Paramètres de CAB	
Masse moléculaire (g/mole)	427
Log P	1,04
Fixation protéique	99,3 %
pKa	10,04
Km/Vmax UGT1A1 (uM, pmol/min/mg)	148/660
Km/Vmax UGT1A9 (uM, pmol/min/mg)	90/200
Protéine majeure de fixation	Albumine

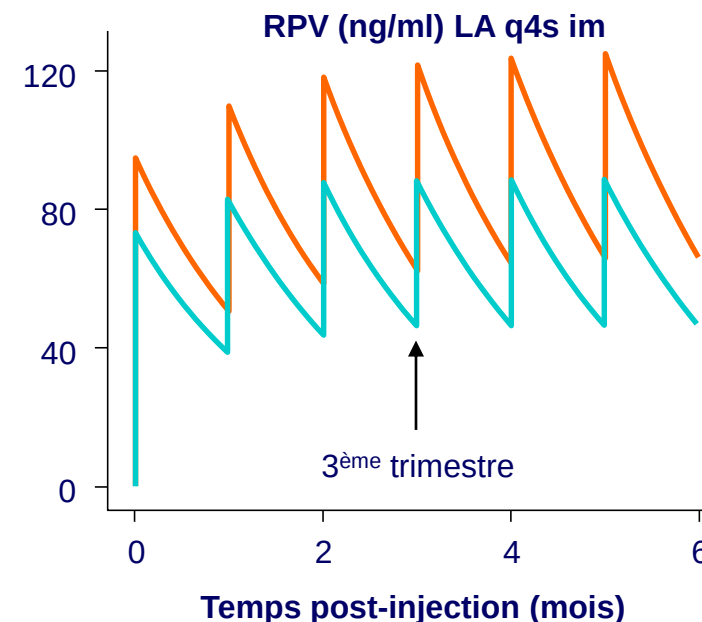
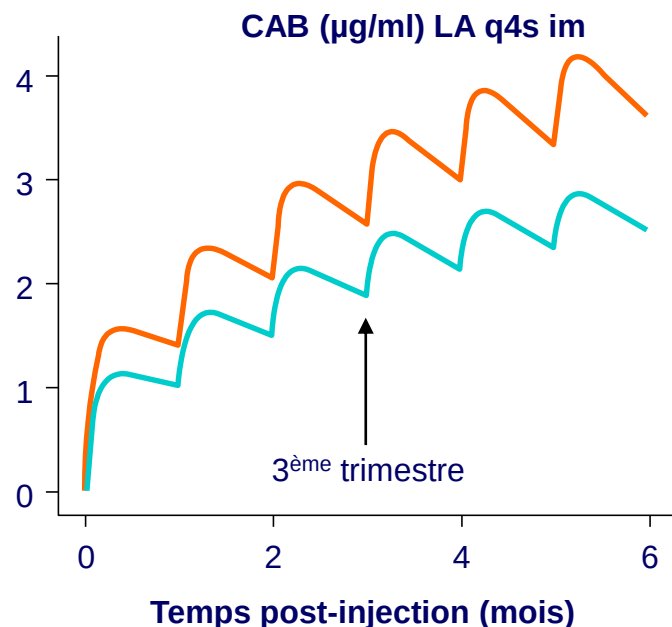
Paramètres de RPV	
Masse moléculaire (g/mole)	366
Log P	4,32
Fixation protéique	99,7 %
pKa	3,26
CLint CYP3A4 (µl/min/pmol)	2,04
Protéine majeure de fixation	Albumine

Comparaison des paramètres PK simulés et observés chez les femmes non enceintes

	ASC0-t (mg.h/l)	C _{max} (mg/l)	T _{max} (h)
	Simulé/observé (rapport)	Simulé/observé (rapport)	Simulé/observé (rapport)
RPV			
25 mg vo (état d'équilibre)	2,31/2,25 (0,92)	0,18/0,15 (1,20)	170/172 (0,99)
1200 mg im + 900 mg im	218/206 (1,06)	0,16/0,15 (1,07)	682/792 (0,86)
CAB			
30 mg vo	194/126 (1,54)	2,62/3,48 (0,75)	5,25/2,12 (2,47)
100 mg im	785/820 (0,96)	0,26/0,24 (1,08)	294/210 (1,40)
200 mg im	1 570/1 240 (1,27)	0,52/0,31 (1,68)	294/815 (0,36)
400 mg im	3 430/2 870 (1,20)	1,04/0,68 (1,53)	294/1 663 (0,18)
800 mg im	6 010/6 150 (0,98)	2,08/3,83 (0,54)	294/133 (2,21)

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

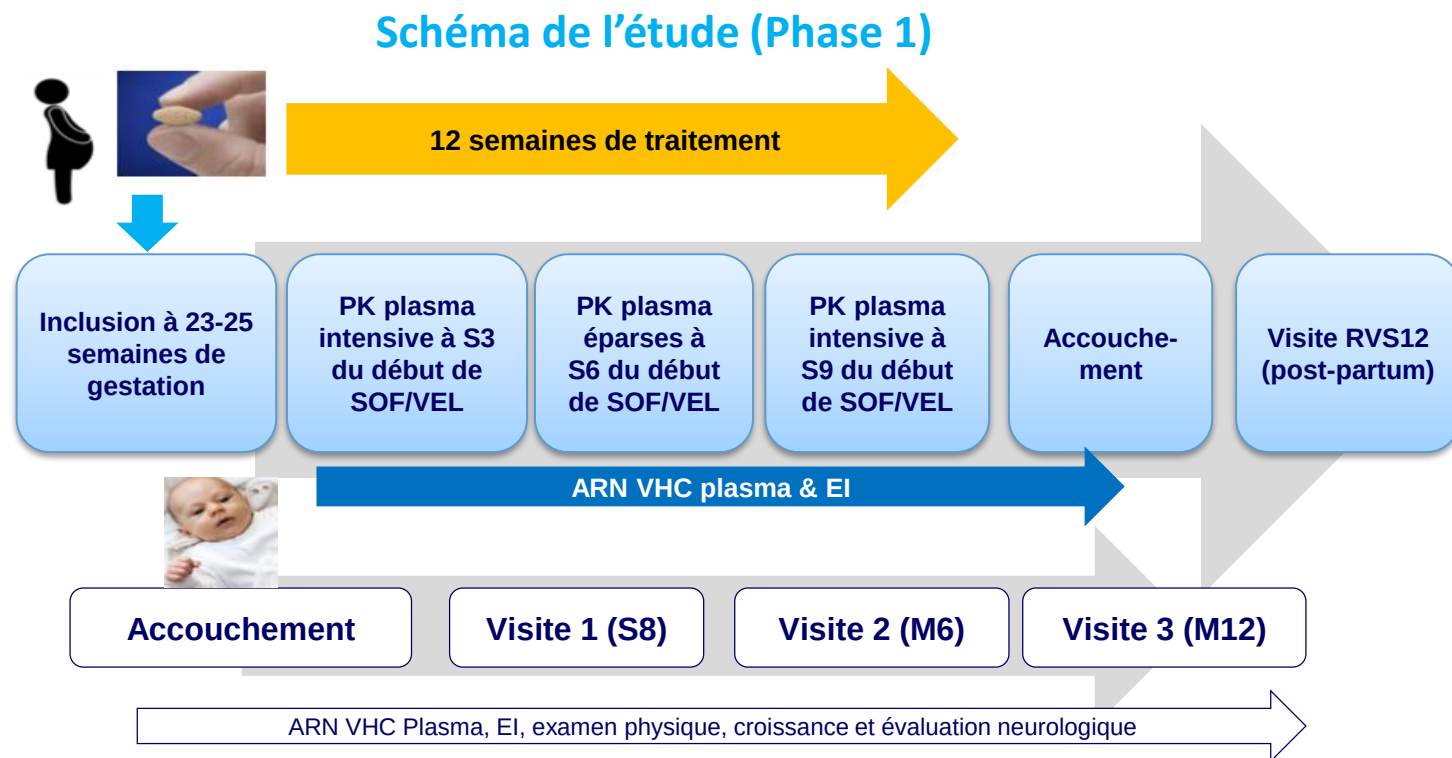


Conclusions

- 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 minime de la grossesse sur la PK de CAB après CAB LA im sur la base de données PBPK

PK de SOF/VEL chez des femmes enceintes VHC+ (1)

- Rappels :** le traitement anti-VHC par AAD au cours de la grossesse présente certains avantages
 - Motivation/engagement dû aux circonstances par rapport à l'observance thérapeutique
 - Prévention de la transmission périnatale du VHC
 - Diminution de la morbidité associée avec la difficulté de traitement VHC en post-partum et du dépistage périnatal
 - Une étude PK de SOF/LDV chez 9 femmes enceintes a montré des profils PK identiques pour SOF et LDV mais diminués pour le SOF-007 (métabolite inactif) par rapport à des sujets non prégnants (*Chappell CA et al, Lancet Microbe, 2020*)
- Objectifs :** comparer les paramètres PK de SOF/VEL chez des femmes enceintes VHC+ vs non-enceintes, évaluer l'issue de grossesse et la réponse virologique

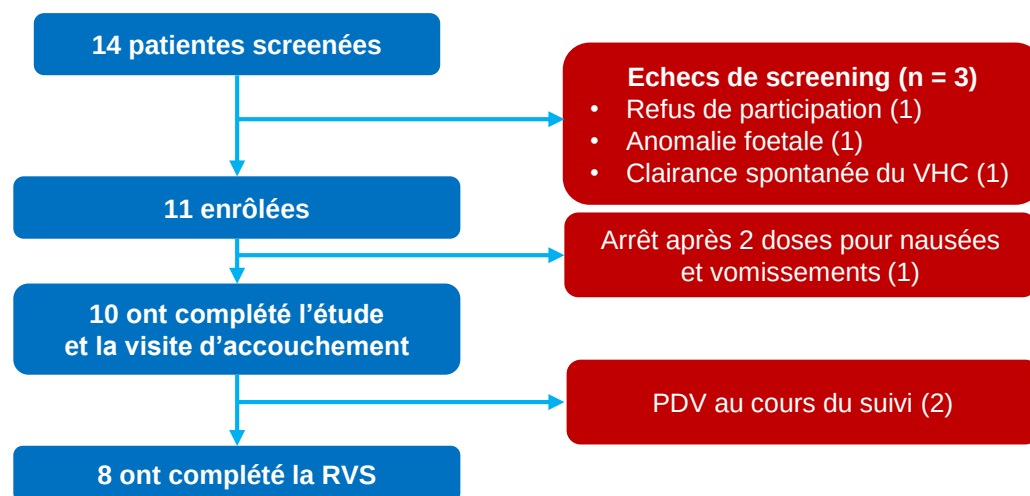


PK de SOF/VEL chez des femmes enceintes VHC+ (2)

Méthode

- Mesures des concentrations plasmatiques de SOF, SOF007 et VEL par technique validée UPLC-MS/MS
- Détermination des paramètres PK par méthode non-compartmentale (Poenix V8.3)
- Comparaison des rapports de moyennes géométriques (IC 90 %) à des données PK historiques de femmes non prégnantes

Diagramme de flux



Inclusion de 10 enfants à la naissance :

- 4 ont complété la visite de suivi à M12
- 3 sont encore suivis
- 2 PDV après la naissance
- 1 PDV après la 1ère visite de S8

Caractéristiques des patients VHC+

Caractéristiques	n (%) ou médiane (extrêmes)
Age	30 (25 - 39)
Caucasienne	10 (91 %)
Noire	1 (9 %)
VHC acquis via usage de drogue	10 (91 %)
VHC acquis via seringue souillée	1 (9 %)
VHC génotype 1	8 (73 %)
VHC génotype 3	3 (27 %)

PK de SOF/VEL chez des femmes enceintes VHC+ (3)

Paramètres PK plasma

Paramètres PK (Moyenne géo, IC 90 %)		Femmes enceintes (n = 10)	Femmes non- enceintes (n = 25)	RMG % (IC 90 %)
SOF	ASC _τ (ng.h/ml)	2 040 (29,8)	1 484 (66,4)	1,38 (1,06 - 1,78)
	C _{max} (ng/ml)	1 455 (43,9)	1 226 (59,5)	1,19 (0,88 - 1,60)
SOF007	ASC _τ (ng.h/ml)	9 589 (18,8)	15 361 (22,4)	0,62 (0,55 - 0,71)
	C _{max} (ng/ml)	753 (21,9)	1 312 (32,6)	0,57 (0,49 - 0,67)
VEL	ASC _τ (ng.h/ml)	3 245 (39,9)	3 571 (72,0)	0,91 (0,67 - 1,23)
	C _{max} (ng/ml)	382 (38,4)	449 (77,1)	0,85 (0,63 - 1,15)
	C _τ (ng/ml)	41 (49,0)	50 (66,4)	0,82 (0,59 - 1,13)

Réponse virologique VHC

Visite	Screening	Inclusion	PK-1	PK-2	PK-3	Accou- chemen t	RVS12
CV VHC Plasma (c/ml)	1,8 (0,3 - 2,57) x 10 ⁵	3,2 (0,04 - 30,5) x 10 ⁵	0 (0 - 15)	0 (0 - 12)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)

- 100 % des patientes (n = 8) avec CV VHC indétectable (RVS12)
- Aucune CV VHC détectable chez les enfants testés (n = 8)

Issues de grossesse

	n (%) ou Médiane (min, max)
Age gestationnel à l'accouchement (SG + jours)	39 + 0 (35 + 4 - 39 + 3)
Prématuré (< 37 SG)	2 (18 %)
Poids à la naissance (g)	2 900 (2 580 - 3 810)
Durée de séjour à la maternité (jours)	3 (2 - 6)
Admission en soins intensifs	3 (30 %)

*SG : semaines de gestation

- **Conclusion :** ces données confortent la possibilité d'utiliser SOF/VEL chez les femmes enceintes VHC+ au 3^{ème} trimestre

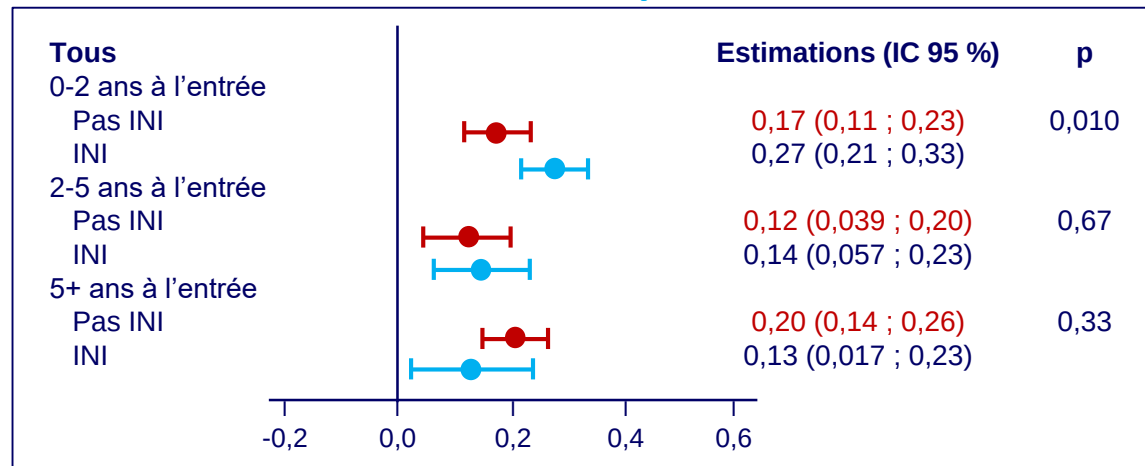
VI. Comorbidités, co-infections



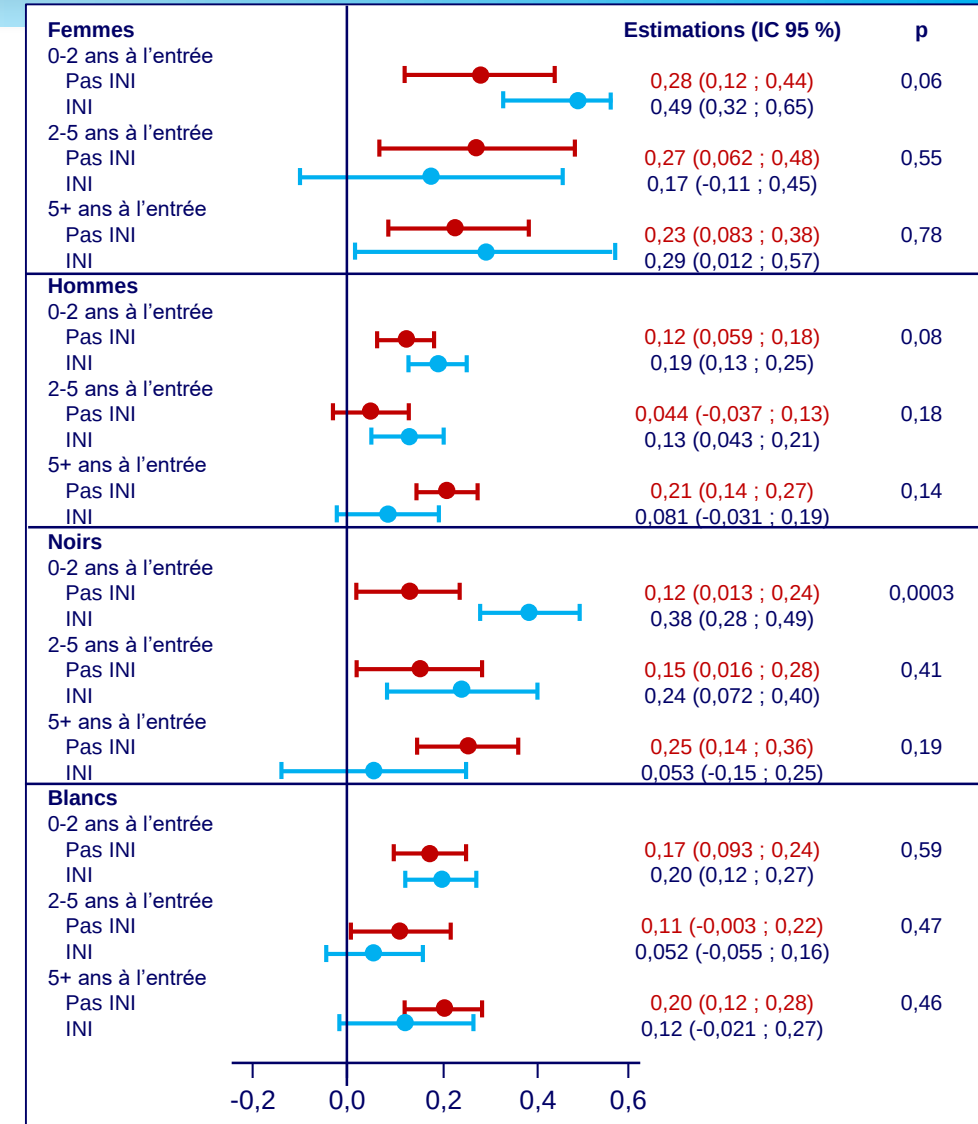
Évolution de l'IMC à long terme selon la prise d'INI ou pas

- 5 475 participants à l'essai de prévention REPRIEVE dont 2 493 sous INI

Evolution par année de l'IMC selon la durée d'ARV à l'inclusion et la prise d'INI ou non



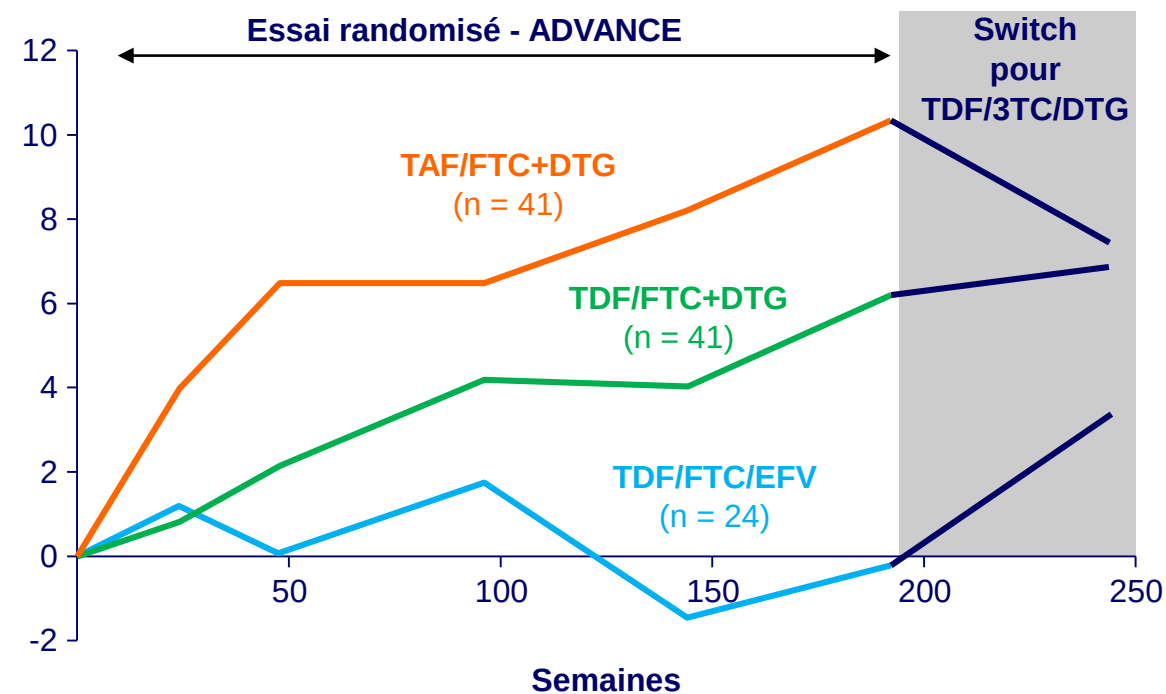
- Conclusions :** durant les 2 années de suivi
 - Pour les participants sous ARV depuis moins de 2 ans à l'inclusion, l'augmentation annuelle de l'IMC est plus élevée sous INI (0,29 vs 0,17), en particulier chez les femmes (0,51 vs 0,23) et les afro-américains (0,39 vs 0,19)
 - Pour les participants sous ARV depuis plus de 2 ans, augmentation modeste de l'IMC et non différente selon prise d'INI ou non



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



Impact de l'obésité sur l'interaction entre DTG et RFP (1)

- **Objectif** : comparer l'importance de l'interaction entre DTG (fraction métabolisée CYP3A4 > UGT1A1) et rifampicine (RFP) chez des patients obèses et non obèses à l'aide d'un modèle PBPK
- **Méthode**
 - Implémentation des modèles PKpop publiés dans le logiciel PBPK Matlab® R2020a (*Stader F et al, CPT Pharmacometrics & Syst Pharmacol 2019*) de manière à décrire au mieux les modifications d'ordre physiologique d'une population caucasienne obèse (*Berton M et al, Clin Pharmacokinet, 2022*)
 - Le modèle PBPK développé a d'abord été validé chez le non-obèse (IMC : 18,5 - 30 kg/m²), puis en dose unique et répétée chez les non-obèses et obèses puis en tenant compte de l'interaction avec RFP (600 mg qd) sans ajustement de dose de DTG (50 mg qd) puis avec double dose (50 mg bid)

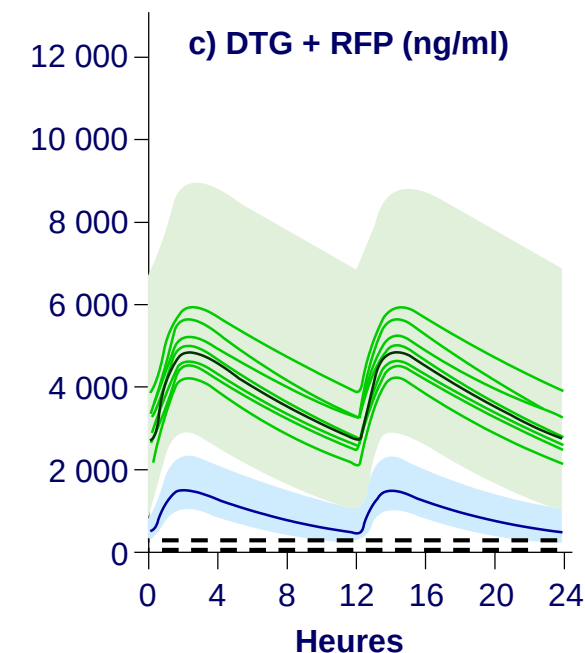
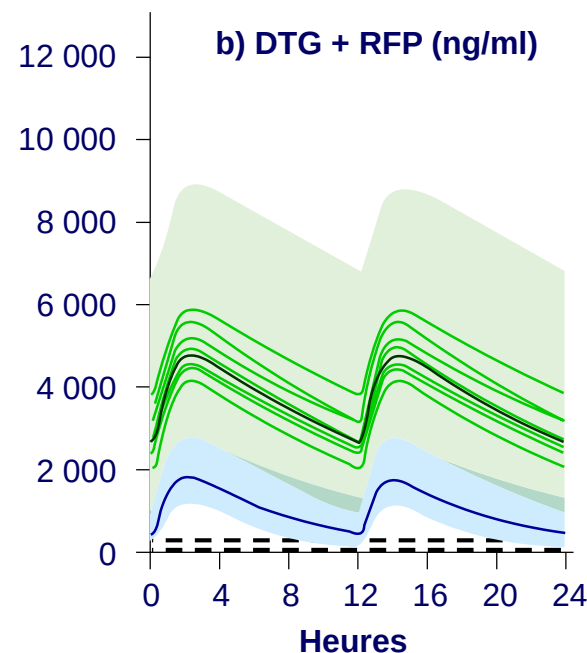
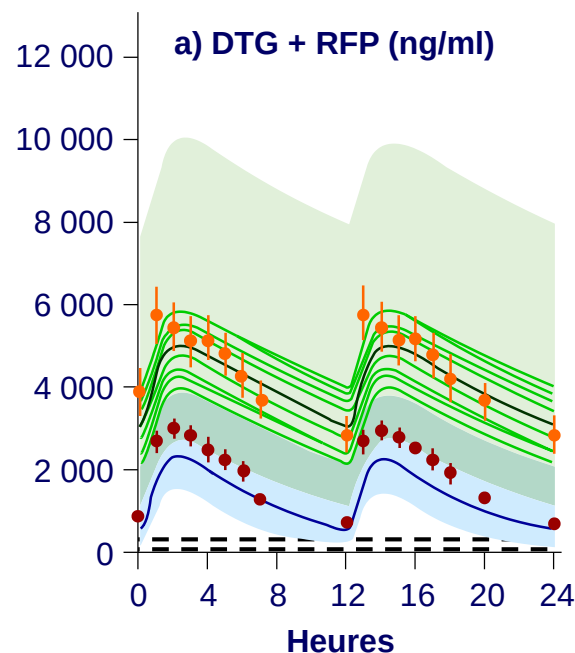
Rapports des paramètres PK plasma observés vs prédits de DTG post DTG (50 mg bid) ± RFP (600 mg qd) chez les non-obèses, les obèses et les obèses morbides

	Non-obèse (IMC 18,5 - 30 kg/m ²)		Obèse (IMC 30 - 40 kg/m ²)	Obèse morbide (IMC 40 - 50 kg/m ²)	Rapport DDI* Obèse avec RFP/non-obèse sans RFP	
DTH	Rapport DDI observé	Rapport DDI prédit	Rapport DDI prédit	Rapport DDI prédit	Rapport DDI prédit (Obèse IMC 30 - 40 kg/m ²)	Rapport DDI prédit (Obèse IMC 40 - 50 kg/m ²)
C _{max} (ng/ml)	0,56	0,45	0,47	0,47	0,37	0,29
C _t (ng/ml)	0,28	0,17	0,20	0,21	0,17	0,15
ASC _t (ng.h/ml)	0,46	0,32	0,35	0,35	0,28	0,23

* Rapport DDI : Drug-Drug Interaction

Impact de l'obésité sur l'interaction entre DTG et RFP (2)

Profils PK plasma prédits de DTG post DTG (50 mg bid) (vert) $\pm$ RFP (600 mg qd) (bleu)
chez les non-obèses (a), les obèses (b) et les obèses morbides (c)

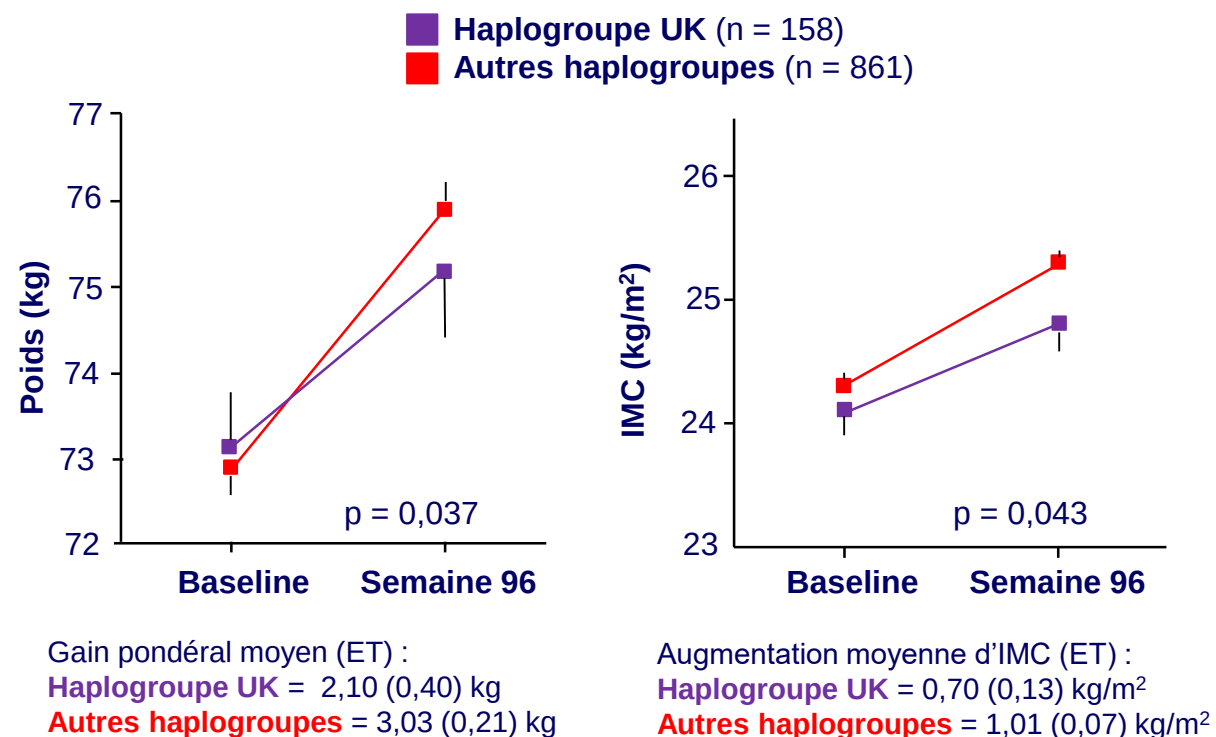


Conclusions

- Le modèle PBPK développé a permis de caractériser l'effet combiné de l'obésité et de l'induction de la RFP sur la baisse de l'exposition plasmatique et de la C_{12h} de DTG
- Cependant, la proportion simulée de sujets avec $C_{12h} > 300$ ng/ml n'était pas significativement différente entre les 3 populations étudiées non-obèses (77 %), les obèses (73 %) et les obèses morbides (71 %)
- Aucun des sujets obèses n'avait de $C_{12h} < 64$ ng/ml (PA-IC₉₀, CI₉₀ ajustées sur la fixation protéique plasmatique)

- Etude rétrospective dans cohorte espagnole CoRIS
- 1 019 PVVIH ayant initié ARV (dont 63,1 % avec 2 INTI + INI) avec données à 96 semaines et biobanque de prélèvements disponibles
- **Génotypage de l'ADN mitochondrial avec répartition en haplogroupes** (HV : 36,9 %, UK : 15,5 %, JT : 13,5 %, IWX : 4,4 %, non-N : 18,4 %, indéfini : 11,3 %)
- **Ajustement sur variables associées à la prise de poids** dans cet échantillon (*Berenguer, CID2022*), genre, âge, IMC initial, pays de naissance, statut sida, CD4, CV, type d'ARV
- **Conclusion** : l'haplogroupe ADN mitochondrial UK était associé à une prise de poids et une augmentation de l'IMC après initiation ARV

Poids et IMC moyens estimés à J0 et S96 en fonction haplogroupe UK ou pas



- **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

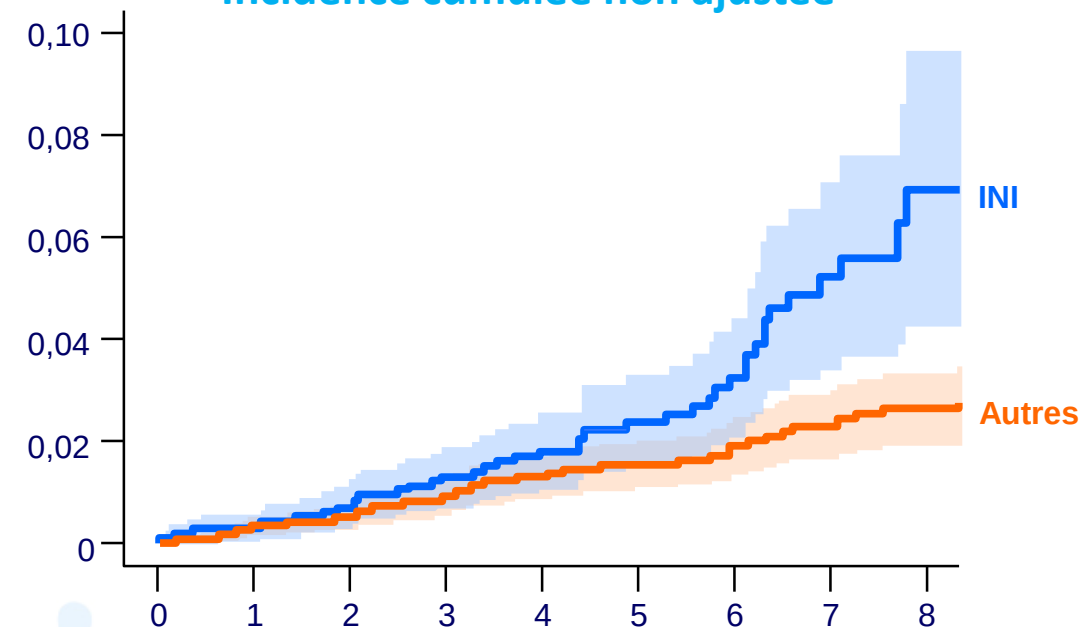
Caractéristiques des patients

	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 %

Inhibiteurs d'intégrase : impact sur les événements cardiovasculaires (2)

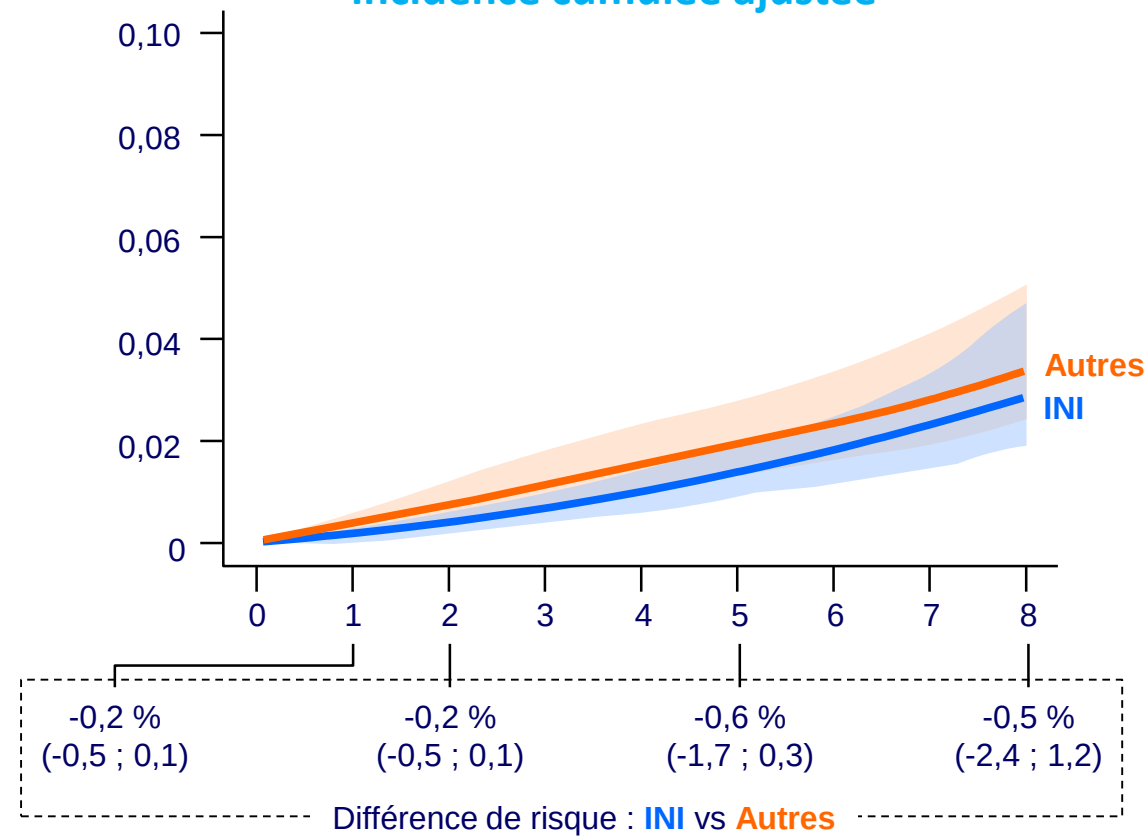
- Survenue de 116 événements cardiovasculaires au cours du suivi médian de 4,9 années (IQR : 2,4 - 7,4)

Incidence cumulée non ajustée



N à risque	Années depuis initiation ART	0	1	2	3	4	5	6	7	8
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	

Incidence cumulée ajustée



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

Comparaison de l'activation immunitaire chez des HSH VIH+ sous TAR et chez des HSH VIH- sous PrEP (1)

120

- Plusieurs études ont rapporté la persistance d'activation immunitaire chez les VIH+, y compris avec une CV contrôlée sous TAR
- **Objectif** : comparer les marqueurs d'activation immunitaire et de lésions neuronales entre des VIH+ traités et des contrôles VIH- sous PrEP ayant le même style de vie
- **Méthode** : comparaison, entre les HSH VIH+ traités, les HSH VIH- sous PrEP et des volontaires sains VIH- sans PrEP
 - Activation immunitaire par mesure de la beta-2 microglobuline et de la néoptérine dans le sérum et dans le LCR
 - Intégrité de la barrière hémato-encéphalique par mesure du rapport albumine LCR/albumine plasma
 - Souffrance neuronale par la mesure des protéines légères des neurofilaments (Nfl) dans le LCR

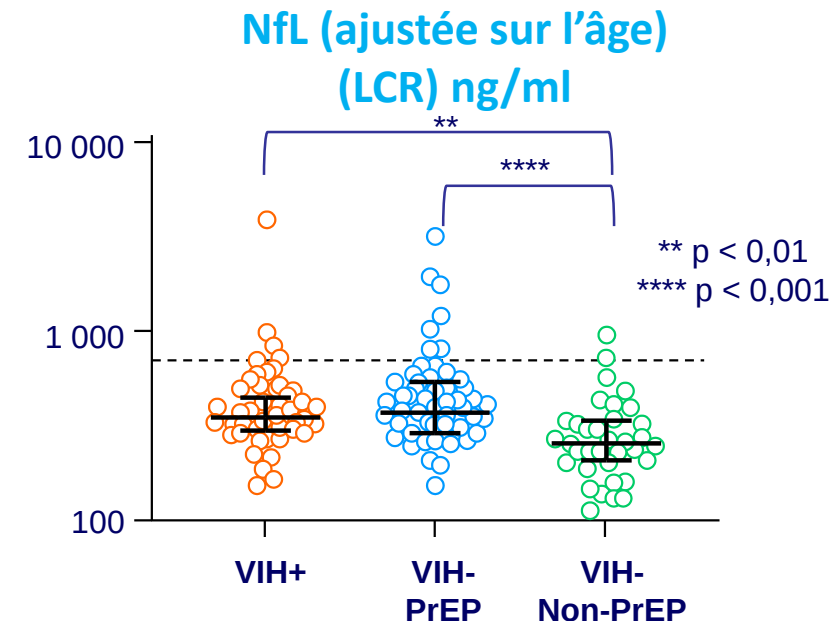
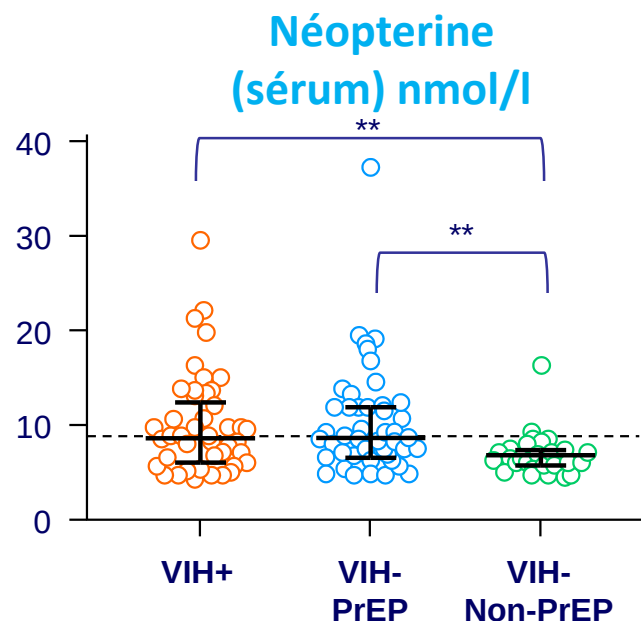
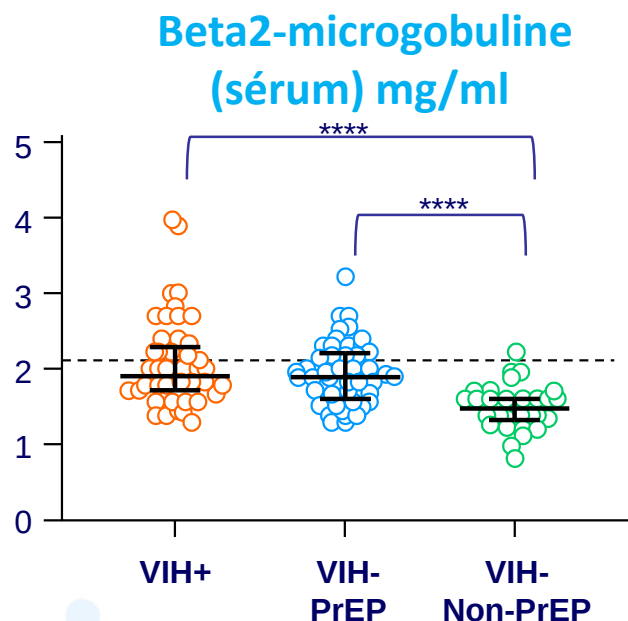
Population de l'étude

Caractéristiques	VIH+ (n = 50)	VIH- sous PrEP (n = 50)	VIH- non-PrEP (n = 35)
Sexe : homme, n (%)	50 (100)	50 (100)	15 (43)
Age (années) : médiane (extrêmes)	37,8 (24 - 68)	35,5 (22 - 68)	44,8 (22 - 66)
CD4 : médiane/mm ³ (IQR)	670 (482 - 895)	850 (620 - 1 100)	810 (660 - 1 100)
CV plasma < 50 c/ml	100 %	NA	NA
CV LCR < 50 c/ml	100 %	NA	NA

Comparaison de l'activation immunitaire chez des HSH VIH+ sous TAR et chez des HSH VIH- sous PrEP (2)

121

Résultats



- Marqueurs d'inflammation et de souffrance neuronale plus élevés chez les VIH+ et les HSH VIH- sous PrEP, par rapport aux volontaires sains VIH-
- Ces résultats suggèrent le rôle de facteurs non liés au VIH à l'origine de cette activation immunitaire et de souffrance neuronale
- Les HSH VIH- sous PrEP sont une bonne population contrôle pour des HSH VIH+

Essai HPTN 083 : DMO sous CAB-LA im ou TDF/FTC en PrEP (sous-étude)

122

- 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

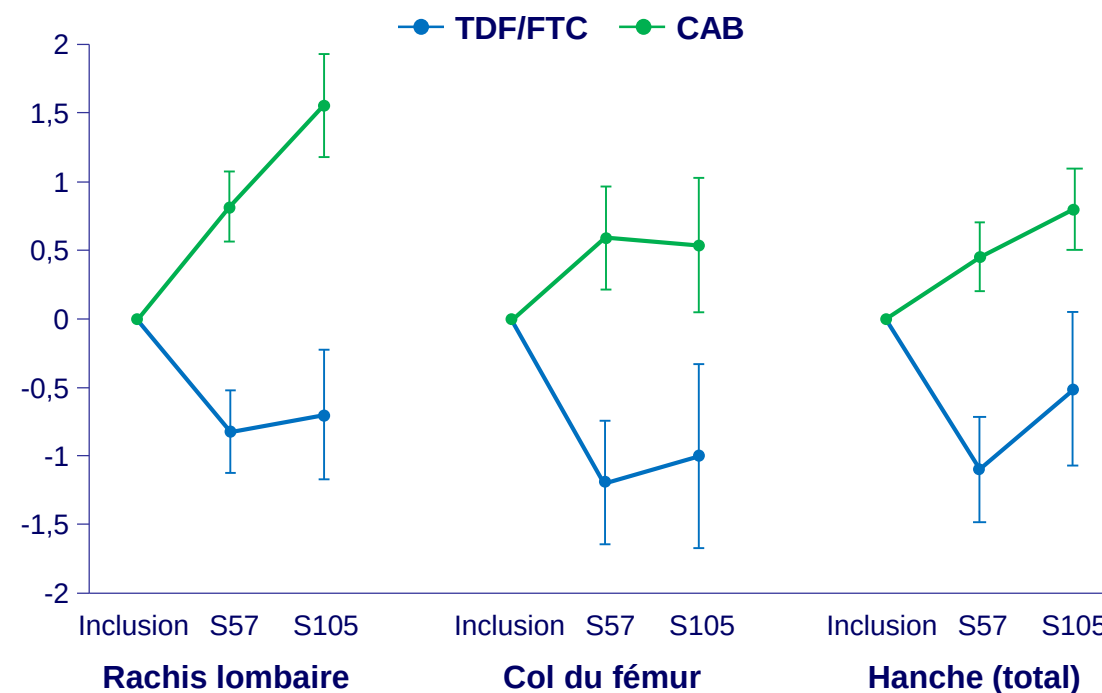
	TDF/FTC (n = 122)	CAB-LA (n = 132)
Z-score moyen (DS)		
Rachis lombaire	-0,44 (1,2)	-0,59 (1,4)
Col du fémur	-0,23 (1,0)	-0,21 (1,1)
Hanche (total)	-0,26 (1,0)	-0,28 (1,0)
DMO basse* %	14,8 %	16,2 %

*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

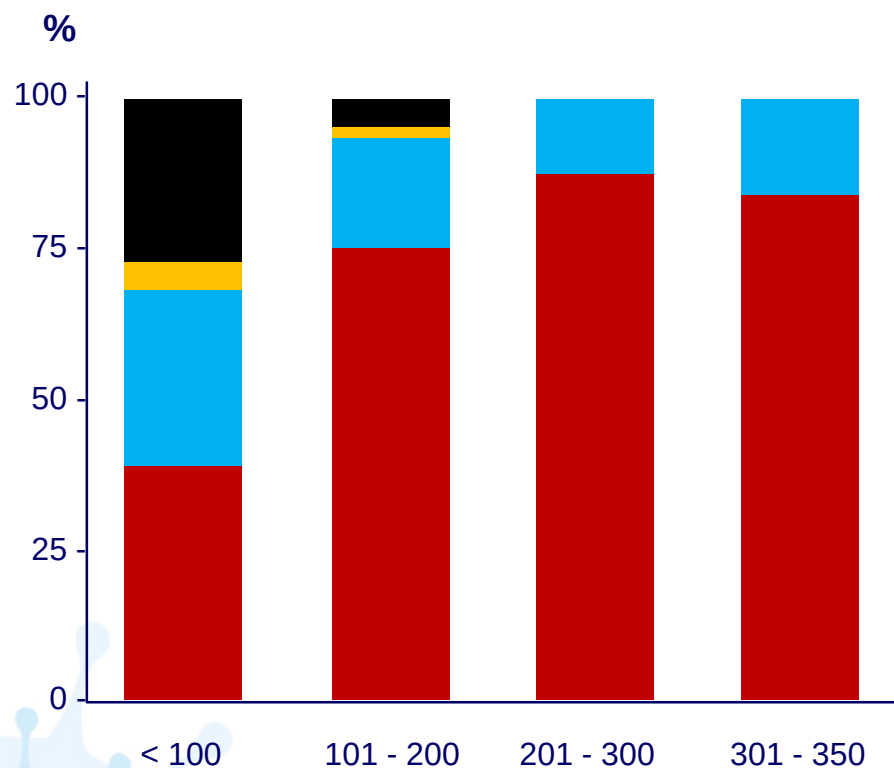


Mpox chez PVVIH avec $CD4 < 350/mm^3$: une série internationale (1)

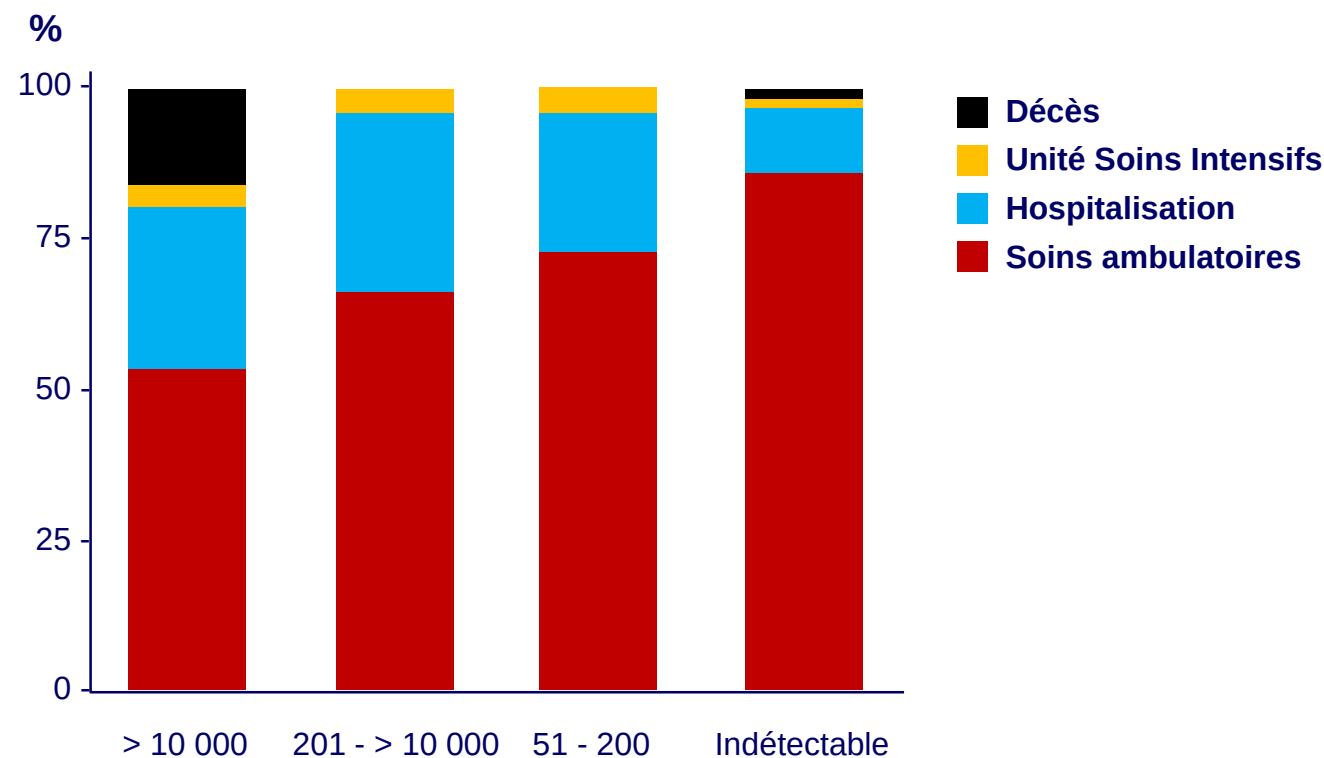
- **Etude internationale (19 pays, notamment Mexique, Pérou, Etats-Unis), recueil des données standardisé**
- **Critères d'inclusion : PVVIH adultes, $CD4 < 350/mm^3$ et/ou stade C CDC, PCR mpox positive**
- **Données démographiques à l'inclusion (n = 382)**
 - **Age** médian : 35 ans (IQR = 30 - 43)
 - **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 %)

Mpox chez PVVIH avec $CD4 < 350/mm^3$: une série internationale (2)

Devenir selon $CD4/mm^3$



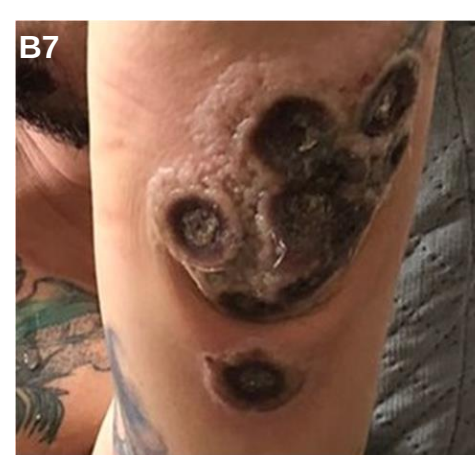
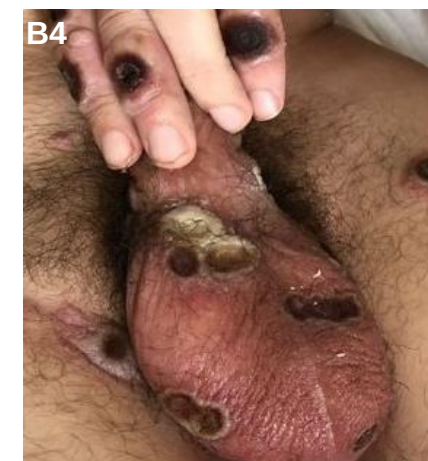
Devenir selon CV c/ml



- Mortalité si $CD4 < 100/mm^3$: 27,1 % (si CV < 50 c/ml : 7 % et si CV $> 10\ 000$ c/ml : 29,7 %)

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

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

DTG en association au traitement anti-BK avec rifampicine : simple ou double dose ? (1)

127

- **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

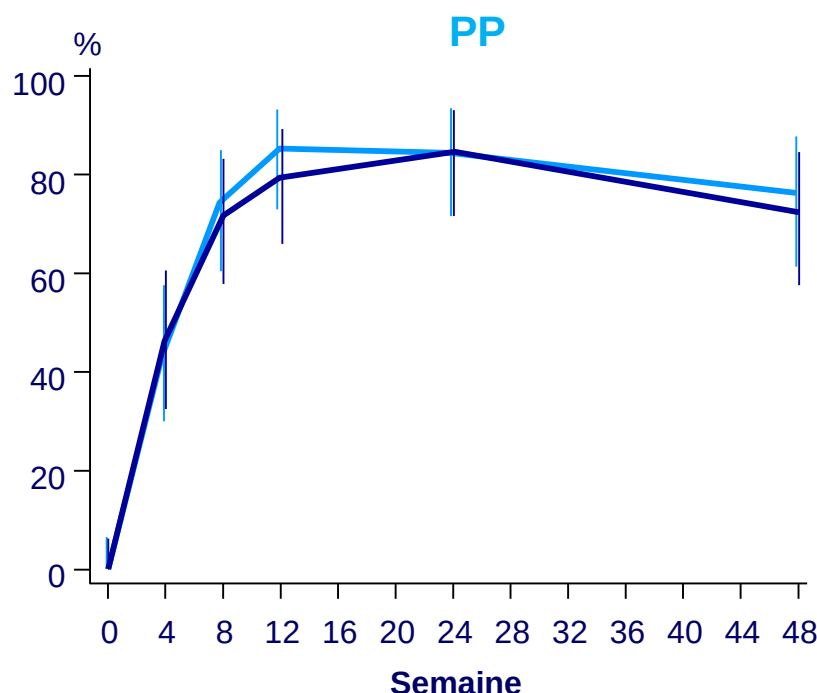
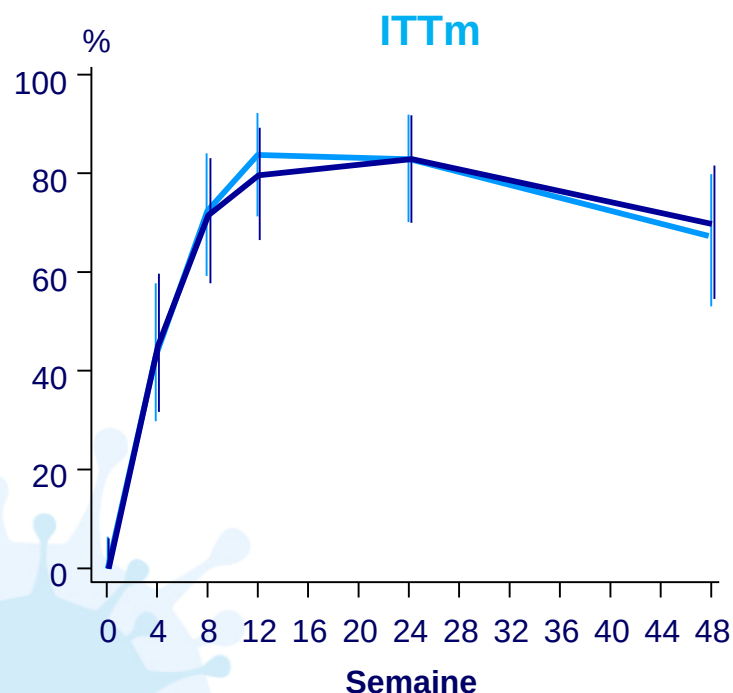
Caractéristiques des patients

	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



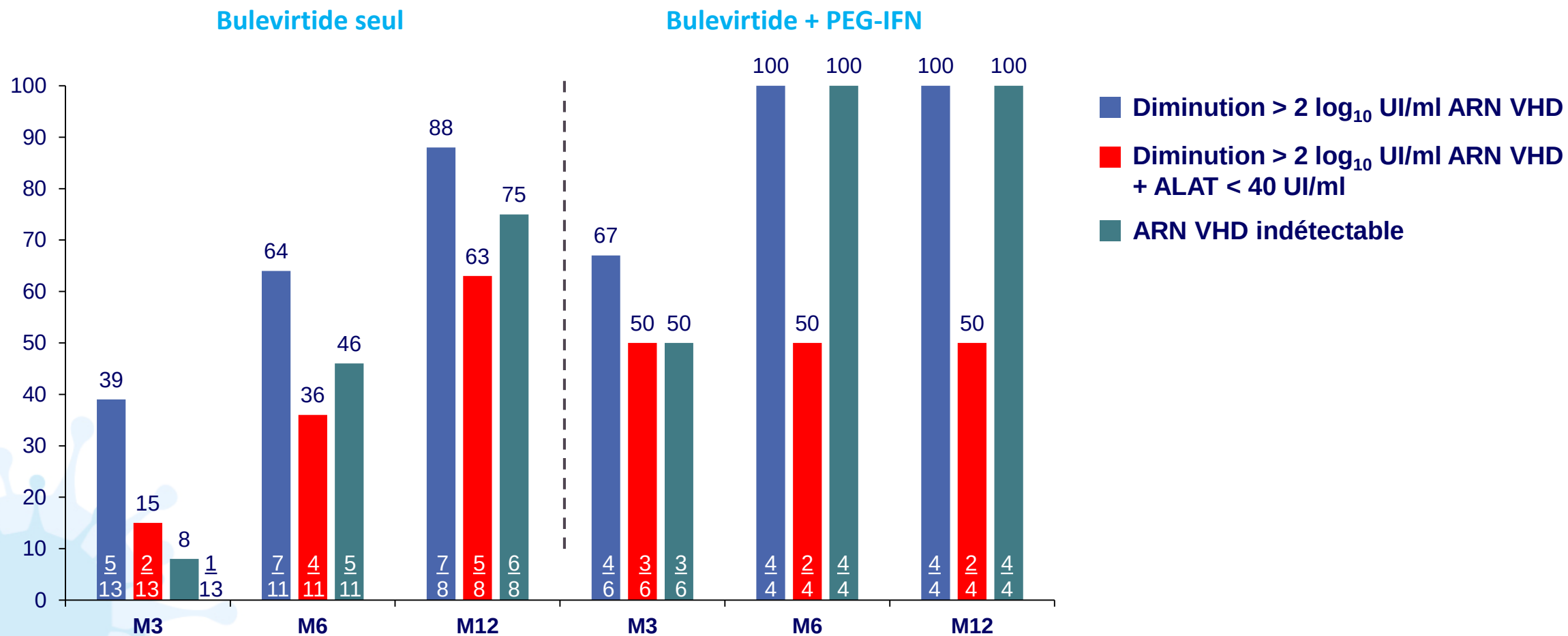
- Taux d'échec virologique confirmé à S48 similaire dans les 2 bras :
 - 17 % DTG double dose
 - 18 % DTG simple dose
- Pas d'émergence de résistance à DTG
- EI grade 3/4 liés au traitement : 9 % DTG double dose vs 5 % DTG simple dose

Bulevirtide dans la co-infection VIH/VHB/VHD (1)

- **21 patients co-infectés VIH/VHB/VHD de l'ATU bulevirtide** (fibrose sévère ou cirrhose sans décompensation ou fibrose modérée avec ALAT élevées)
 - 14 patients sous bulevirtide 2 mg qd sc seul (n = 14) ou associé à PEG-IFN alpha-2a (n = 7)
 - Tous les patients sous TAF ou TDF
- **Caractéristiques des patients**
 - Homme : 71 %
 - Age moyen : 48 ans
 - ARN VHD, médiane : 6,09 log₁₀ UI/ml
- **Bonne tolérance de bulevirtide**
- **Interruption du traitement avant M12 : 8 (38 %)**
 - 2 événements indésirables non liés au traitement
 - 3 perdus de vue
 - 3 non répondeurs

Bulevirtide dans la co-infection VIH/VHB/VHD (2)

Réponse virologique et biochimique (%)



Efficacité de la vaccination tardive contre HPV chez des HSH VIH+ (1)

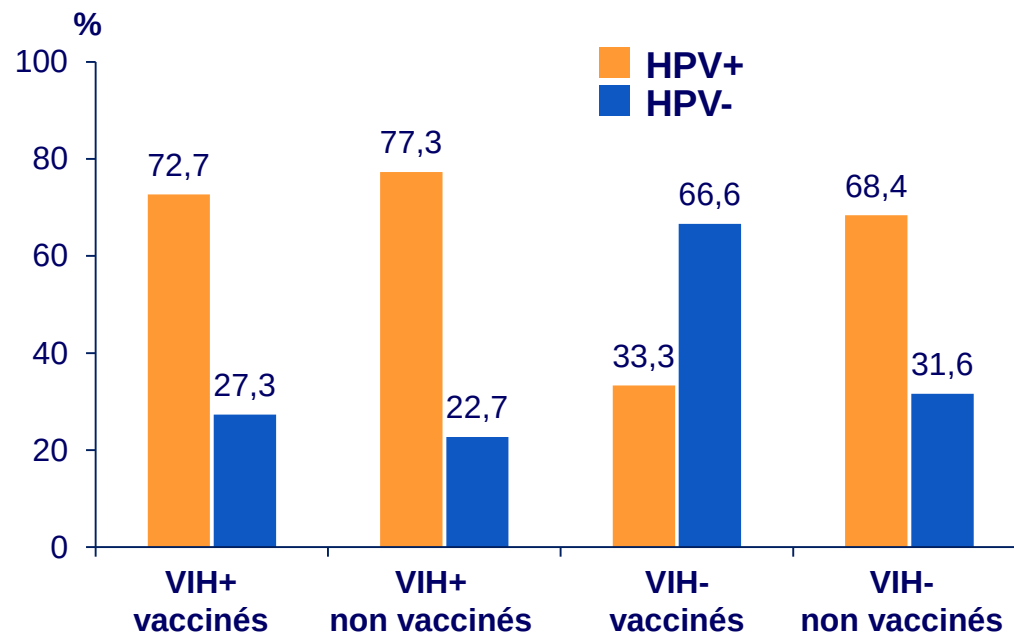
- Evaluer, chez des HSH VIH+ < 45 ans, le taux de vaccination « tardive » contre HPV (après le début de l'activité sexuelle), la fréquence de détection d'un HPV au niveau anal et la fréquence de lésions dysplasiques anales par rapport à des HSH VIH-

	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

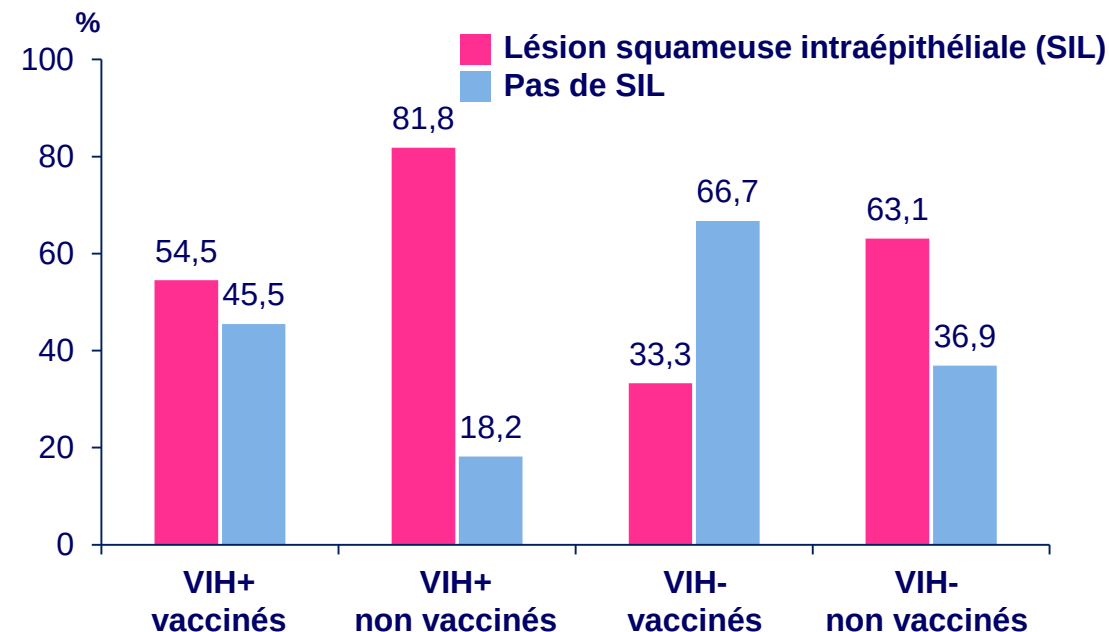
Efficacité de la vaccination tardive contre HPV chez des HSH VIH+ (2)

132

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

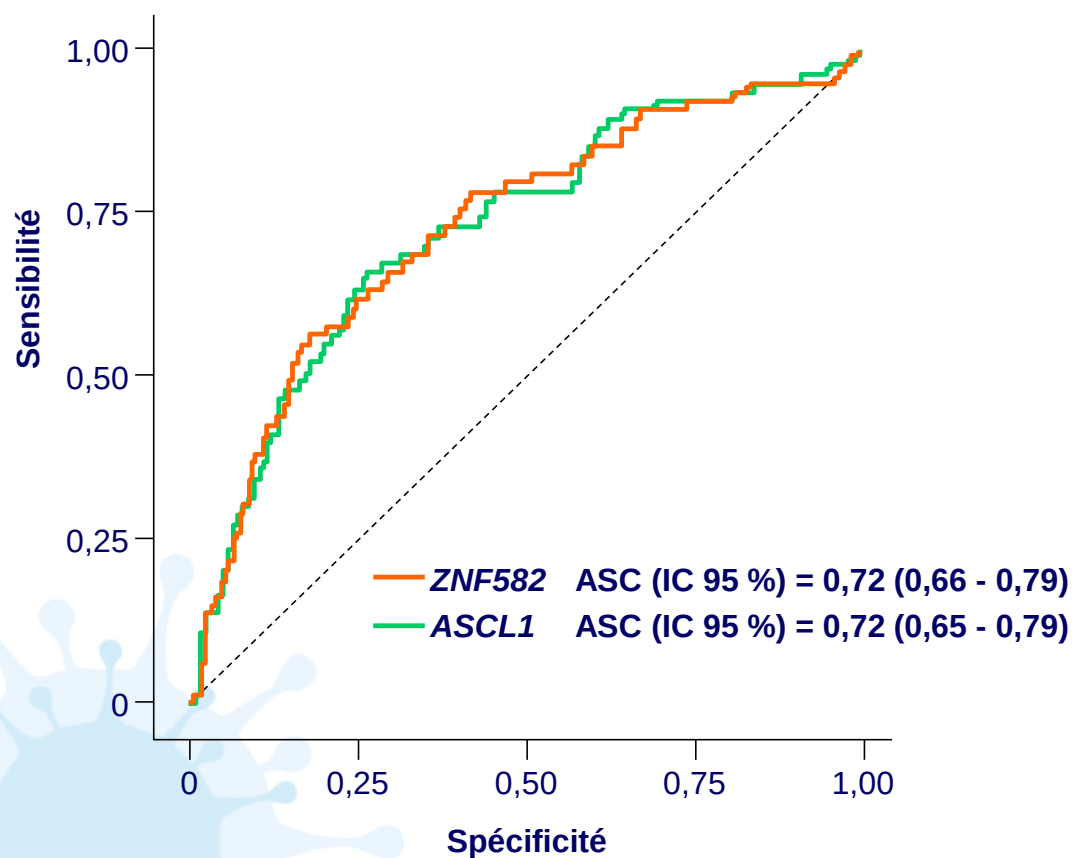
Niveau élevé de méthylation de gènes humains associé à un risque accru de cancer anal (1)

- **Rationnel** : absence de marqueur prédictif de l'évolution vers le cancer anal en cas de présence de lésions anales de haut grade (LSIL)
- **Objectif** : étude de la valeur prédictive de 2 marqueurs de méthylation (gènes humains *ASCL1* et *ZNF582*) sur la survenue de cancer anal
- **Patients et méthode**
 - Cohorte Française AIN3 (patients avec des lésions dysplasiques anales de haut grade)
 - 515 patients, âge médian : 49 ans, 40 % de femmes, 42 % PVVIH
 - Suivi médian de 36 mois (IQR = 32-41)
 - Survenue de 21 cancers anaux
 - Quantification du niveau de méthylation des gènes humains *ASCL1* et *ZNF582* par PCR en temps réel à partir des frottis anaux recueillis à l'inclusion dans la cohorte AIN3
- **Résultats**
 - Niveaux de méthylation plus élevés de *ASCL1* et *ZNF582* significativement associés à la cytologie HSIL, à la positivité de p16-Ki67, à la présence d'un HPV à haut risque et de l'HPV16
 - Associations conservées après stratification sur le statut sérologique VIH des patients

Niveau élevé de méthylation de gènes humains associé à un risque accru de cancer anal (2)

134

ASC de la quantification de la méthylation de *ASCL1* et *ZNF582* selon cytologie HSIL ou non HSIL



Analyses univariée et multivariée des marqueurs de méthylation avec l'évolution vers un cancer anal

	Analyse univariée			Analyse multivariée ajustée sur l'âge et le statut sérologique VIH		
	HR	IC 95 %	p	HR	IC 95 %	p
$\text{Log}_2 \Delta\Delta\text{Ct}$ (<i>ZNF582</i>)	1,31	1,15 - 1,50	< 0,001	1,26	1,08 - 1,48	0,004
$\text{Log}_2 \Delta\Delta\text{Ct}$ (<i>ASCL1</i>)	1,42	1,09 - 1,84	0,009	1,19	1,00 - 1,42	0,045

Conclusions

- *ZNF582* et *ASCL1* : marqueurs de méthylation sur frottis anal prédictifs d'un risque accru d'évolution vers le cancer anal chez des patients avec LSIL
- Nécessité de valider ces marqueurs dans des populations à risque mais avec des stades cytologiques moins avancés
- Possibilité d'utilisation comme outil de triage en cas de test HPV positif

VII. Prévention VIH

1. Modèles animaux
2. Données chez l'Homme



VII. Prévention VIH

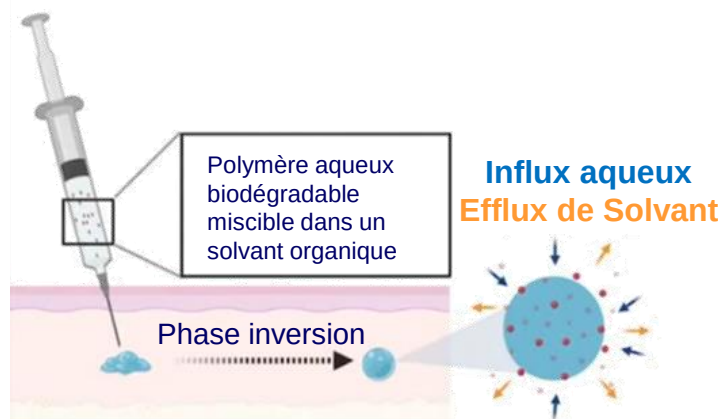
1. Modèles animaux



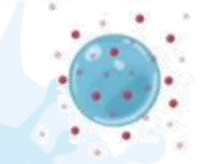
PK et imagerie Rayons X de CAB ISFI sc ULA chez la souris humanisée (1)

ISFI (*in situ forming implant*)

Injection sc, effet dépôt et libération lente du principe actif



Mécanismes de libération du principe actif



Par diffusion

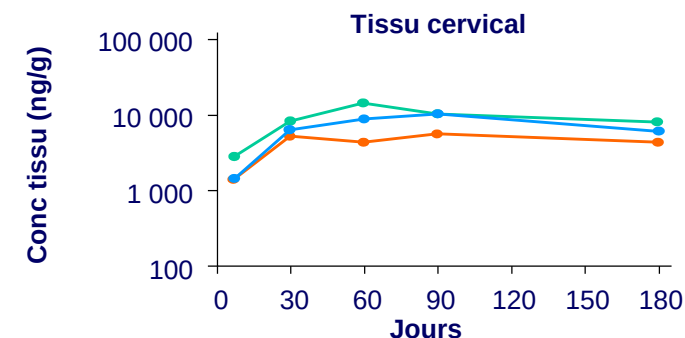
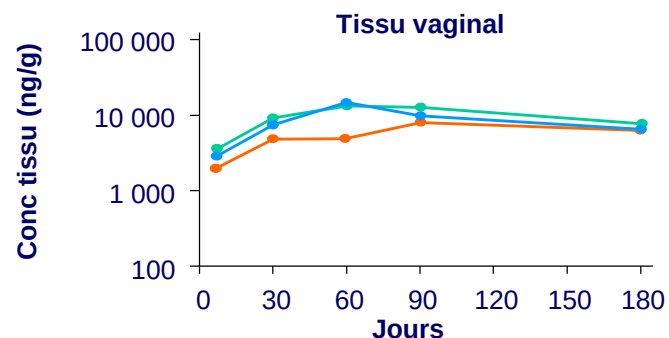
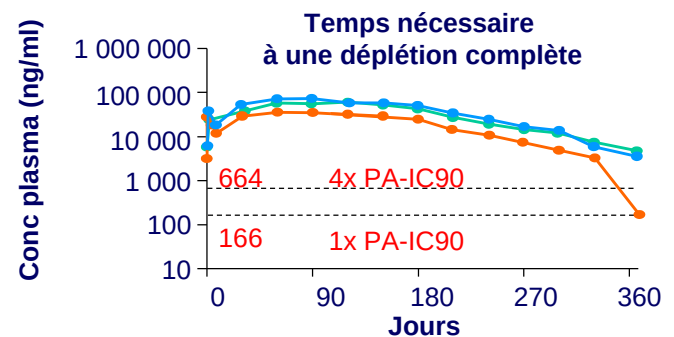


Par dégradation du polymère

- **Objectif** : développer une formulation ISFI de CAB sc Ultra-Long-Acting (ULA), biodégradable et « extractible » si besoin
- **Méthode (modèle de souris humanisées)**
 - ISFI est composé d'un polymère (PLGA), solvant organique (NMP/DMSO) et CAB (500 mg/ml)
- **Schémas d'administration sc de CAB ISFI**
 - 50 μ l (1 215 mg/kg)
 - 100 μ l (2 430 mg/kg)
 - 2 x 50 μ l (2 430 mg/kg)
- **Evaluation**
 - Temps nécessaire pour une déplétion complète de CAB ISFI
 - PK de CAB tissus (vaginal, cervical, rectal) pendant 180 jours
 - Cinétique d'élimination pdt 30 jours après extraction de CAB ISFI à J30, J60, J90 et J180
 - Facilité d'extraction de CAB ISFI, dégradation du polymère et proportion de CAB résiduelle
- **Imagerie Rayons X** avec sulfate de barium (BaSO_4) vs placebo pour évaluer la migration post-injection

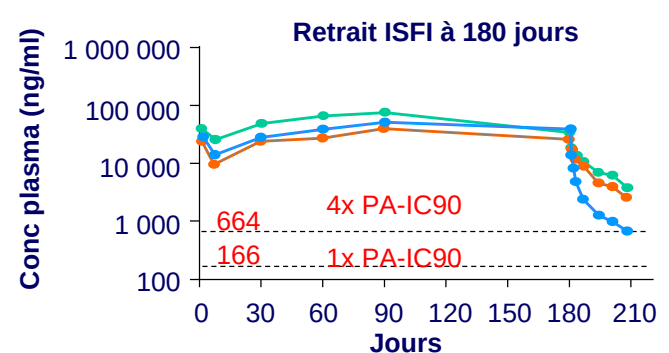
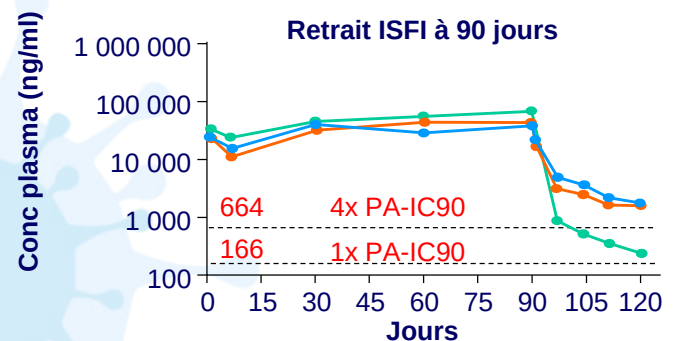
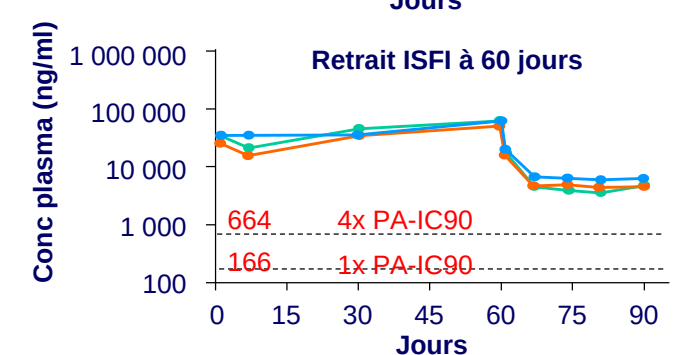
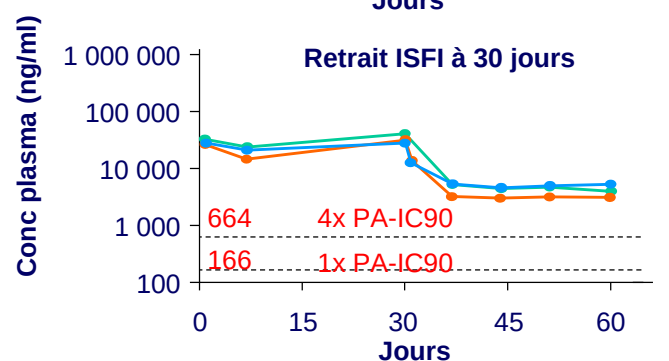
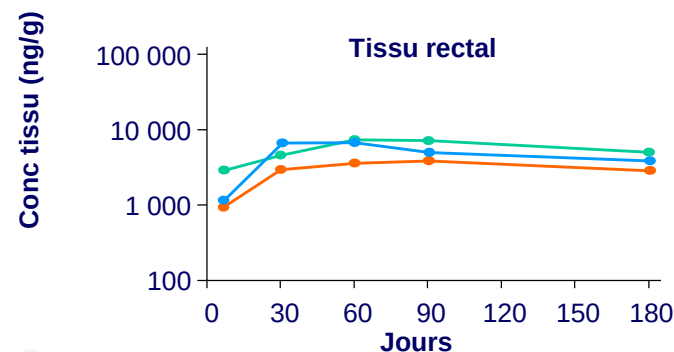
PK et imagerie Rayons X de CAB ISFI sc ULA chez la souris humanisée (2)

Résultats PK CAB (plasma et tissus)



Légende

- 50 µl
- 100 µl
- 2 x 50 µl



ISFI restant après 180 jours



Proportion de CAB résiduelle dans ISFI après retrait en fonction du temps (%)

Volume Injecté	% CAB résiduelle			
	30 jours	60 jours	90 jours	180 jours
50 µl	93,2 ± 4,5 %	67,6 ± 30,4 %	61,7 ± 6,5 %	23,2 ± 3,4 %
100 µl	92,3 ± 10,5 %	59,5 ± 13,6 %	63,8 ± 8,5 %	34,6 ± 7,4 %
2 x 50 µl	90,4 ± 3,6 %	81,7 ± 2,3 %	60,1 ± 8,5 %	29,0 ± 14,8 %

Dégradation du polymère (%) en fonction du temps

Volume Injecté	% de dégradation du polymère			
	30 jours	60 jours	90 jours	180 jours
50 µl	11,6 ± 5,6 %	37,1 ± 3,4 %	49,7 ± 5,4 %	86,9 ± 0,43 %
100 µl	11,6 ± 5,9 %	36,3 ± 0,7 %	43,3 ± 1,1 %	58,8 ± 0,83 %
2 x 50 µl	9,1 ± 1,3 %	41,5 ± 5,1 %	49,1 ± 3,7 %	84,5 ± 1,89 %

Conclusions

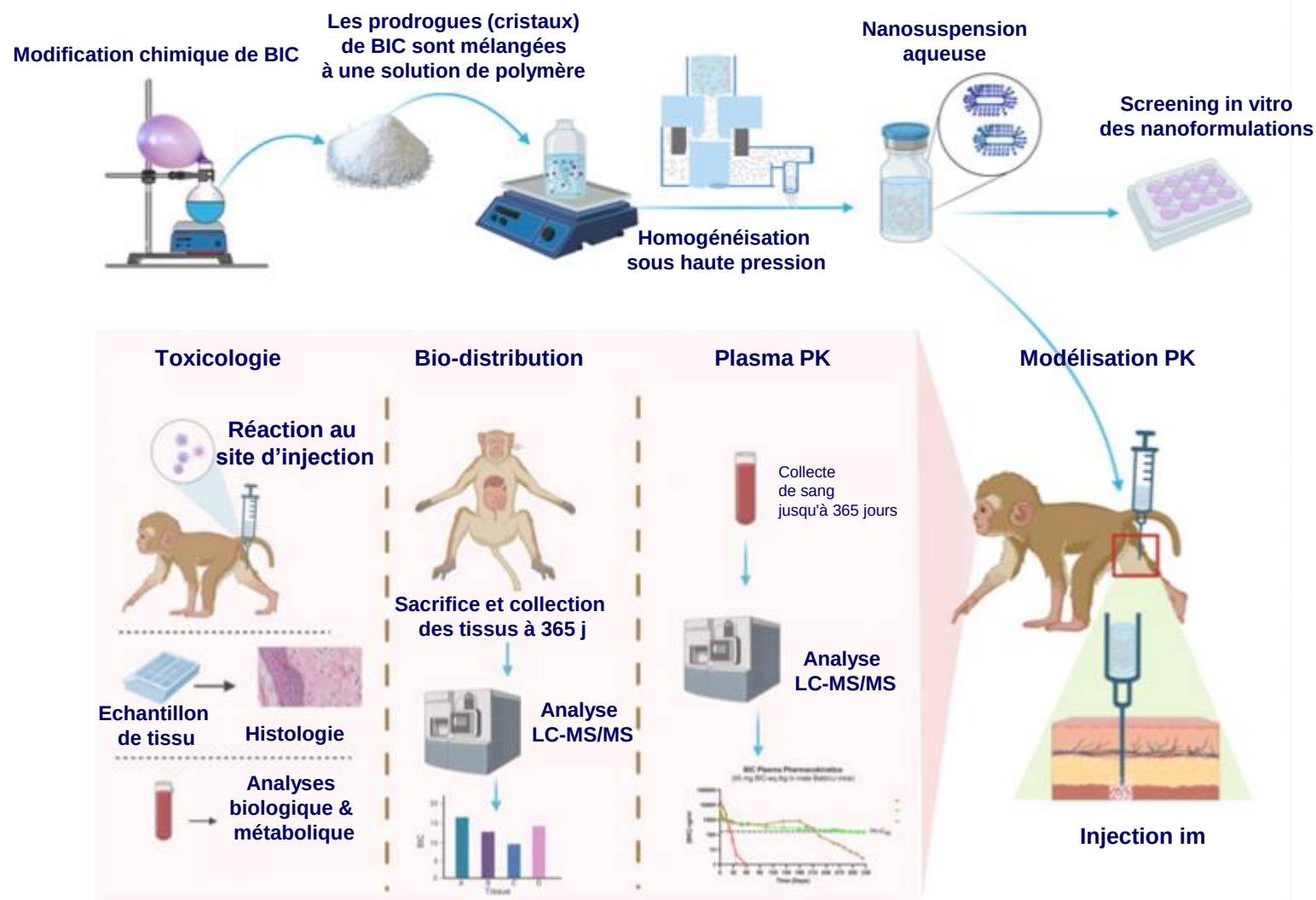
- La formulation ISFI de CAB sc Ultra-Long-Acting (ULA) développée pour la PrEP autorise des concentrations plasmatiques toujours > 4 x PA-IC₉₀ (CI₉₀ ajustées sur la fixation protéique plasmatique 166 ng/ml soit 664 ng/ml) pendant 11 à 12 mois et de fortes expositions tissulaires pendant 6 mois après une sc unique
- L'imagerie rayons X témoigne d'une migration négligeable de CAB ISFI

Nanoformulations de BIC ULA (1)

- **Objectif** : transformer BIC en prodrogue nanoformulée Ultra-long-Acting (ULA) avec volume d'injection minimal et allongement de la demi-vie d'élimination
- **Méthode**
 - Synthèse par dimérisation (MXBIC) ou monoestérification (MBIC, M2BIC, M3BIC) de prodrogues
 - Nanoformulation des prodrogues par homogénéisation haute pression
 - Evaluation de la qualité des nanocristaux aqueux solides (stabilité, homogénéité, taille des particules et charges de surface)
 - Evaluation de PK, entrée dans les cellules, rétention, activité ARV, cytotoxicité in vitro et in vivo chez l'animal (souris Balb/cJ, rats SD, macaques rhésus)
- **Résultats**
 - Synthèse de prodrogues de BIC efficaces sur le plan virologique et bien tolérées chez l'animal
 - Rétention intracellulaire (modèle de macrophages dérivés de monocytes humains primaires)
 - Effet protecteur vis-à-vis d'un challenge viral à 30 jours
- **Conclusion**
 - Les données présentées supportent le développement des prodrogues NMXBIC et NM2BIC en administration parentérale (2 ml en im chez le macaque) tous les 6 mois

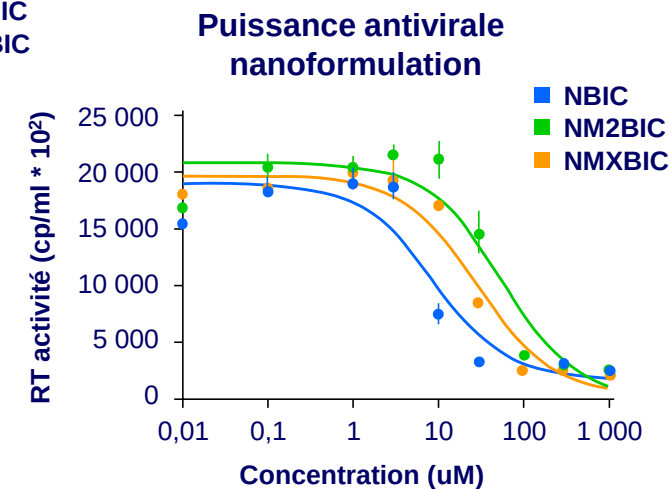
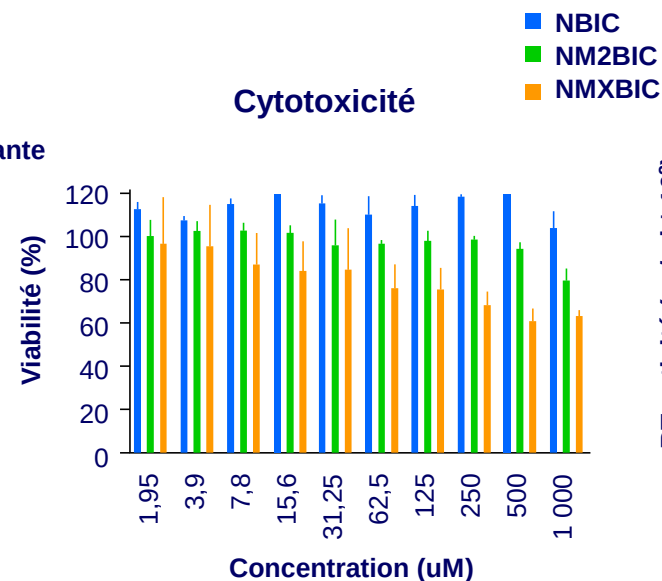
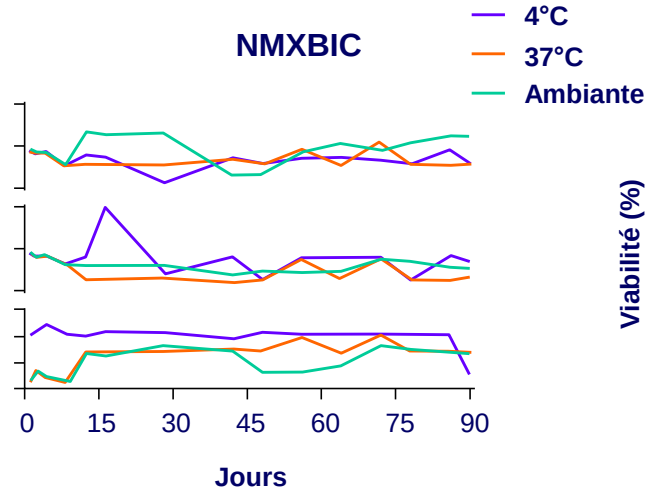
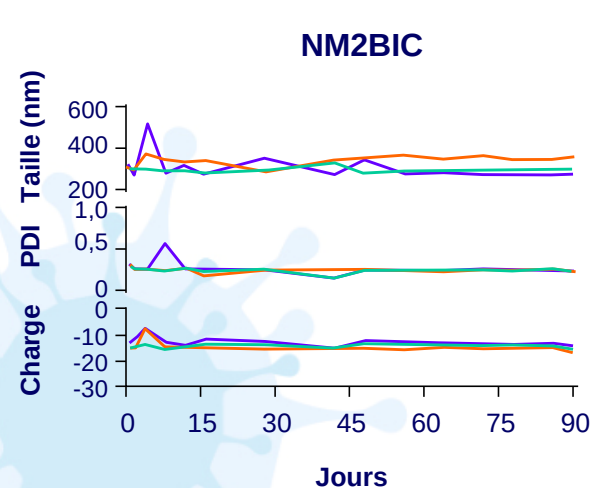
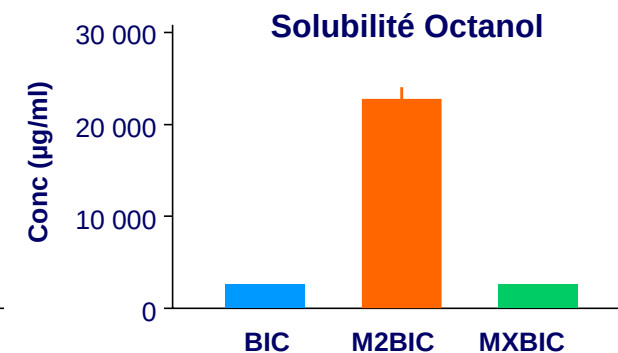
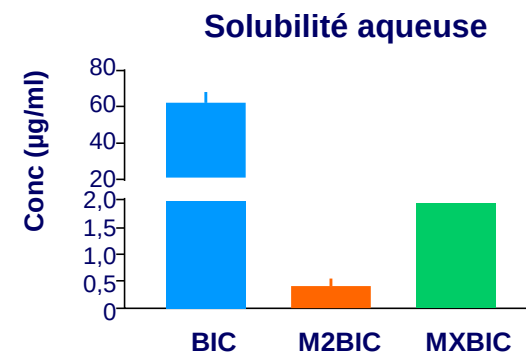
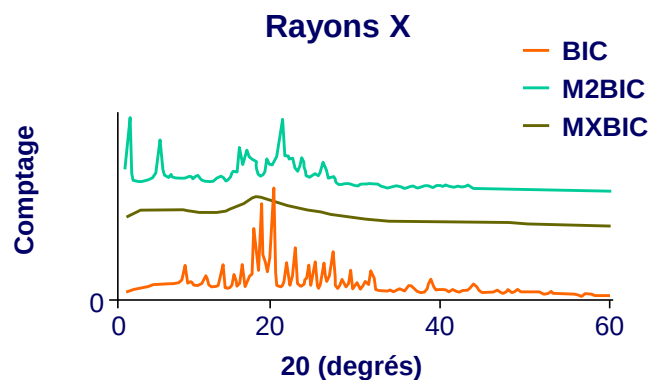
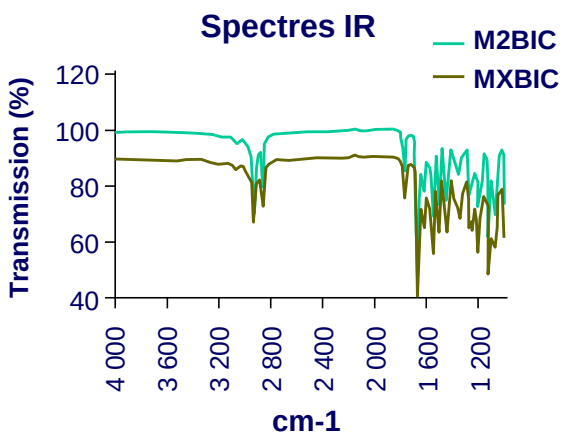
Nanoformulations de BIC ULA (2)

Production et caractérisation in vivo des prodrogues nanoformulées de BIC



Nanoformulations de BIC ULA (3)

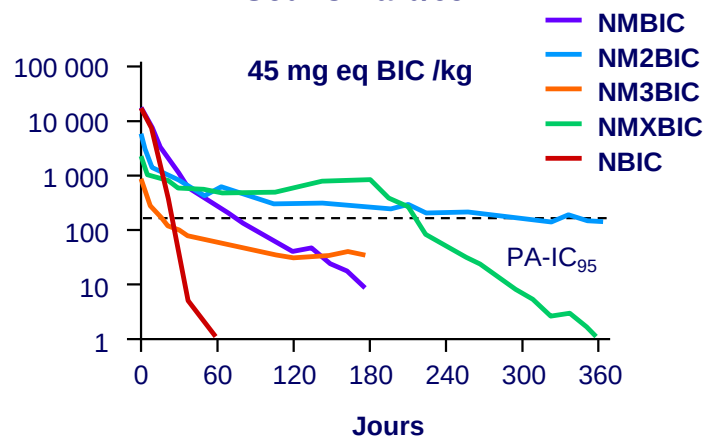
Caractérisation in vitro des prodrogues nanoformulées de BIC



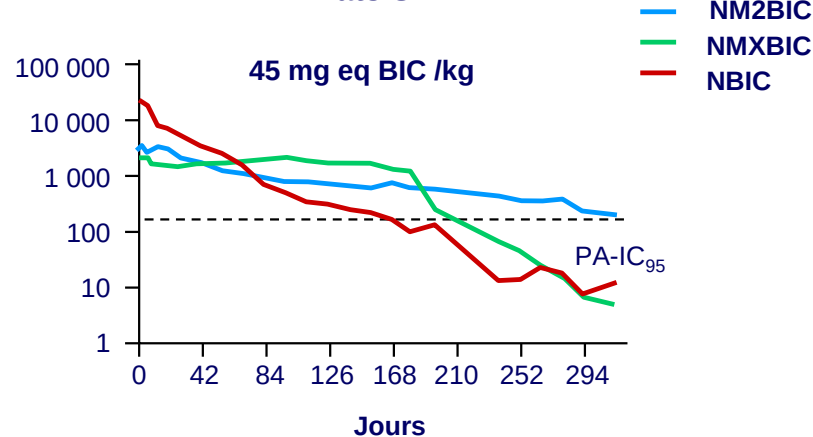
Nanoformulations de BIC ULA (4)

Evaluation PK plasma inter-espèces des prodrogues nanoformulées de BIC (ng/ml)

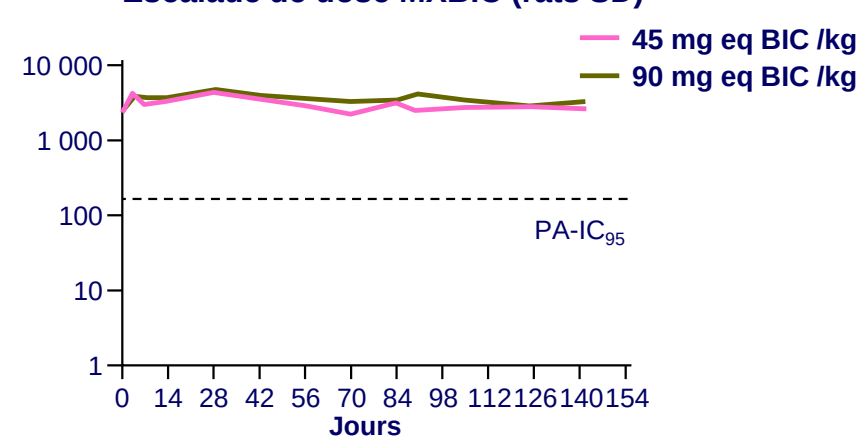
Souris Balb/cJ



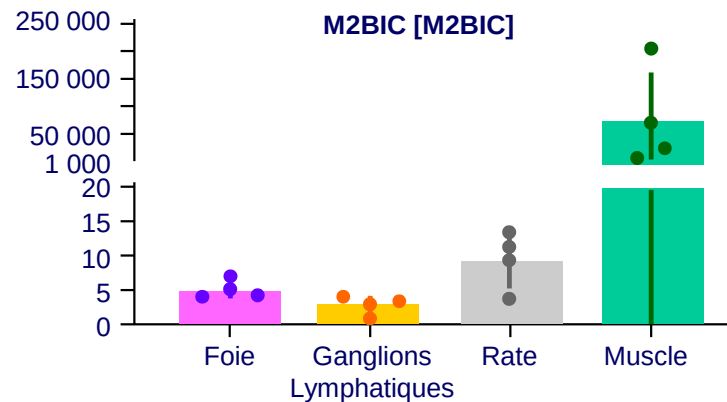
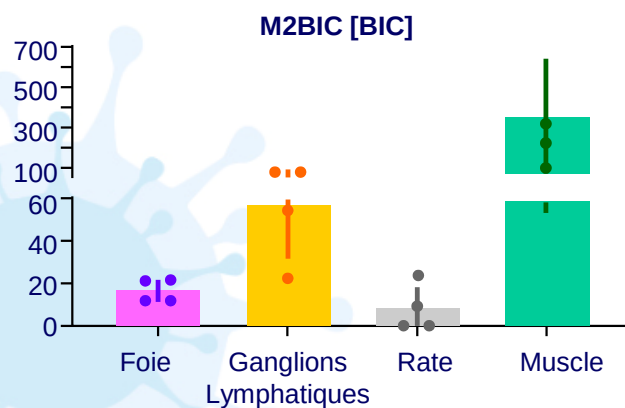
Rats SD



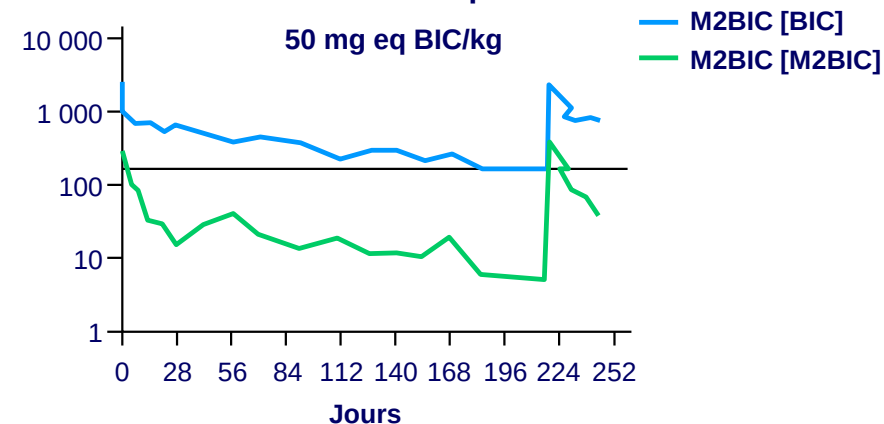
Escalade de dose MXBIC (rats SD)



Distribution tissulaire de NM2BIC sur 1 an (rats SD)



Rhésus macaque



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**

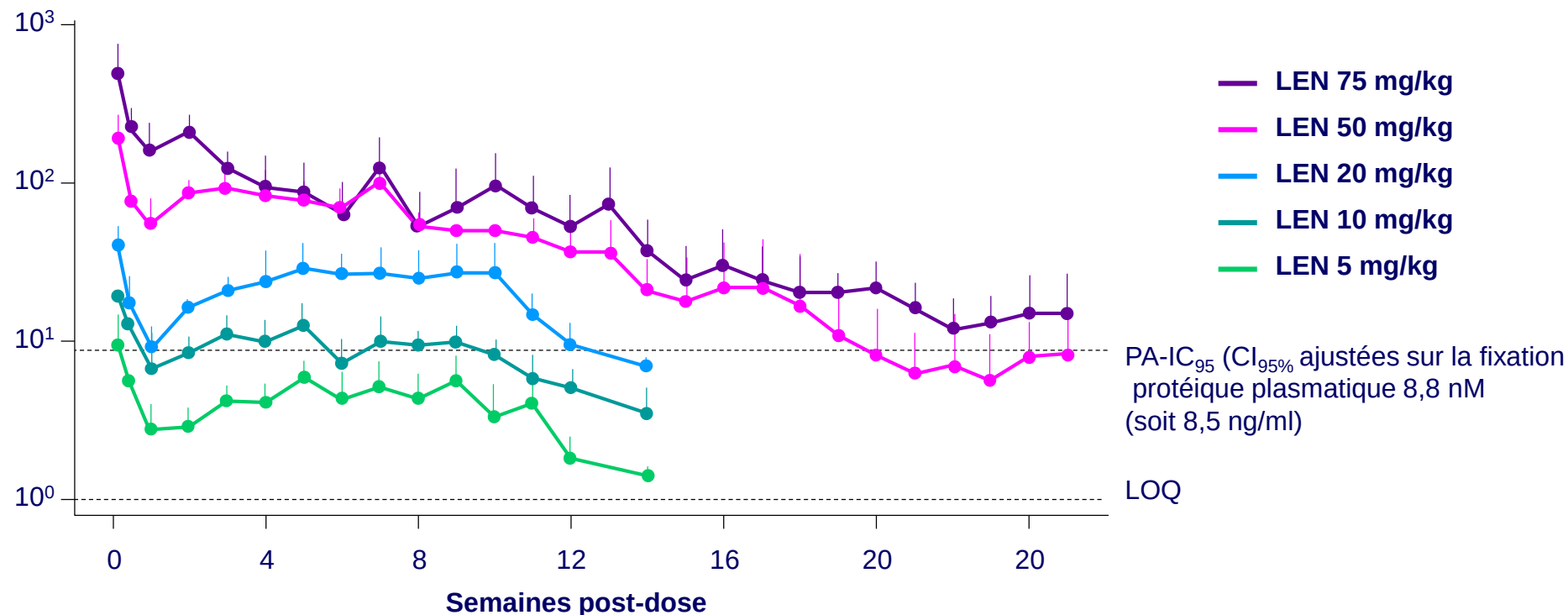
- Activité antivirale (SHIV/VIH) *in vitro* de LEN mesurée dans des PBMC humains et rhésus activés, et ajustée par la fixation aux protéines plasmatiques
- Titration SHIV *in vivo* après inoculation SHIV rectale avec des animaux témoins non traités
- Evaluation PK après LEN du sc : 5 groupes de doses 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)

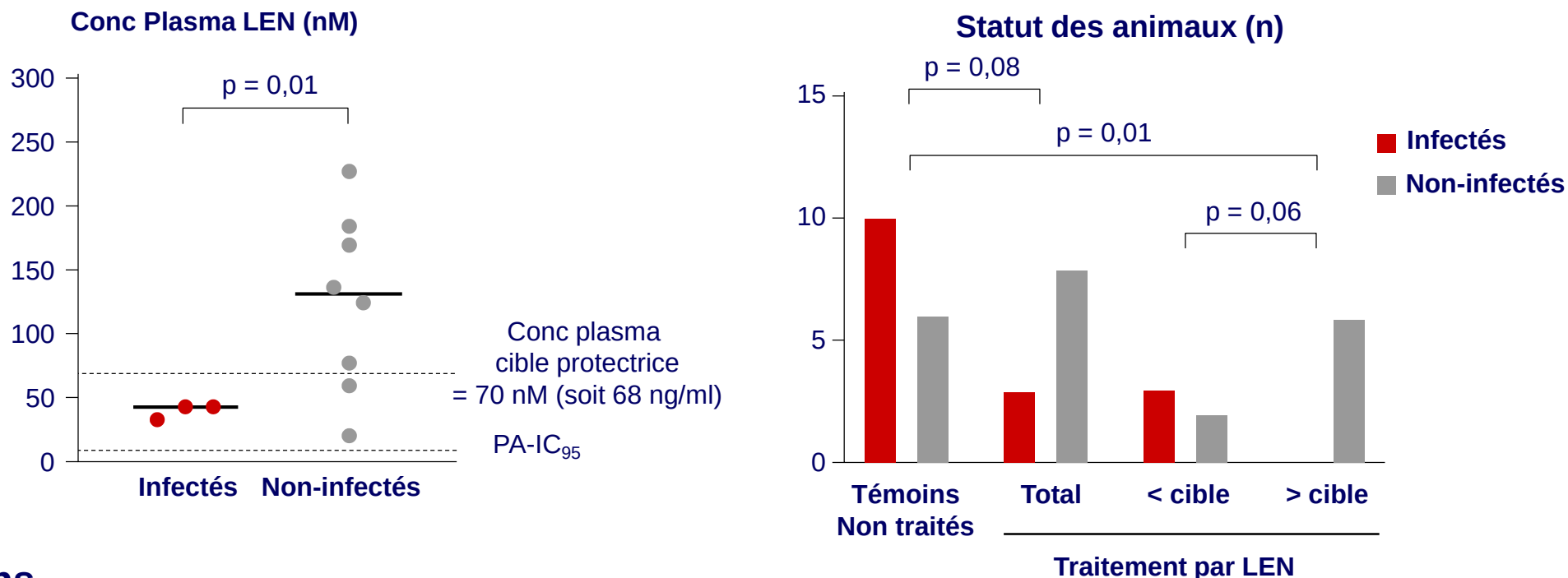
Profils PK plasma de LEN (nM) chez le Rhésus macaque (n = 4/du)



- 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



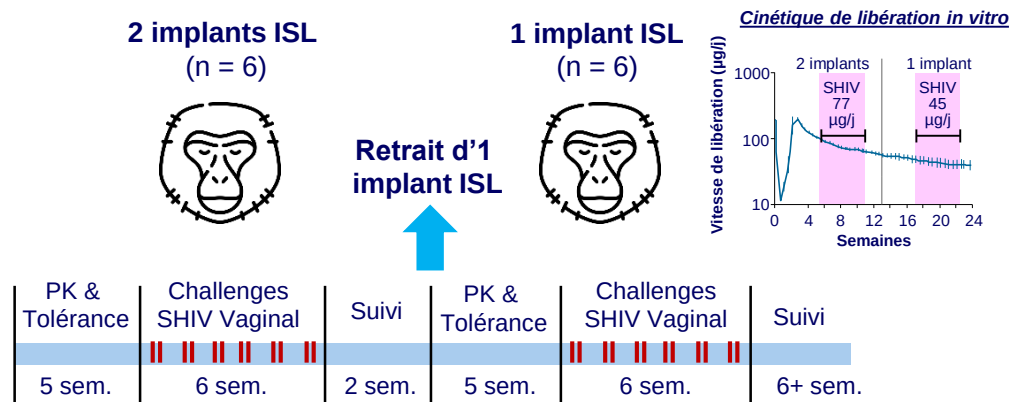
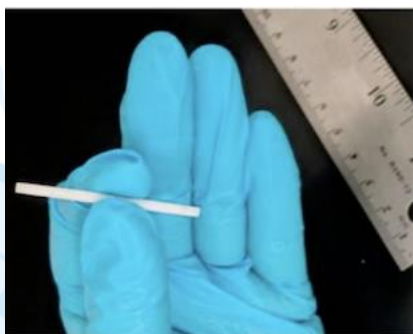
Conclusions

- 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)

Implants vaginaux biodégradables d'islatravir en PrEP chez le macaque (1)

- **Objectifs** : évaluer PK, tolérance et efficacité antivirale d'implants vaginaux biodégradables d'ISL chez le macaque
- **Méthode**
 - Implant réservoir (polymère biodégradable, 25 mm) en poly(ϵ -caprolactone), rempli de 46 +/- 2 mg d'ISL dans PEG40/huile de castor avec une vitesse de libération in vitro de 83 μ g/jour
 - Sédation des animaux 1 à 2 x /semaine pour visualiser les réactions au site d'implant et collection de sang pour PK plasma d'ISL et mesure des CV SHIV
 - Comparaison de la survenue des infections par rapport à 6 macaques non traités
 - Biopsies cutanées (4 mm) lors du retrait des implants

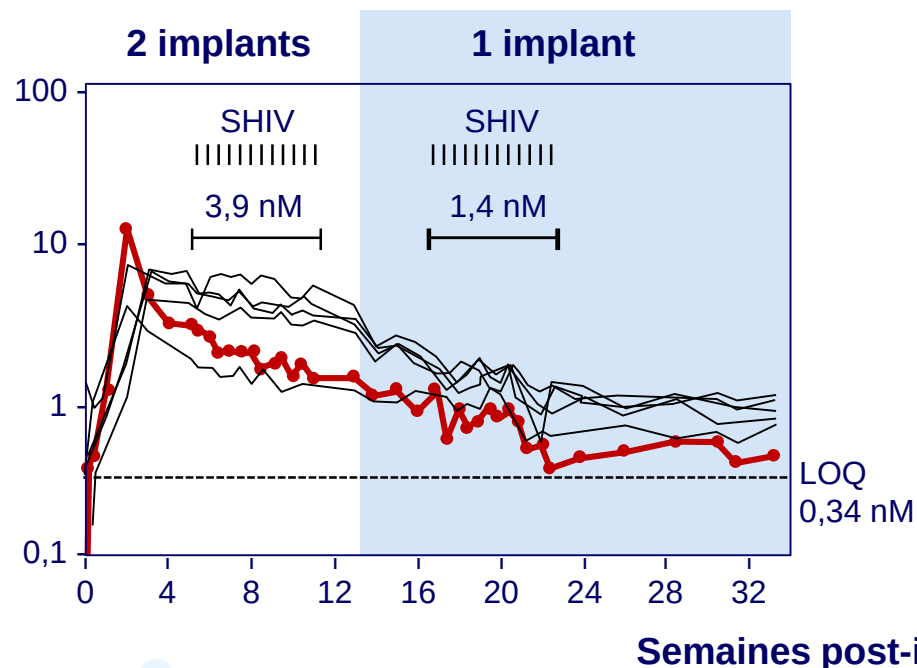
Schéma d'étude (2 puis 1 implant, n = 6)



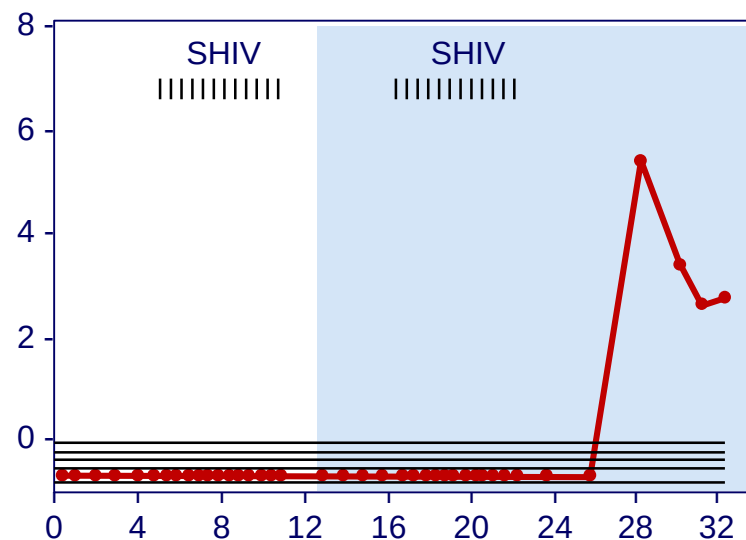
- 2 implants vaginaux positionnés chez 6 macaques suivis pendant 5 semaines pour PK et tolérance puis 2 inoculations hebdomadaires vaginales de SHIV_{162P3} pendant 6 semaines (soit un total de 12 challenges)
- Retrait d'un implant chez chaque animal et après 5 semaines d'évaluation PK, re-challenges SHIV

Implants vaginaux biodégradables d'islatravir en PrEP chez le macaque (2)

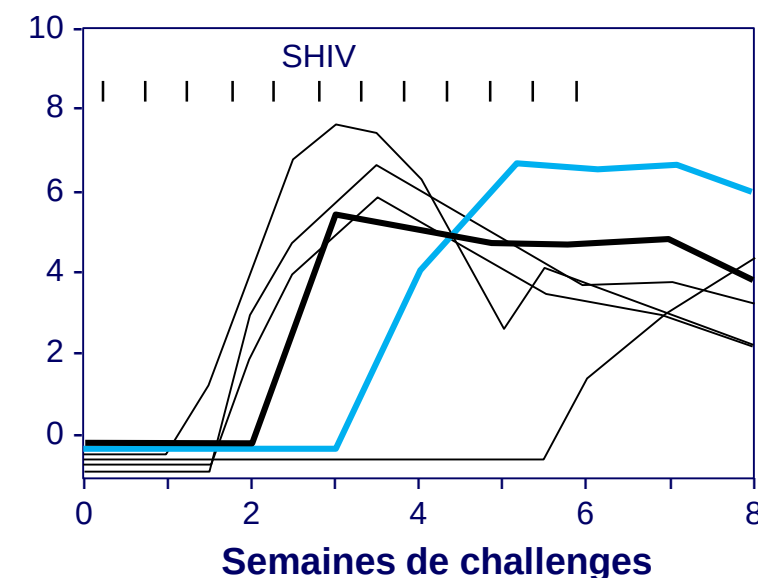
Profils PK plasma d'ISL (nM)



CV SHIV plasma ($\log_{10}$ c/ml)
Macaques PrEP ISL



CV SHIV plasma ($\log_{10}$ c/ml)
Macaques témoins non traités



Conclusions

- Les implants vaginaux délivrent des concentrations plasma d'ISL efficaces et sont bien tolérés chez la plupart des macaques exposés à des challenges vaginaux (1 implant ~ 0,25 mg oral et 2 implants ~ 0,75 mg oral)
- Le seul échec virologique (en rouge sur les figures) montre les concentrations plasmatiques d'ISL les plus faibles (avec 1 seul implant d'ISL, concentration plasma médiane = 0,8 nM)

Implants sc d'islatravir rechargeables ULA en PrEP chez le macaque (1)

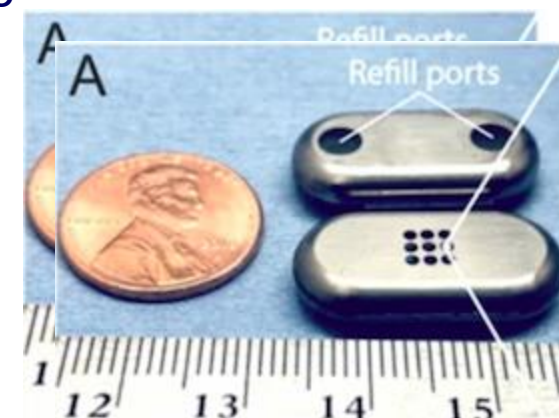
- **Objectif** : évaluation d'un nouvel implant transcutané rechargeable biocompatible Ultra-Long-Acting dont le principe repose sur une nouvelle technologie de nano-membrane en silicone (*Di Trani N et al, Advanced Ther 2022*)

- **Méthode**

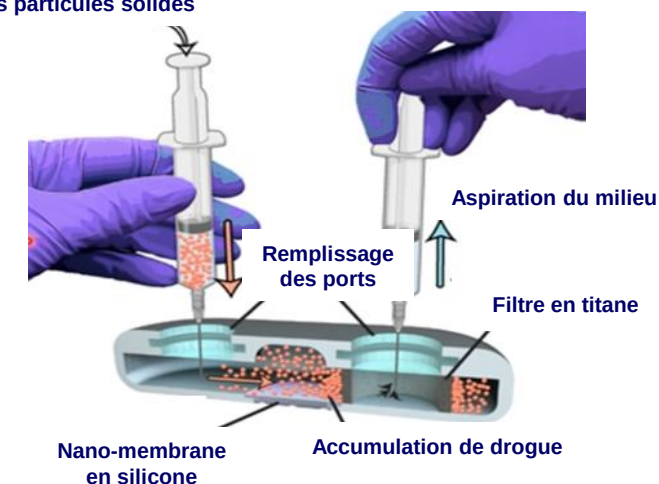
- L'implant permet la libération lente et continue d'islatravir par un processus électrostatique à travers des petits canaux de 280 nm mais aussi son remplissage transcutané
- Suspension d'ISL dans PBS + Tween 20 à 0,05 % libérant 462,9 +/- 2,9 µg/jour avec un diamètre de particules moyen de 10 µm (charge cumulée de 150 mg → durée théorique de libération d'ISL pdt 300 jours)
- Evaluation de la tolérance et PK plasma d'ISL et intracellulaire d'ISL-TP
- Evaluation de l'efficacité après plusieurs challenges d'inoculum SHIV_{SF162P3} rectal et vaginal

- **Résultats de tolérance**

- Stabilité des paramètres biologiques (créatinine, ASAT, ALAT, Lymphocytes, CD4+ et CD8+)
- Migration minimale des implants placés et bonne tolérance histologique locale versus implants témoins remplis avec PBS

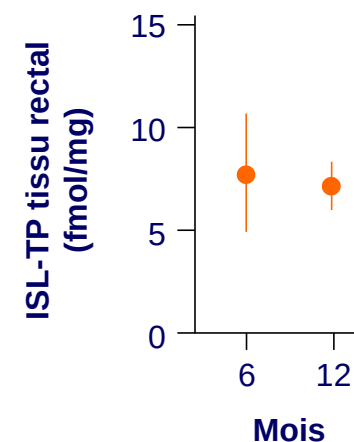
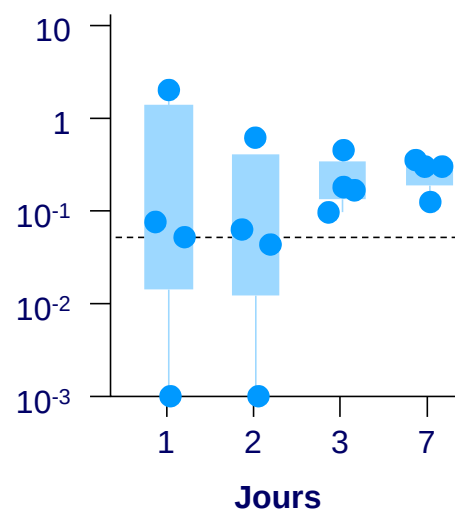
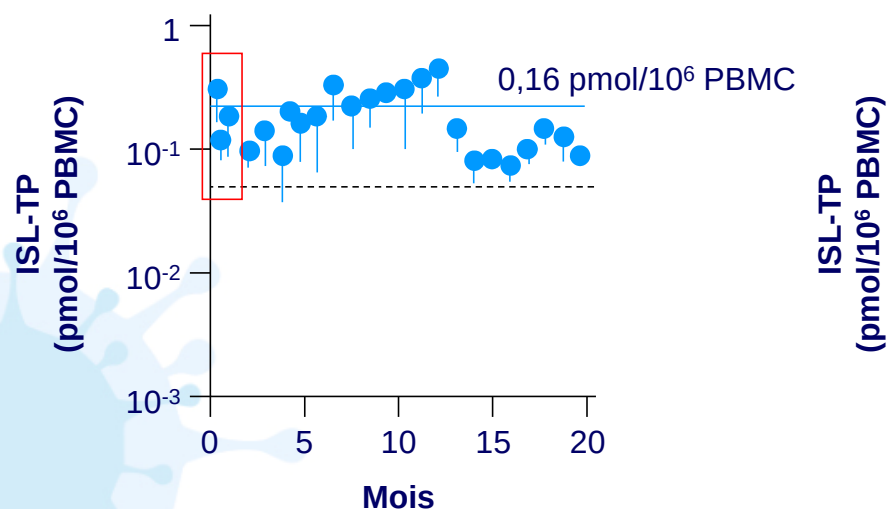
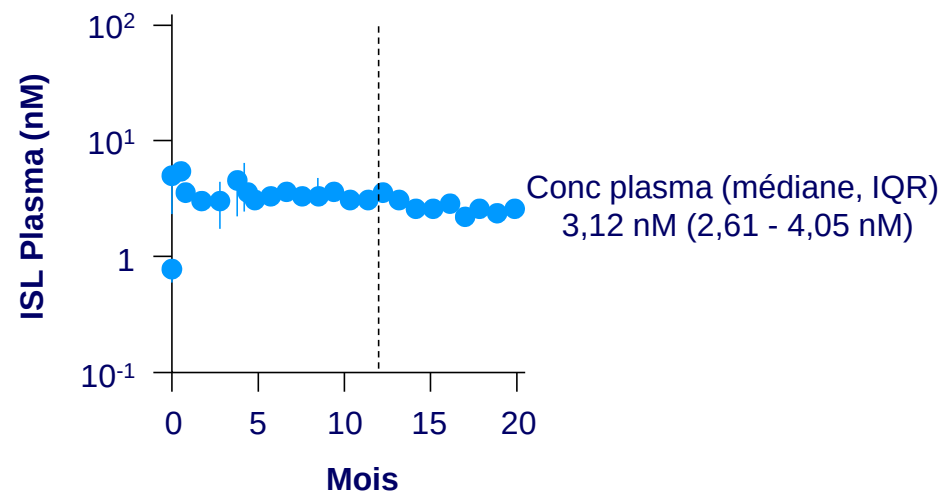


Remplissage des particules solides



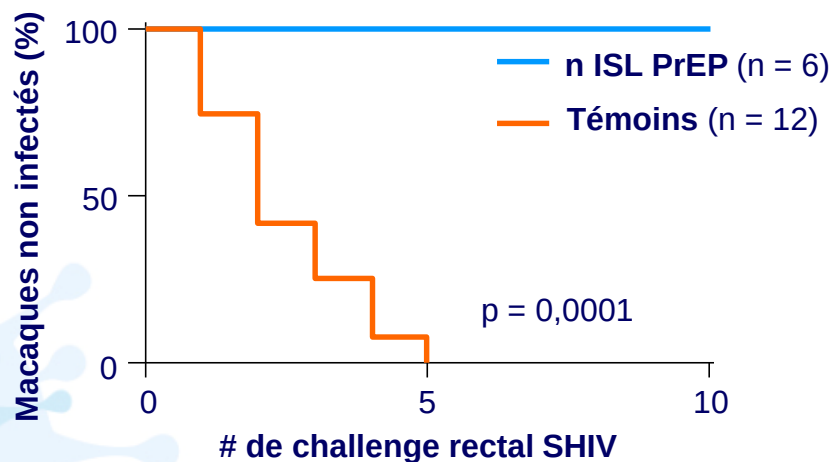
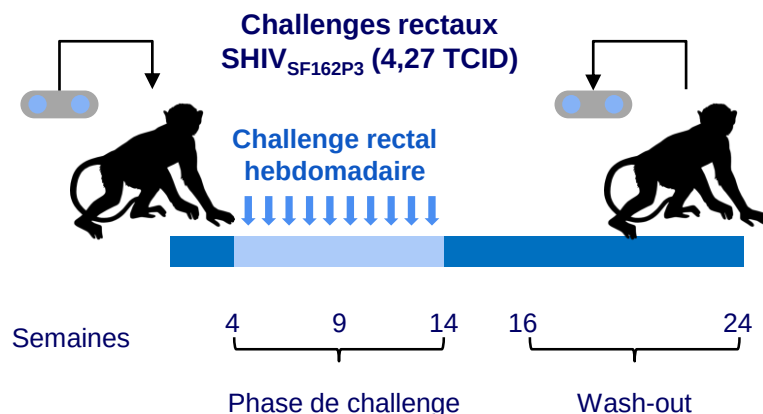
Implants sc d'islatravir rechargeables ULA en PrEP chez le macaque (2)

Imagerie de l'implantation dans les flancs de l'animal
et profils PK d'ISL dans plasma et d'ISL-TP dans les PBMC et tissu rectal

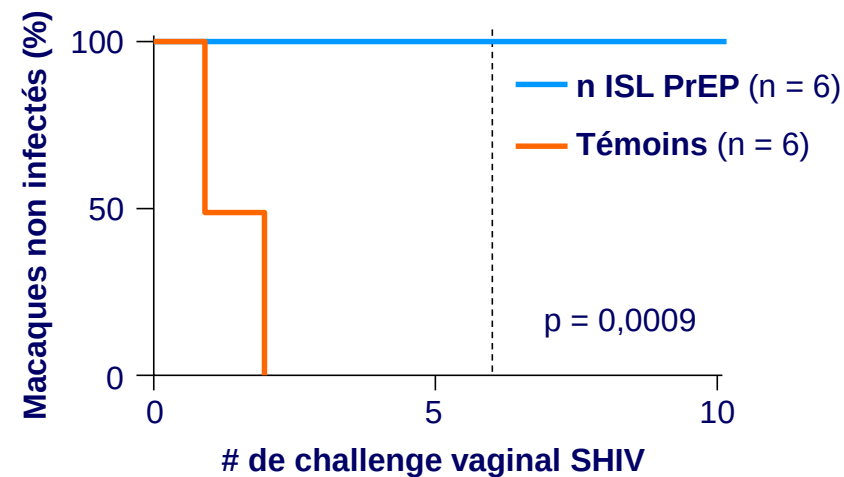
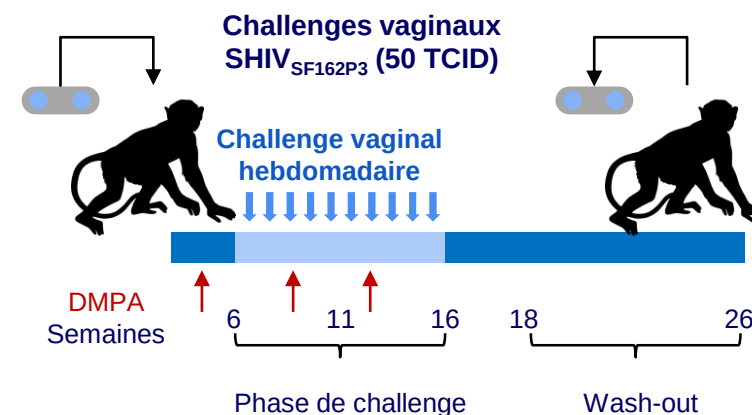


Implants sc d'islatravir rechargeables ULA en PrEP chez le macaque (3)

Schémas d'études et résultats d'efficacité d'ISL des implants en PrEP chez le macaque mâle après challenges SHIV_{SF162P3} rectaux et femelle après challenges SHIV_{SF162P3} vaginaux



Vitesse de libération d'ISL $0,52 \pm 0,05$ mg/jour
Conc ISL-TP = $0,66$ pmol/ 10^6 PBMC



Vitesse de libération d'ISL $0,50 \pm 0,25$ mg/jour
Conc ISL-TP = $0,33$ pmol/ 10^6 PBMC

Insert vaginal de TAF/EVG en PEP chez le macaque (1)

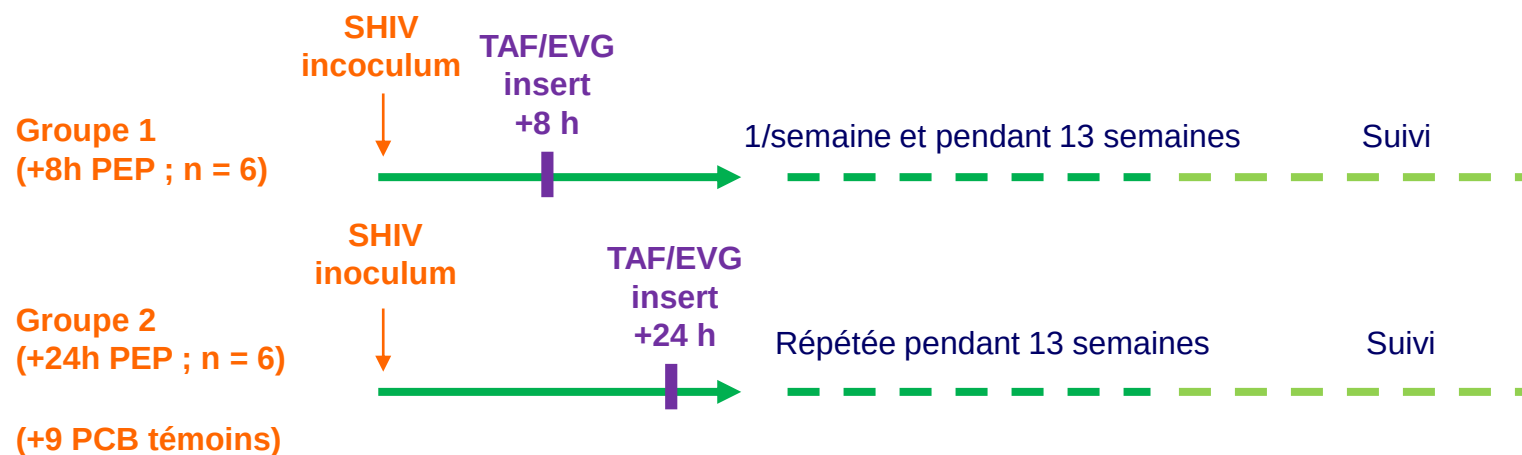
- **Rappels**

- Le concept « d'insert à dissolution rapide » de TAF/EVG (20/16 mg) Conrad® a déjà montré son efficacité antivirale chez le primate non humain après inoculations de SHIV vaginale avec 92 % d'efficacité lorsque l'insert est placé 4h avant le challenge et 100 % lorsque l'insert est placé 4h après le challenge infectieux (*Dobard C et al, eBioMedicine 2022 ; Makarova N et al, eBioMedicine 2022*)



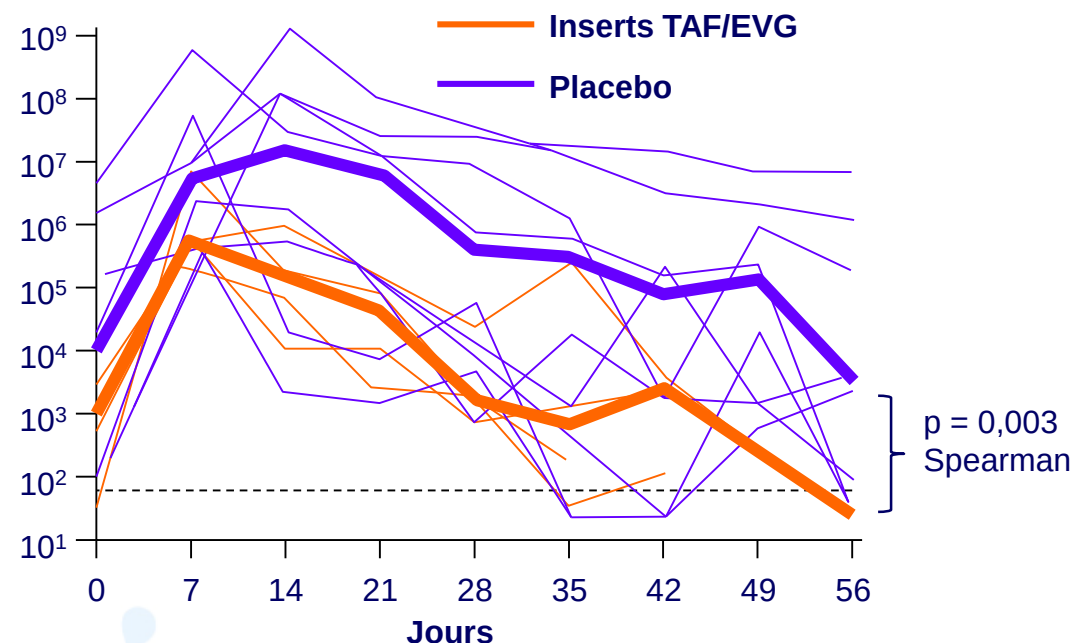
- **Objectif** : définir la fenêtre de maintien de l'activité en PEP de TAF/EVG (20/16 mg) vaginal 8h et 24h après l'inoculum SHIV

Schéma de l'étude

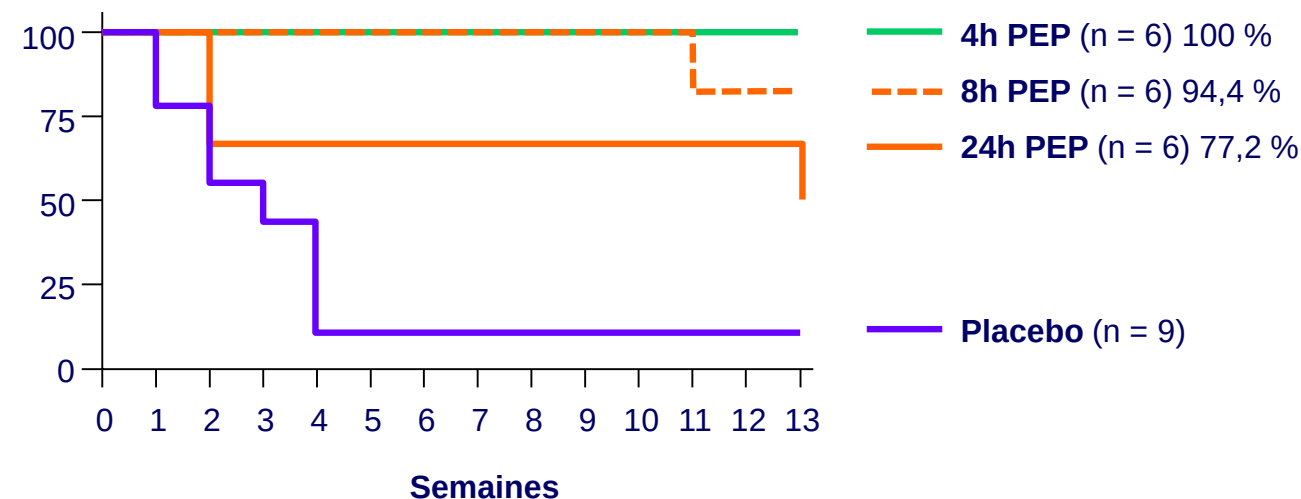


Insert vaginal de TAF/EVG en PEP chez le macaque (2)

ARN SHIV plasma (c/ml) selon PEP par TAF/EVG ou PCB



% de macaques non infectés par SHIV pré-TAF/EVG



*Dobard C et al, eBioMedicine 2022

Conclusion

- Maintien de l'activité de TAF/EVG (20/16 mg) vaginale en PEP 8h (94,4 % de protection) et 24h (77 % de protection) après l'inoculum SHIV

VII. Préventions VIH

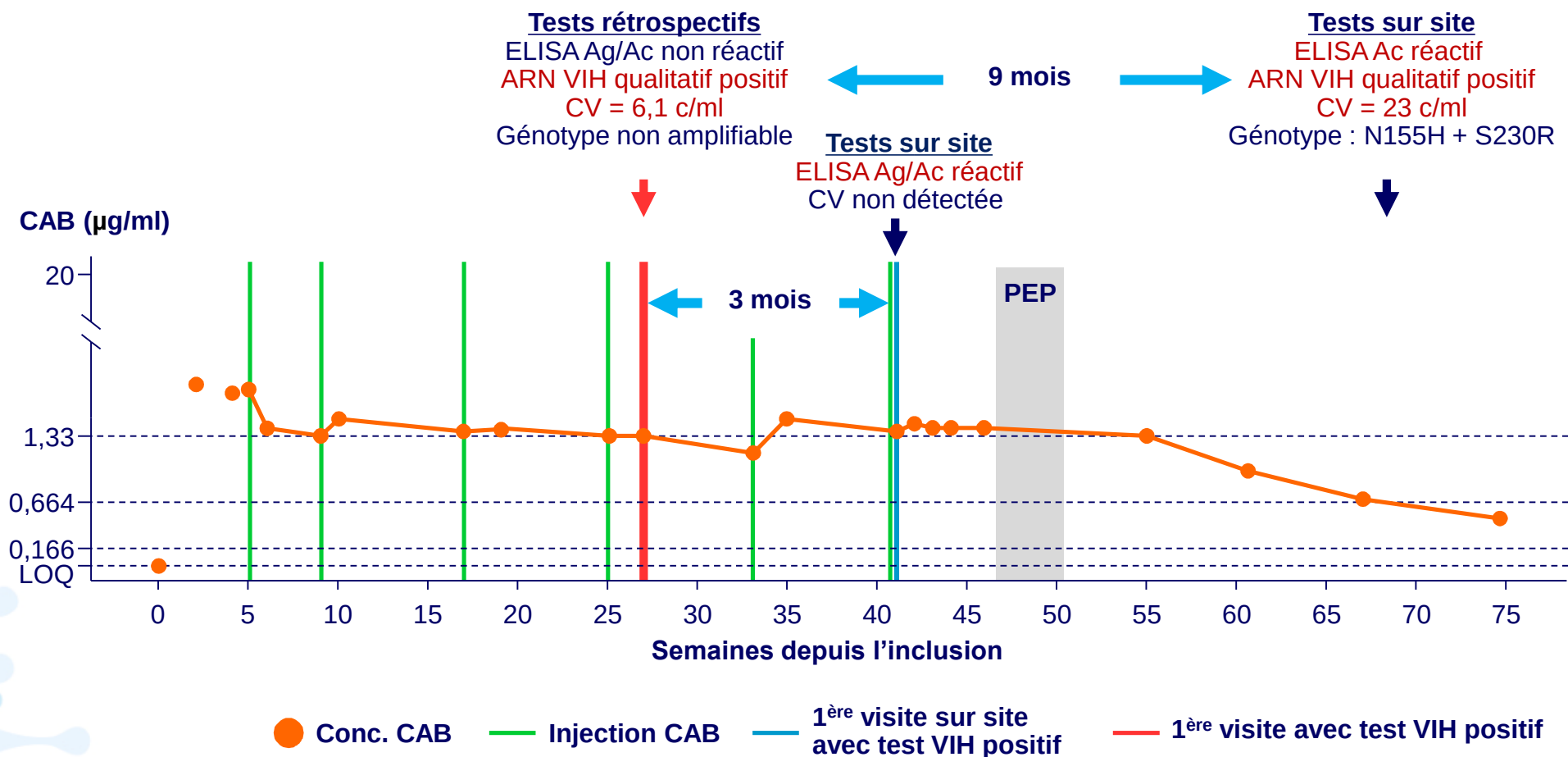
2. Données chez l'Homme



Essai HPTN 083 : caractéristiques des infections incidentes sous PrEP avec CAB (1)

- 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



Suivi longitudinal des différents tests virologiques

	Jours depuis la 1 ^{ère} visite avec test VIH positif	Test rapide	Test rapide Ag/Ac	Test ARN VIH qualitatif LOD = 30 c/ml	Test Ac de confirmation	CV (c/ml) LOQ = 40 c/ml ou virémie résiduelle	PCR ADN VIH LOQ = 4,09 c/10 ⁶ cellules
11 mois	0	NR	NR	R		6,1	
	42	NR	NR	NR			
	55	NR	NR	R		Non détectée	
	98	NR	NR	NR			
	105	R	R	NR	Négatif		Détectable
	112	NR	R	NR	Négatif		
	119	NR	NR	NR			
	132	NR	R	NR	Indéterminé		Non détectée
	195	R	NR	NR			Détectable
	235	NR	R	NR	Indéterminé		
	280	NR	R	R	Négatif	< 40 (signal)	Détectable 5,8 c/10 ⁶ cellules
	333	R	R	R	Indéterminé	< 40 (signal)	

NR = non réactif ; R = réactif

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)

- **Analyse de la résistance aux INI**
 - Emergence de résistance aux INI dans 10/18 cas avec administration de CAB dans les 6 mois précédant la 1^{ère} visite avec test VIH positif
 - Pas de résistance observée quand la 1^{ère} visite avec test VIH positif a lieu plus de 6 mois après la dernière administration de CAB
 - L'utilisation de CV permet de détecter les infections VIH incidentes avant l'émergence de la résistance aux INI
- **Utilisation de la CV**
 - Les tests de CV peuvent être utilisés pour détecter une infection VIH incidente sous PrEP CAB-LA (recommandés par le CDC mais non inclus dans les recommandations OMS)
 - Evaluation de l'utilisation des tests de CV comme outil diagnostique en cours dans les phases ouvertes des essais HPTN 083 et 084

Essai HPTN 083 : analyse de l'efficacité de la PrEP CAB LA im versus TDF/FTC par voie orale chez les HSH noirs et les femmes trans noires aux Etats-Unis (1)

- 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 ≥ 4	32,4 %	50,7 %

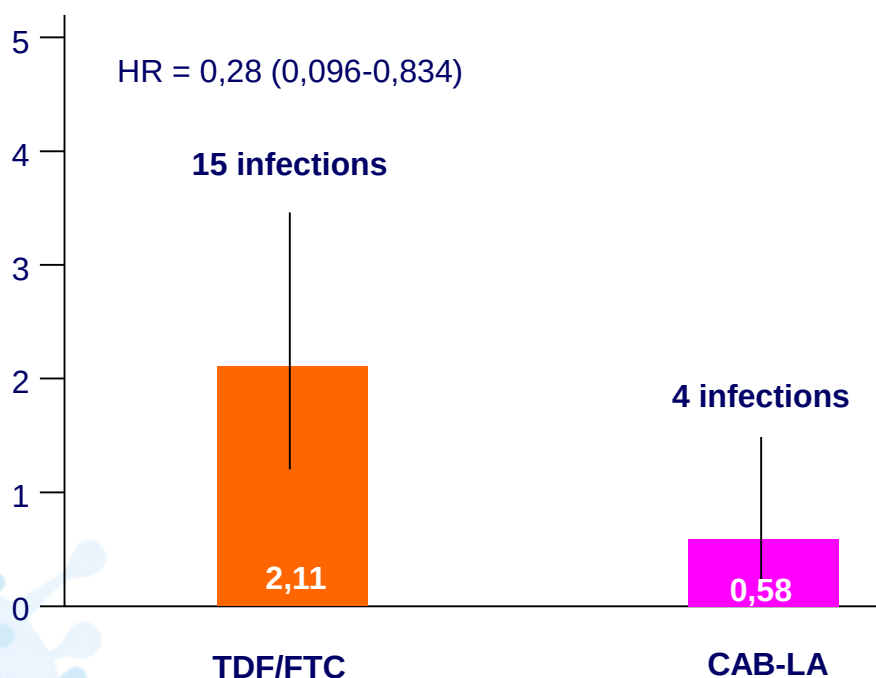
Prévalence des IST	Noirs (n = 844)	Non-noirs (n = 852)
Syphilis active	4,0 %	1,9 %
Gonococcie rectale	5,7 %	3,4 %
Chlamydia rectale	8,8 %	7,7 %
Gonococcie urines	1,1 %	0,4 %
Chlamydia urines	2,3 %	1,7 %

AUDIT-C = score de consommation d'alcool

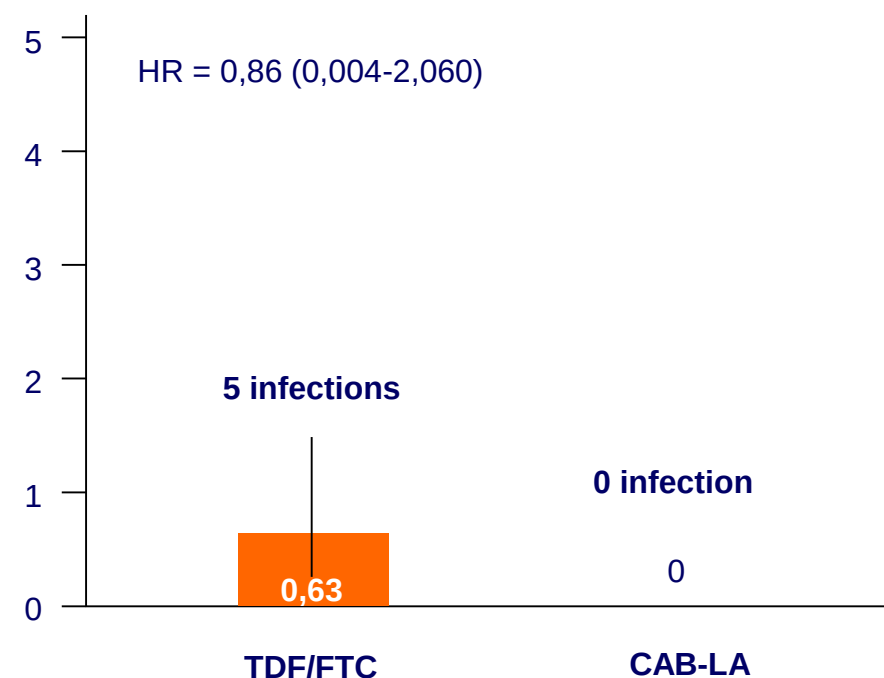
Essai HPTN 083 : analyse de l'efficacité de la PrEP CAB LA im versus TDF/FTC par voie orale chez les HSH noirs et les femmes trans noires aux Etats-Unis (2)

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

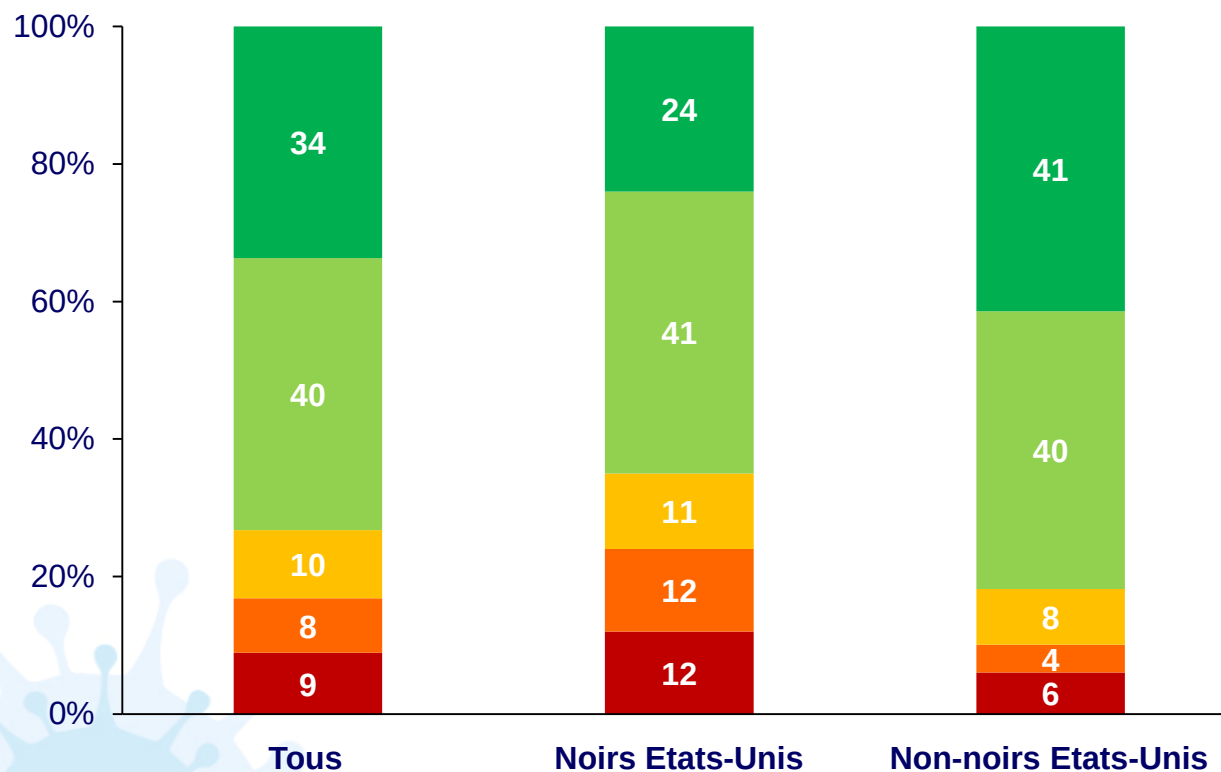


Essai HPTN 083 : analyse de l'efficacité de la PrEP CAB LA im versus TDF/FTC par voie orale chez les HSH noirs et les femmes trans noires aux Etats-Unis (3)

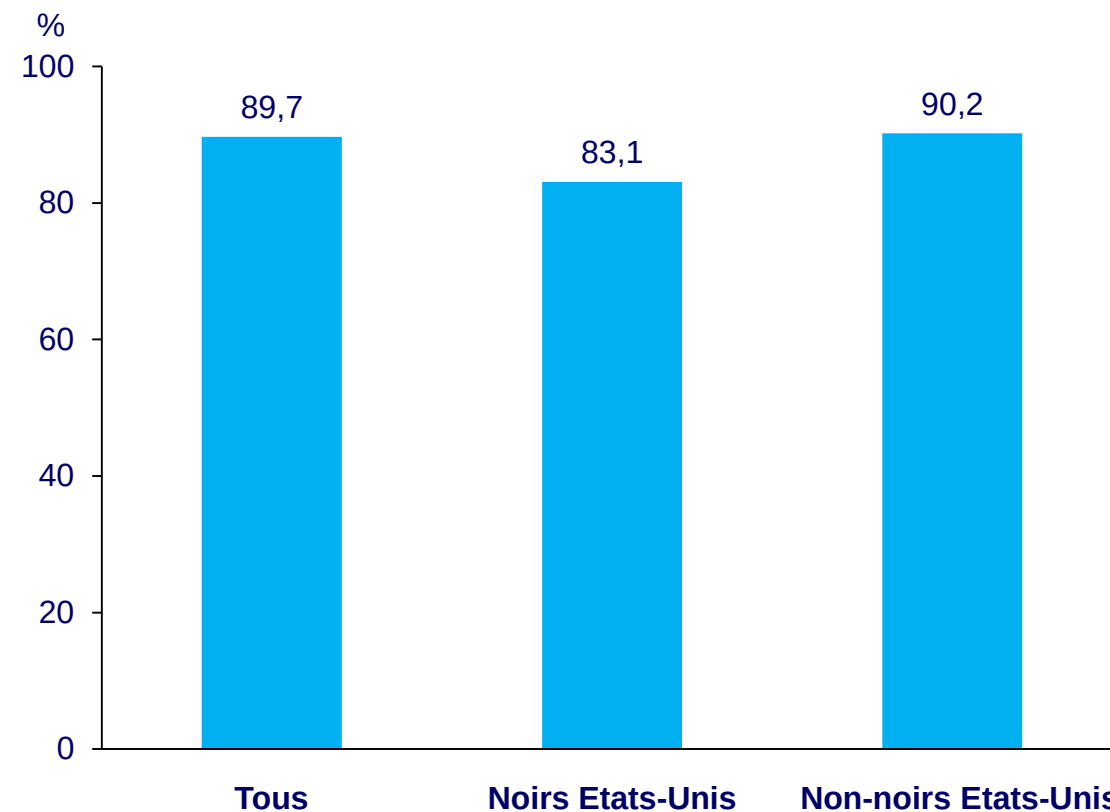
162

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



■ < LLOQ
 ■ LLOQ < 350 fmol/punch
 ■ 350 - < 700 fmol/punch
■ ≥ 1 250 fmol/punch
 ■ 700 - < 1 250 fmol/punch

- **Conclusions**

- Incidence VIH plus élevée chez les HSH et femmes trans noirs par rapport aux non-noirs dans la sous-population de l'étude HPTN 083 recrutée aux Etats-Unis
- L'effet protecteur de CAB-LA im reste très élevé par rapport à TDF/FTC par voie orale chez les HSH et femmes trans noirs aux Etats-Unis
- L'observance à la PrEP quotidienne TDF/FTC par voie orale (> 4 cp/sem.) était moins bonne chez les HSH et femmes trans noirs par rapport aux HSH et femmes trans non-noirs
- L'observance à CAB-LA im tous les deux mois était élevée dans les deux populations
- CAB-LA im tous les deux mois est un outil très puissant de prévention du VIH et pourrait réduire les disparités raciales pour l'accès à la PrEP aux Etats-Unis

PK de CAB après CAB LA im différée en PrEP dans HPTN 084 (1)

- **Objectifs** de cette sous-étude dans HPTN 084 :
 - Vérifier l'impact d'injections im de CAB LA retardées pour différents récents (COVID-19, etc.)
 - En termes d'objectif PKPD, 80 % des participants devaient atteindre des $C_{min} CAB > 4 \times PA-IC_{90}$ (soit 664 ng/ml pour les CI_{90} ajustées sur la fixation protéique) et 50 % pour des $C_{min} > 8 \times PA-IC_{90}$ (1 328 ng/ml)

Schéma de l'étude HPTN 084

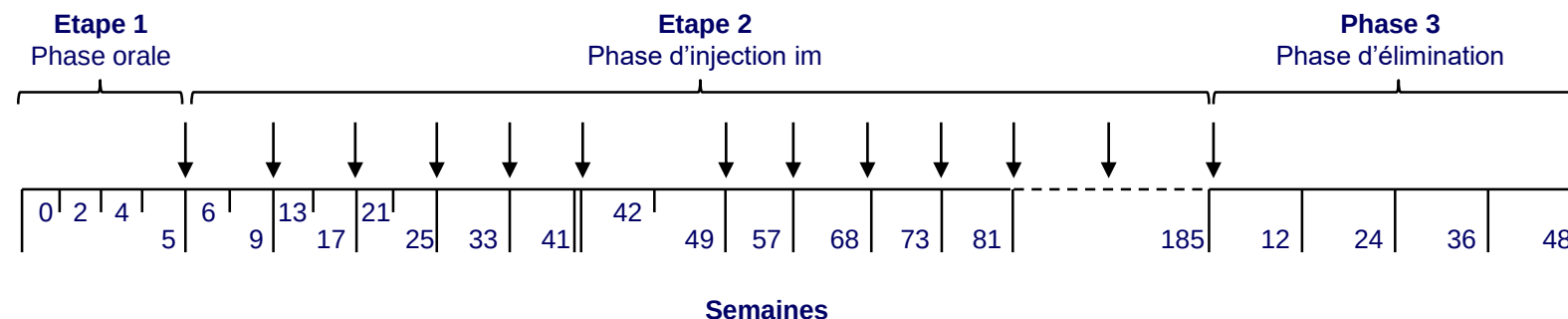
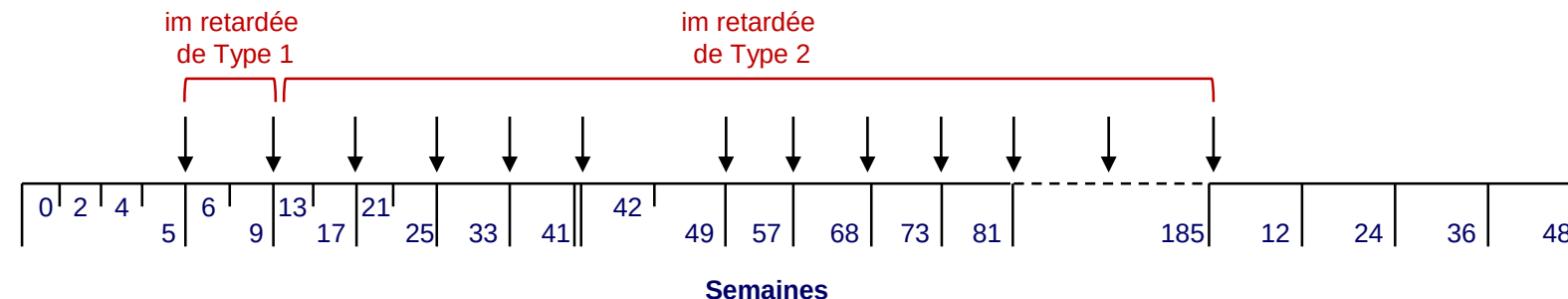


Schéma de l'étude HPTN 084 avec les im différées



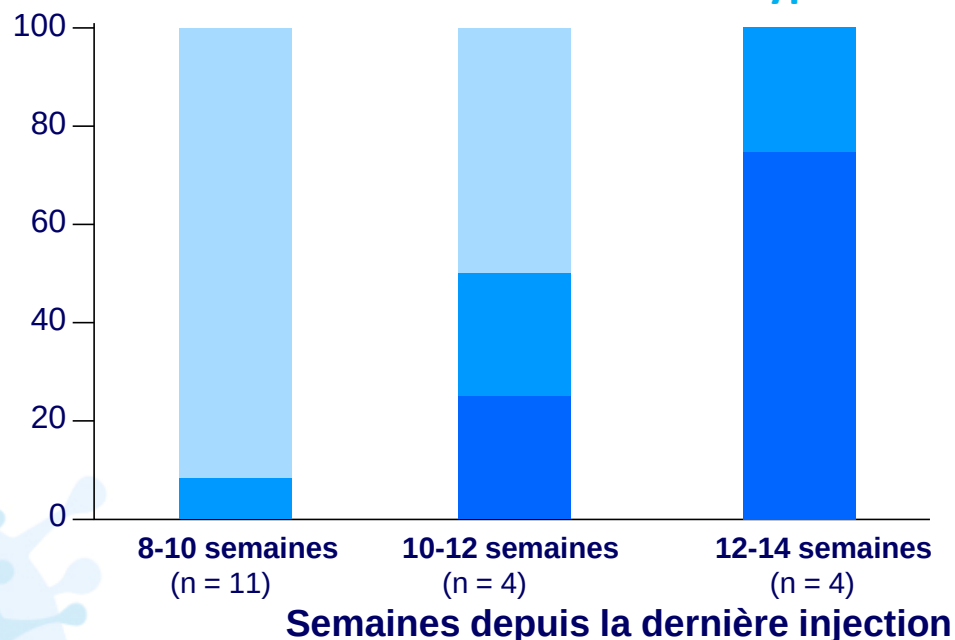
- **Définition d'une injection im retardée**
 - Type 1 : si la 2nde injection (S9) a lieu environ 8 à 14 semaines après la 1^{ère} injection (S5)
 - Type 2 : si n'importe quelle im survient 12 à 18 semaines après la dernière injection

PK de CAB après CAB LA im différée en PrEP dans HPTN 084 (2)

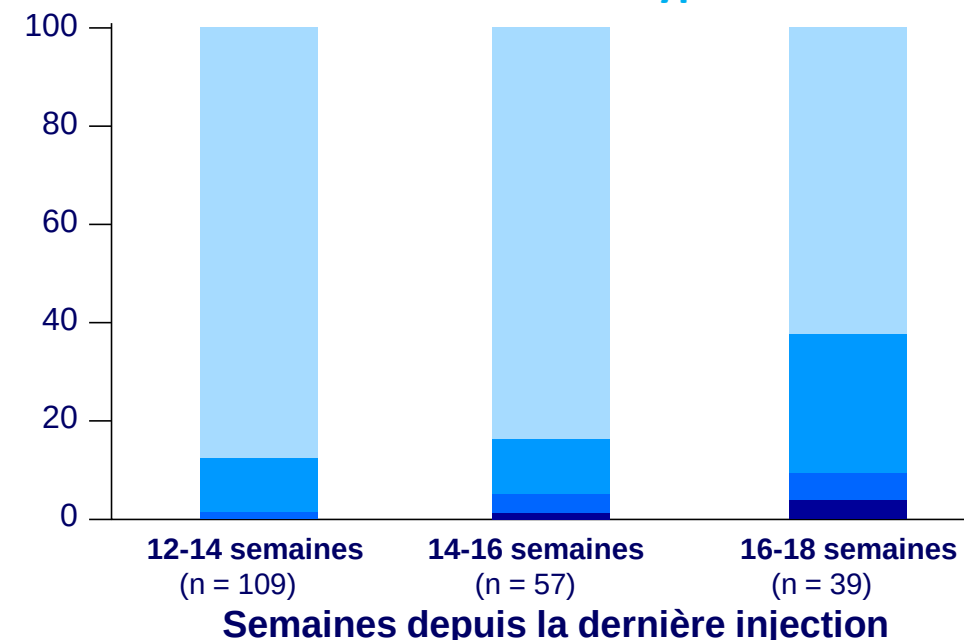
• Caractéristiques des participants (médiane, IQR)

- Au total, 194/1 614 participants (12 %) ont fait l'objet, d'au moins, une injection différée pendant la phase aveuglée de HPTN 084 correspondant à 224 im retardées réparties en 19 Type 1 et 205 Type 2
- Participants : originaires de 7 pays d'Afrique, 25 ans (18 - 44), IMC 26,3 kg/m² (16,9 - 54,3)

% C_{min} de CAB par rapport aux seuils dans les im différées de type 1



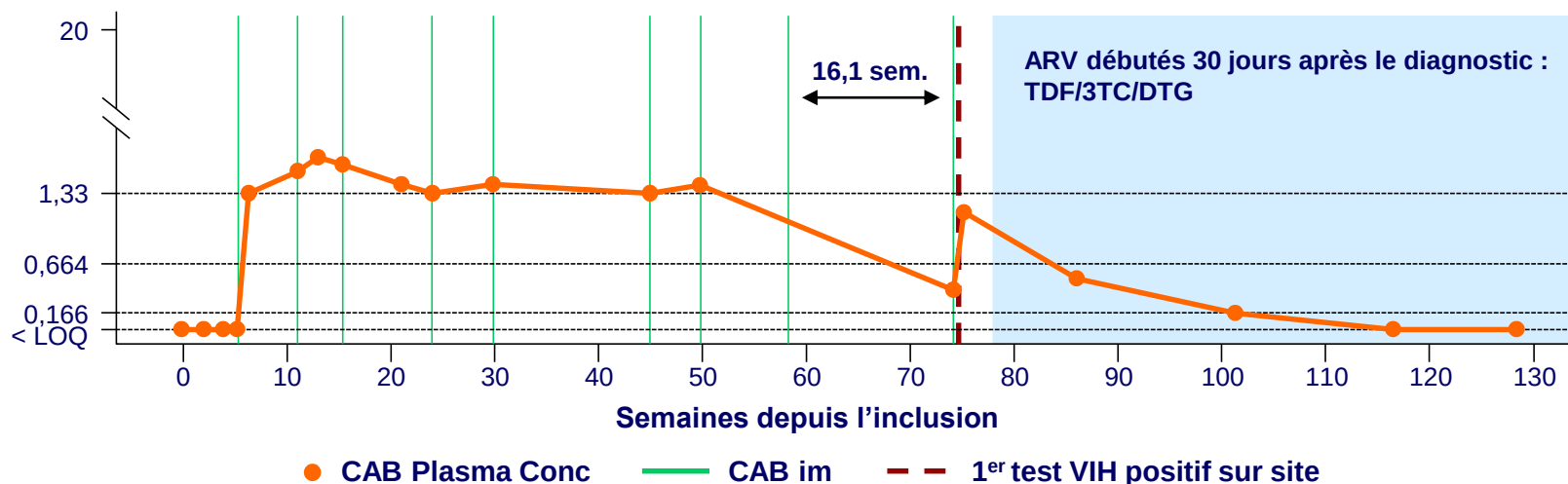
% C_{min} de CAB par rapport aux seuils dans les im différées de type 2



■ < 1x PA-IC90 ■ 1-4x PA-IC90 ■ > 4-8x PA-IC90 ■ > 8x PA-IC90

PK de CAB après CAB LA im différée en PrEP dans HPTN 084 (3)

C_{min} de CAB (ng/ml) lors de l'acquisition du VIH chez une participante ayant fait l'objet d'im retardées



- Durant la phase aveuglée d'HPTN 084, acquisition du VIH chez une participante à la suite d'un retard sur 3/9 injections im (S8,5 ; S15,1 et S16,1)
- C_{min} CAB = 416 ng/ml ($< 4 \times PA-IC_{90}$) à la découverte de l'infection VIH

Conclusions

- Malgré des injections im retardées d'environ 6 semaines (soit 12 à 14 semaines après la dernière injection) dans l'essai HPTN 084 (CAB LA 600 mg q2m), 98 % et 87 % des participants maintiennent respectivement des C_{min} CAB $> 4 \times PA-IC_{90}$ et $> 8 \times PA-IC_{90}$
- Ces résultats sont en faveur d'une pardonance de CAB LA au-delà de 6 semaines chez les femmes, lesquelles pourraient recevoir une PrEP allongée q3m

PK/PD & tolérance d'un insert rectal de TAF/EVG chez le volontaire sain (1)

- **Rappels**

- Le concept « d'insert à dissolution rapide » de TAF/EVG (20/16 mg) Conrad® a déjà montré son efficacité antivirale chez le primate non humain après inoculations de SHIV par voie vaginale ou rectale (*Dobard C et al, eBioMedicine 2022; Makarova N et al, eBioMedicine 2022*)



- **Objectifs de l'étude MTN-039**

- Evaluer PK/PD et tolérance d'1 ou 2 inserts de TAF/EVG (20/16 mg) administrés par voie rectale

- **Méthode**

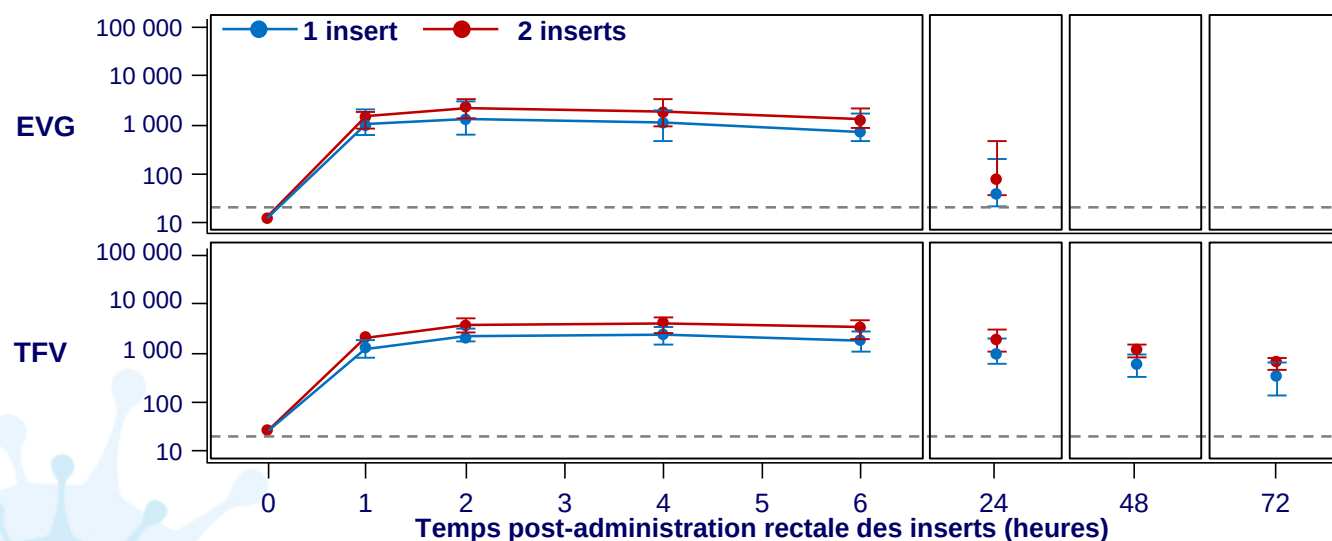
- 20 volontaires sains randomisés en 2 groupes (G1 & G2 pour 1 ou 2 inserts)
- Tolérance : notification de tous les EI de grade ≥ 2
- PK : mesures des concentrations de TAF, TFV et EVG dans plasma (à 0h, 1h, 2h, 4h, 6h, 24h, 48h et 72h), fluides et homogénats de tissus rectaux (2h, 4h et 6h) et TFV-DP dans les cellules du tissu rectal (2h, 24h, 48h et 72h)
- PD : mise en culture et challenges VIH ex vivo des explants tissulaires rectaux (décroissance de Ag p24 par rapport à J0)

PK/PD & tolérance d'un insert rectal de TAF/EVG chez le volontaire sain (2)

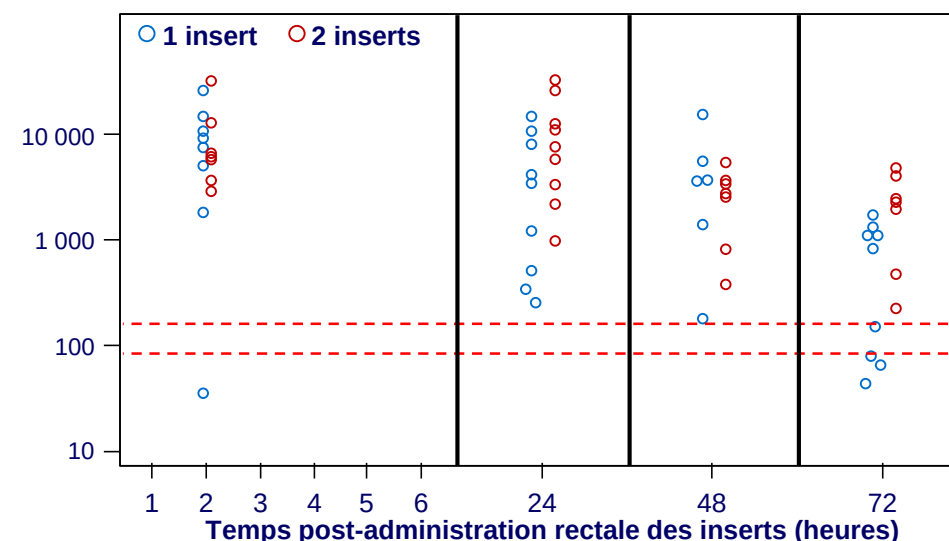
Résultats

- 23 participants (21 complétant G1 et 19 G2) ; 34 ans ; 17 hommes, IMC : 31 kg/m² (médianes)
- Bonne tolérance des inserts rectaux (17 EI chez 9 participants avec 1 seul relié à TAF/EVG avec léger érythème anal)

Profils PK plasma d'EVG et TFV (pg/ml)



Concentrations rectales tissulaires de TFV-DP (fmoles/10⁶ cellules)



- D'après les données d'HPTN066 (*Hendrix C et al, AIDS Res Human Retr 2016*), les concentrations rectales tissulaires à l'état d'équilibre de TFV-DP après TDF orale 300 mg sont de l'ordre de 83 fmoles/10⁶ cellules (4 doses hebdomadaires) et 160 fmoles/10⁶ cellules (7 doses hebdomadaires)

PK/PD & tolérance d'un insert rectal de TAF/EVG chez le volontaire sain (3)

Résultats des challenges VIH sur les explants de tissu rectal ($\log_{10}$ Ag p24)

	Paires (n)	Changements /J0		p*
		Médiane	IQR	
Temps post-administration rectale d'1 insert				
2 heures	10	-1,6	-1,8 ; -1,1	0,004
24 heures	10	-1,2	-1,7 ; -0,3	0,027
48 heures	10	-1,5	-1,6 ; -0,5	0,014
72 heures	11	-1,2	-1,8 ; 0,6	0,032
Temps post-administration rectale de 2 inserts				
2 heures	9	-2,0	-2,1 ; -1,7	0,004
24 heures	10	-1,8	-2,3 ; -1,4	0,002
48 heures	8	-1,9	-2,0 ; -1,7	0,008
72 heures	9	-1,7	-1,9 ; -0,9	0,020

*test de rang apparié Wilcoxon

Conclusions

- Bonne tolérance de l'administration rectale d'1 ou 2 inserts
- Les PK d'EVG et TFV plasma et TFV-DP rectale post-administration rectale sont plus faibles que celles de la voie orale
- Les décroissances d'Ag p24 VIH obtenues sur modèle de culture ex vivo d'explant tissulaire rectal 72h après le positionnement de l'insert sont en faveur d'une PrEP efficace sur ce modèle animal

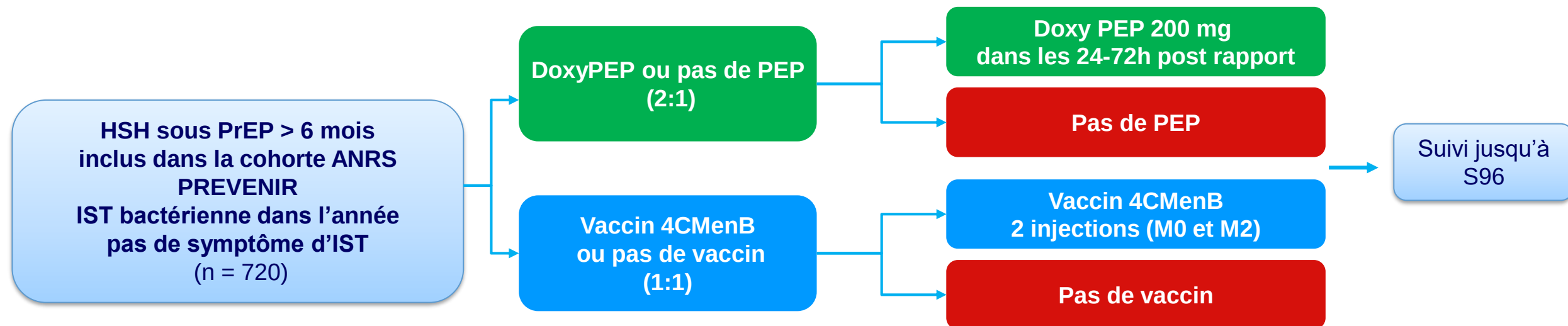
VIII. Prévention des IST



Essai ANRS 174 Doxyvac : prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP (1)

171

- **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**

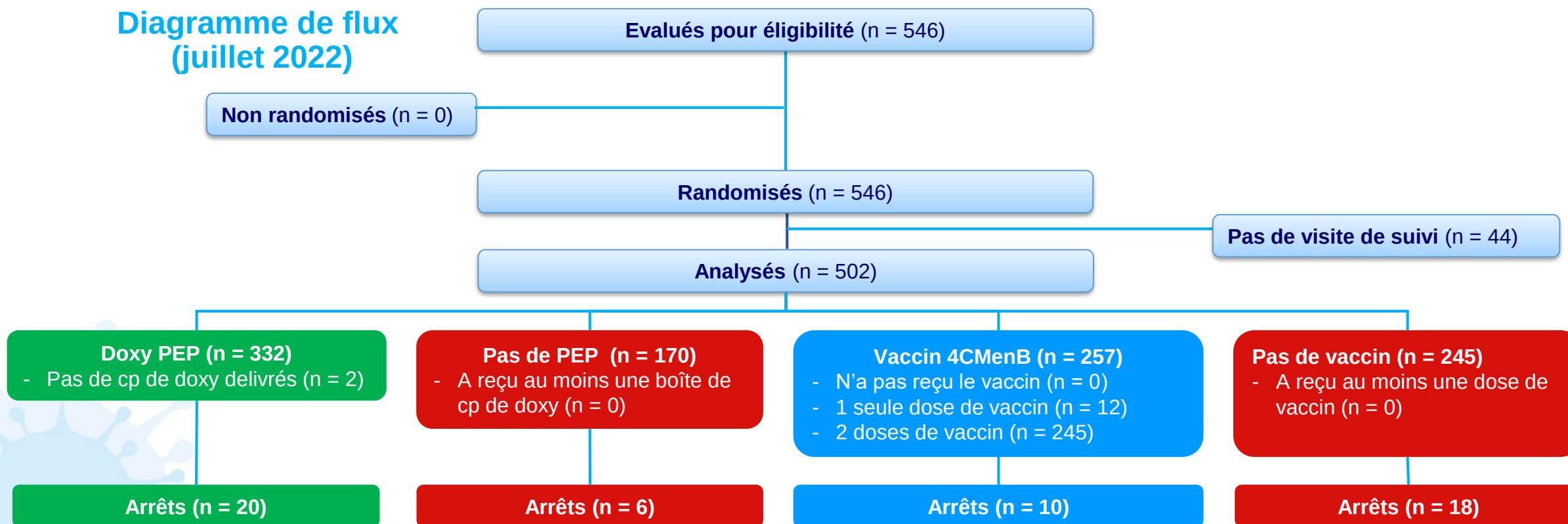


- **Critères de jugement principaux :** impact de DoxyPEP sur le délai jusqu'au 1^{er} épisode d'infection par syphilis (TP) ou chlamydia (CT) et impact du vaccin 4CMenB sur le délai jusqu'au 1^{er} épisode d'infection à *N. gonorrhoeae* (GC)
- Taille de l'effectif basée sur l'efficacité du vaccin en 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

Essai ANRS 174 Doxyvac : prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP (2)

- **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)



Essai ANRS 174 Doxyvac : prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP (3)

173

Caractéristiques des participants à l'inclusion

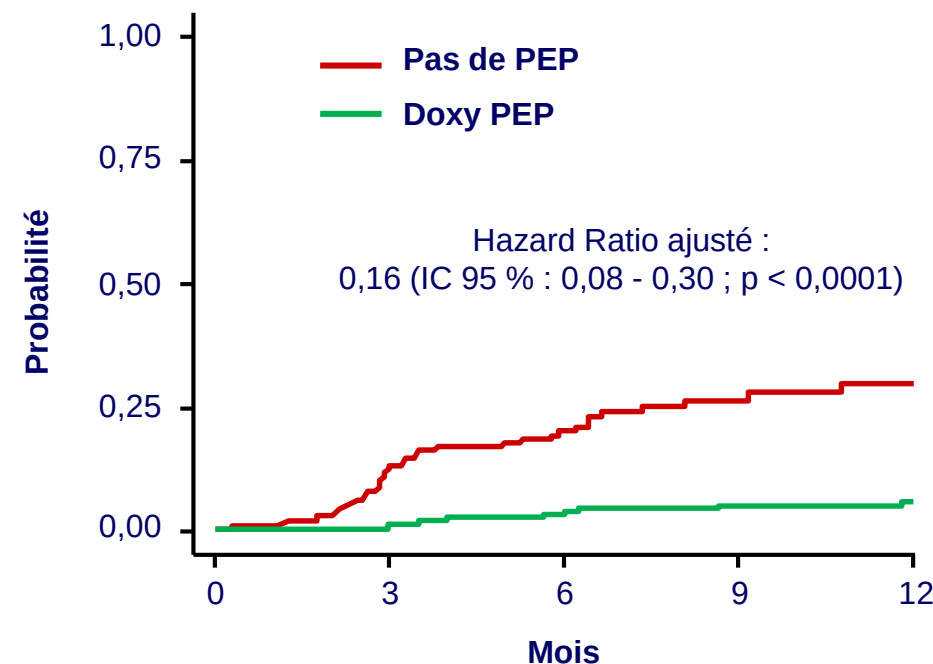
Médiane (IQR) ou %	Doxy PEP (n = 332)	Pas de PEP (n = 170)	Vaccin 4CMenB (n = 257)	Pas de vaccin (n = 245)
Age, années	40 (33 - 48)	39 (33 - 47)	40 (33 - 47)	39 (33 - 48)
Blanc	79,2	82,9	75,9	85,3
Né en France	84,8	81,7	82,7	84,8
Etudes secondaires	89,1	88,4	90,7	87,0
Ayant un emploi	87,0	87,5	89,6	84,6
Durée sous PrEP, mois	42 (32 - 55)	43 (35 - 55)	43 (32 - 55)	42 (33 - 54)
IST dans les 12 derniers mois	2 (1 - 2)	2 (1 - 2)	2 (1 - 3)	2 (1 - 2)
Gonocoque	67,3	70,1	67,5	69,0
<i>Chlamydiae</i>	50,3	47,9	52,5	46,3
Syphilis	21,5	17,4	20,4	19,8
<i>M. genitalium</i>	3,9	4,2	3,5	4,5
Rapports sans préservatif (dernier mois)	5 (3 - 10)	5 (2 - 10)	5 (2 - 10)	5 (3 - 10)
Partenaires (3 derniers mois)	10 (5 - 20)	10 (5 - 20)	10 (5 - 20)	10 (5 - 20)
Chemsex lors du dernier rapport	11,8	10,6	12,5	10,2

Essai ANRS 174 Doxyvac : prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP (4)

174

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)

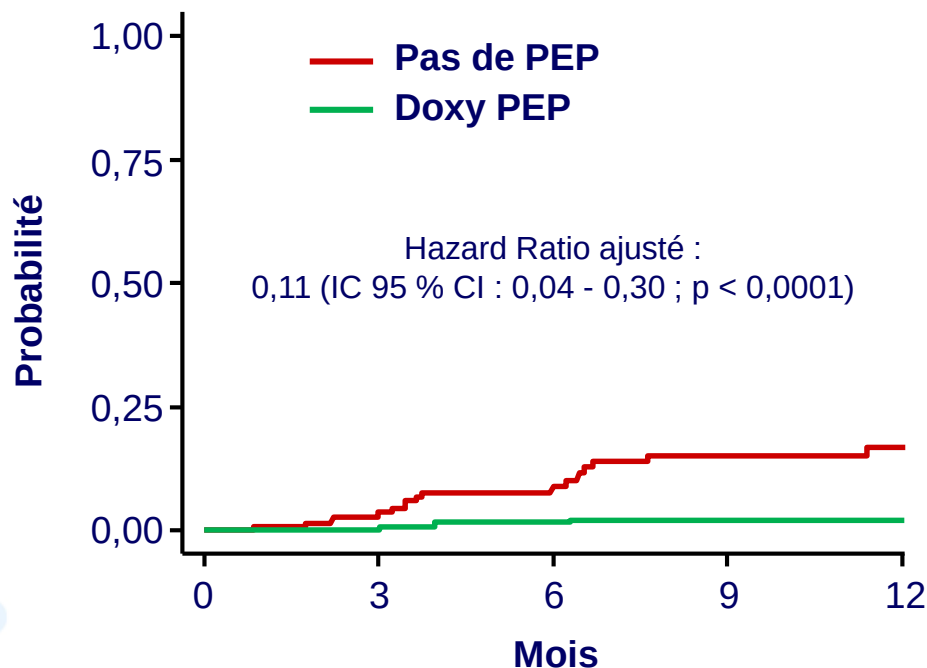


N à risque					
Pas de PEP	170	137	99	47	22
Doxy PEP	332	271	220	144	83

Essai ANRS 174 Doxyvac : prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP (5)

175

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



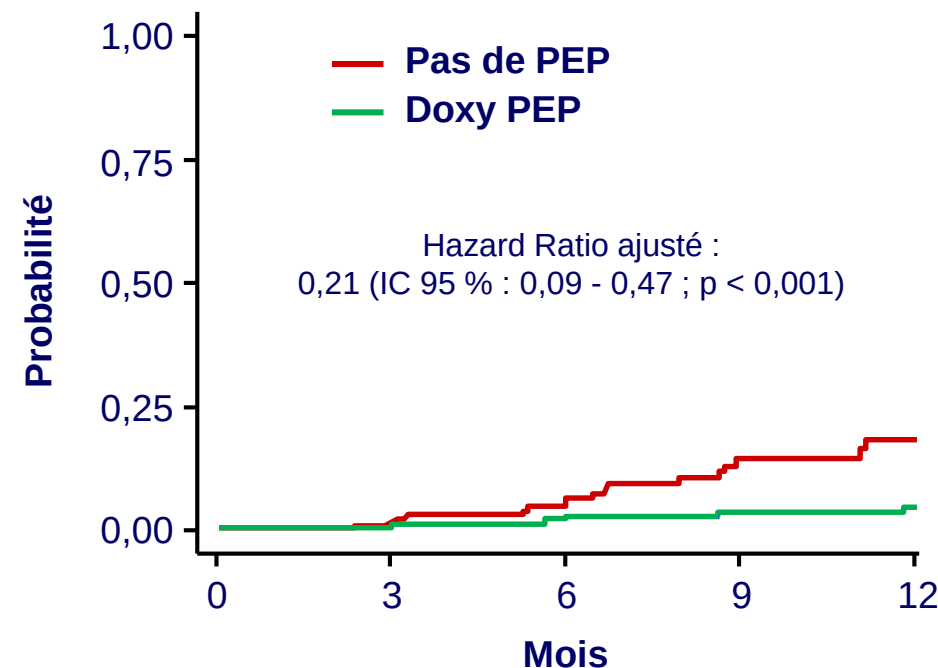
N à risque					
Pas de PEP	170	139	105	58	30
Doxy PEP	332	274	223	147	86

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					
Pas de PEP	170	142	109	56	27
Doxy PEP	332	272	224	147	85

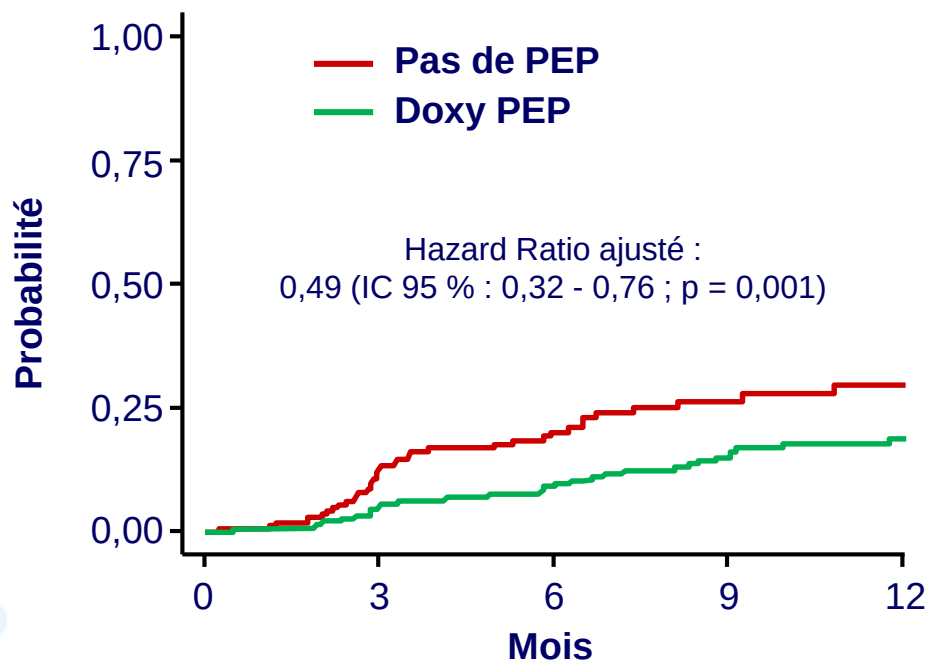
26 participants infectés

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

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

Essai ANRS 174 Doxyvac : prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP (6)

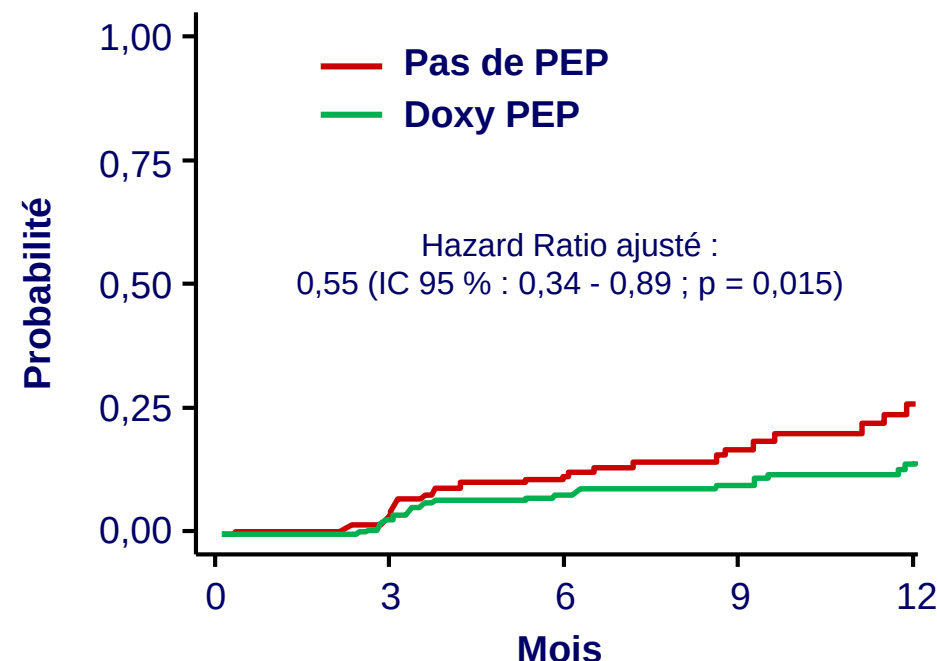
Intervention Doxy PEP délai jusqu'au 1^{er} épisode de GC



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

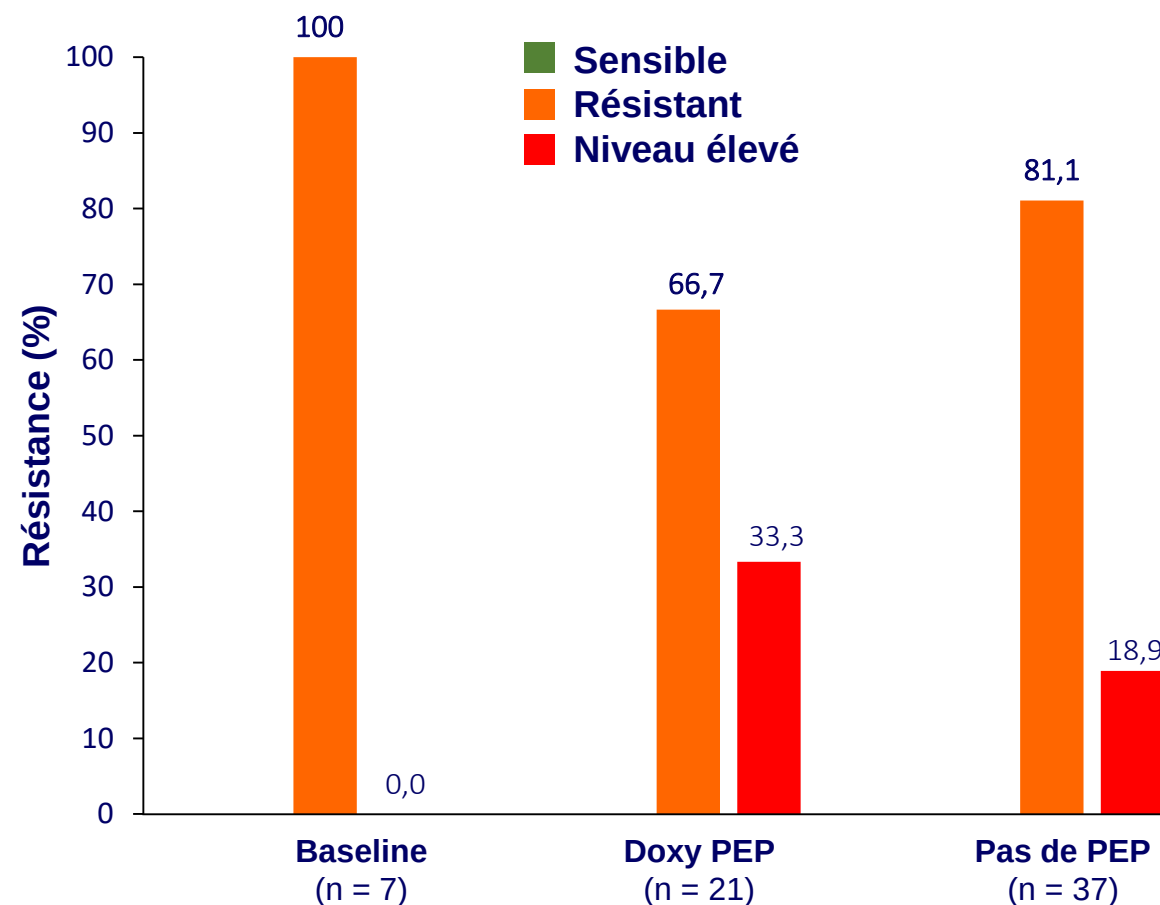
68 participants infectés
31 dans le bras pas de PEP (incidence : 29,4/100 pa)
37 dans le bras Doxy PEP (incidence : 16,8/100 pa)

Essai ANRS 174 Doxyvac : prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP (7)

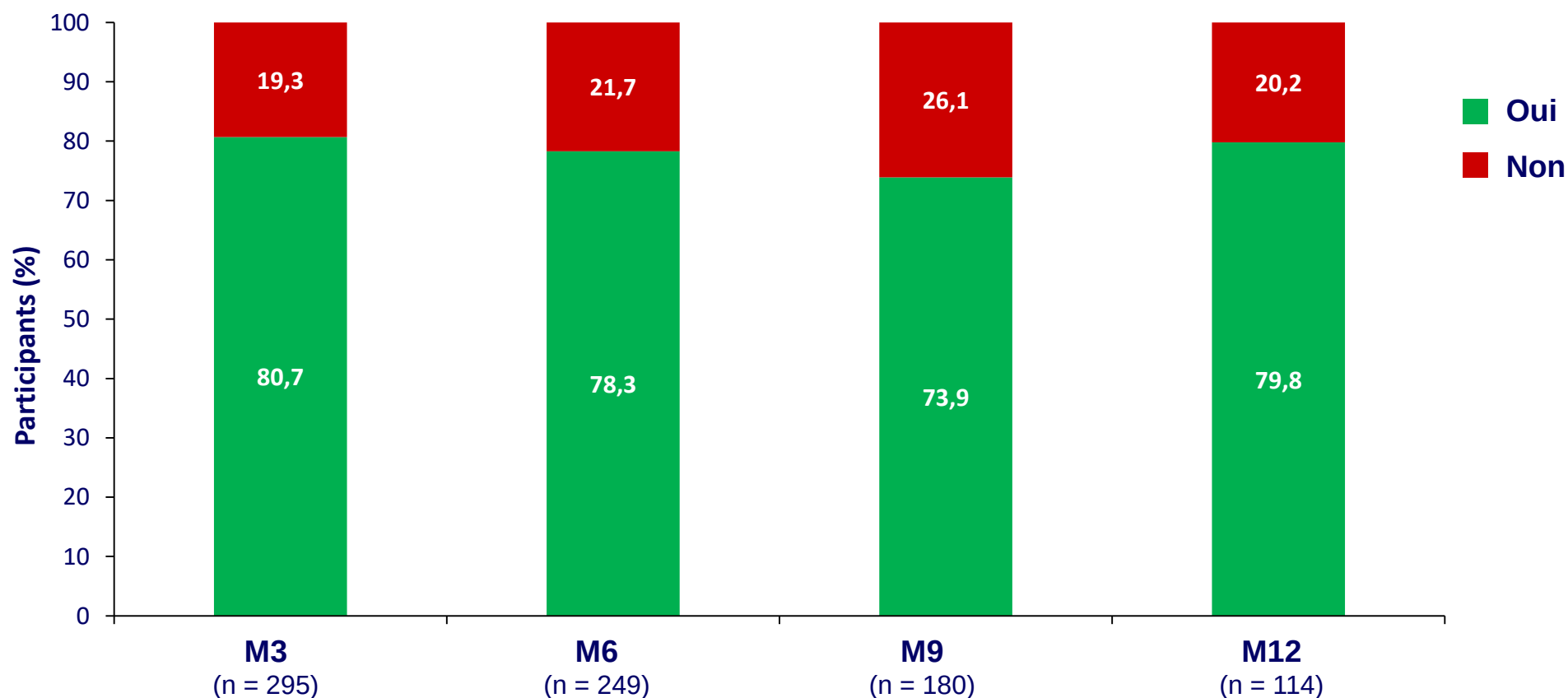
Résistance de GC et CT à la tétracycline

- **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



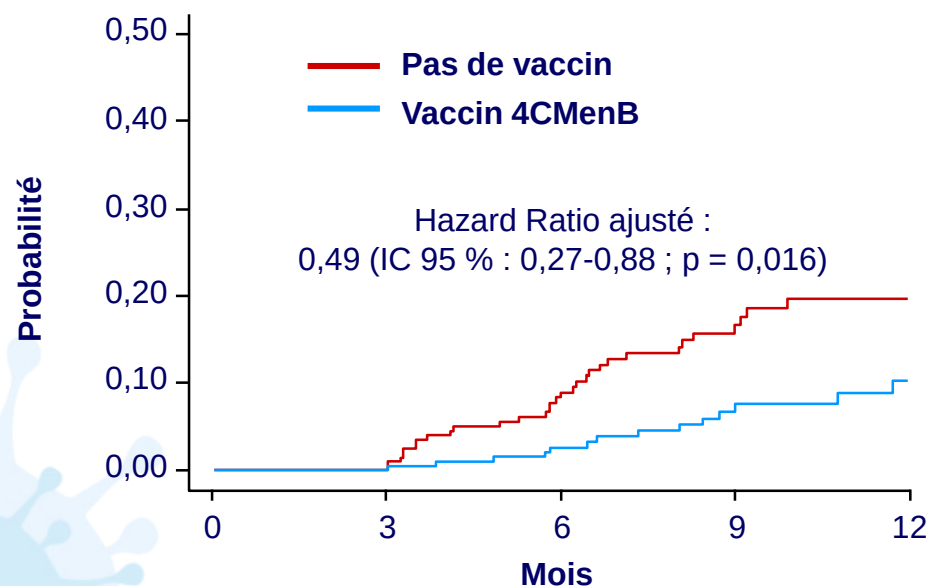
Utilisation déclarée de PEP lors du dernier rapport sexuel



Essai ANRS 174 Doxyvac : prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP (9)

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)

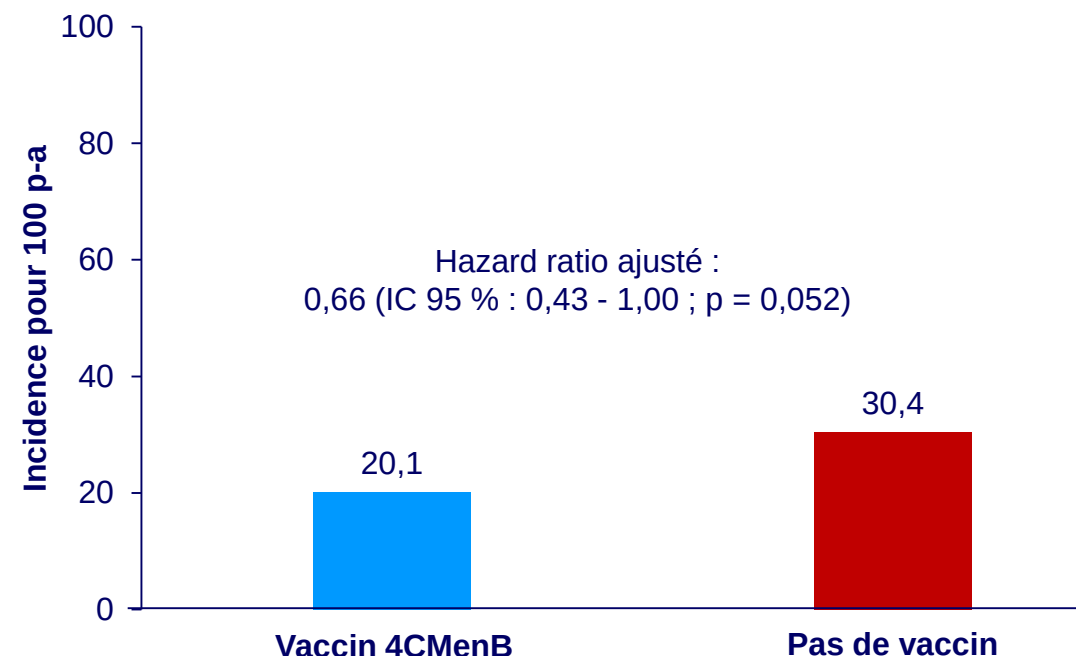


N à risque

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 ?

Doxycycline : échec en prophylaxie post-exposition des IST chez des femmes sous PrEP VIH au Kenya (1)

181

- **Essai randomisé (1:1), en ouvert**, évaluant la doxycycline 200 mg en post-exposition dans les 72h après rapport sexuel pour la prévention des IST bactériennes chez des femmes cisgenres sous PrEP (versus SOC avec suivi trimestriel TAAN endocervical et traitement des IST)
- **Population** : 449 femmes cisgenres non enceintes, âgées de 18 à 30 ans (médiane 24 ans), de la ville de Kisumu (Kenya), sous PrEP depuis 7 mois (médiane), rapportant pour 37 % du sexe transactionnel, et ayant une IST à l'inclusion pour 17,9 % (14,1 % *C. trachomatis*, 3,8 % *N. gonorrhoeae*, 0,4 % *T. pallidum*)
- **Analyse** : incidence des infections à *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* ou *T. pallidum* , analyse en ITT et analyse complémentaire avec censure du temps de grossesse (durant laquelle la prophylaxie est interrompue)
- **Suivi** : 97 % des visites trimestrielles réalisées ; taux de réponse aux SMS de suivi hebdomadaire de 81 % ; et dans bras doxycycline taux de prise après rapport de 78% dans SMS hebdomadaires. 80 grossesses au cours du suivi
- **STI** détectées au cours de 109 visites de suivi (*C. trachomatis* n = 85, *N. gonorrhoeae* n = 31 dont 8 avec Ct, *T. pallidum* n = 1)

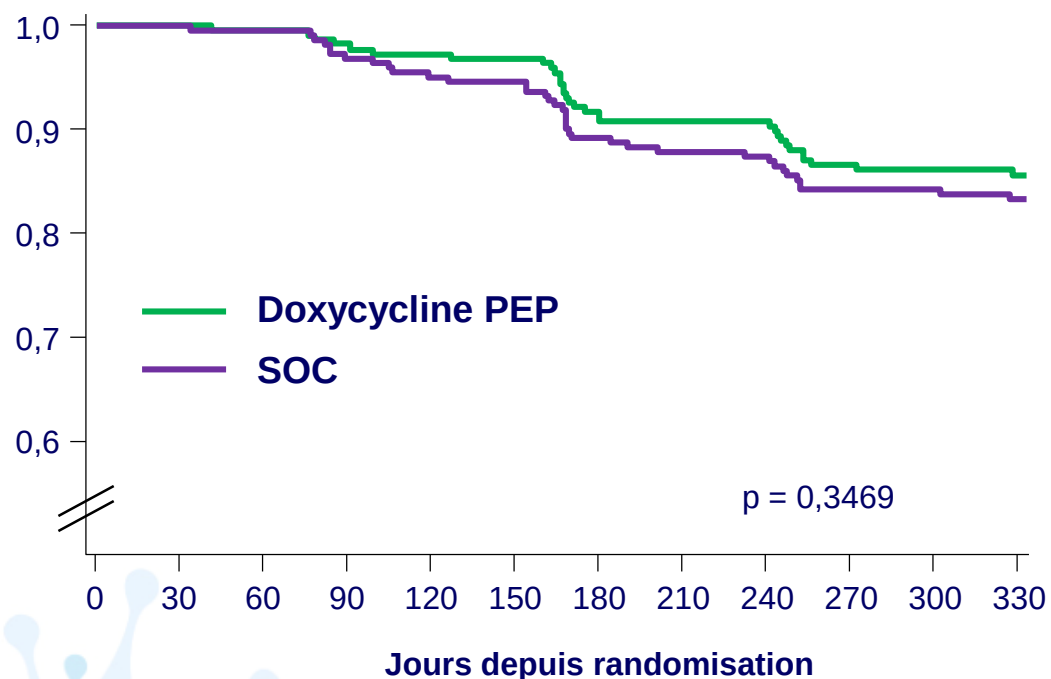
Analyse		Total	PEP (n = 224)	SOC (n = 225)	RR	IC 95 %	p
ITT	Toutes IST	109	50	59	0,88	0,60 - 1,29	0,51
	Chlamydia	95	35	50	0,73	0,47 - 1,13	0,16
	Gonocoque	31	19	12	1,64	0,78 - 3,47	0,19
Temps grossesse censurée	Toutes IST	105	48	57	0,91	0,62 - 1,35	0,65
	Chlamydia	82	33	49	0,73	0,46 - 1,15	0,18

- Les analyses de l'incidence des IST en sous groupes (âge, contraception hormonale, sexe transactionnel, STI à l'inclusion) donnent des résultats similaires

Doxycycline : échec en prophylaxie post-exposition des IST chez des femmes sous PrEP VIH au Kenya (2)

182

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

PK de doxycycline en PEP des IST (1)

- **Rappels**

- Doxycycline 200 mg dose unique (du) vo a montré son efficacité dans la PEP des IST des HSH (*Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum* et *Neisseria gonorrhoeae*)

- **Objectifs**

- Vérifier l'extension d'indication aux autres hommes et femmes potentiels candidats
- Caractériser la pharmacologie de doxycycline au site de l'IST après administration orale

- **Méthode**

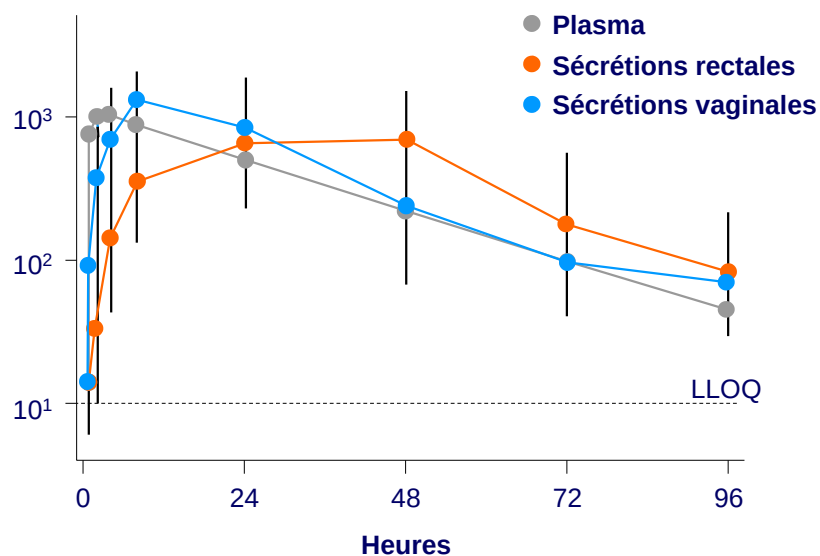
- Etude monocentrique (Clinique & CDC Atlanta, Etat-Unis)
- Doxycycline hyclate LP (Doryx® 200 mg)
- Collection de sang et écouvillons rectal et vaginal pdt 7 jours post-du
- Mesures des concentrations de doxycycline par UPLC-MS/MS dans le plasma, sécrétions muqueuses et biopsies vaginales et cervicales
- Evaluation PD : temps pendant lequel les concentrations au site de l'infection > CMI du germe

- **Résultats**

- 20 participants (9 femmes, 36 ans) recevant du 200 mg vo et BIC/FTC/TAF

PK de doxycycline en PEP des IST (2)

Profils et paramètres PK de doxycycline dans plasma et sécrétions rectales et vaginales (ng/ml)



Temps pdt lequel la C_{max} de doxycycline au site de l'infection > CMI

Chlamydia trachomatis
(CMI₉₀ = 64 ng/ml)

Neisseria gonorrhoeae
(CMI₉₀ = 250 ng/ml)

	C_{max}	CMI	4 x CMI	C_{max}	MIC	4 x MIC
Plasma	x 16	87 h	44 h	x 4	45 h	3 h
Sécrétions rectales	x 11	97 h	62 h	x 3	62 h	NA
Sécrétions vaginales	x 20	101 h	45 h	x 5	45 h	11 h

Concentrations tissulaires et urétrales de doxycycline

	C_{24h} (ng/g ou ng/ml) (IC 95 %)	$C_{24h} \times > \text{CMI}$		
		<i>C. trachomatis</i>	<i>T. pallidum</i>	<i>N. gonorrhoea</i>
Tissu rectal	616 (495 - 766)	x 9	x 6	x 2
Tissu vaginal	301 (130 - 698)	x 4	x 3	x 1
Tissu cervical	430 (220 - 840)	x 6	x 4	x 1
Sécrétions urétrales	1 166 (598 - 2 394)	x 18	x 11	x 4

	C_{max} (ng/ml) (IC 95 %)	T_{max}	ASC _{0-96h} (ng.h/ml) (IC 95 %)	ASC Rapport (sécrétions /plasma)
Plasma	1 042 (889 - 1 222)	4 h	33 951 (26 632 - 38 899)	-
Sécrétions rectales	704 (311 - 1 596)	48 h	73 511 (34 332 - 156 487)	2,17
Sécrétions vaginales	1 284 (742 - 2 223)	8 h	58 562 (32 179 - 104 816)	1,72

PK de doxycycline en PEP des IST (3)

- **Résultats**

- $T_{\max}$ de doxycycline sont plus tardifs dans les sécrétions rectales (48h) que dans le plasma (4h)
- Les expositions (ASC) dans les sécrétions rectales ($\times 2,2$) > vaginales ($\times 1,7$) > plasma
- Les $C_{\max}$ > 10 x CMI dans les sécrétions vaginales ($\times 20$) > rectales ($\times 11$) pour *Chlamydia trachomatis* et restent > 4 x CMI pendant plus de 2 jours après du doxycycline
- Les $C_{\max} \leq 5$ x CMI dans les sécrétions vaginales ($\times 5$) > rectales ($\times 4$) pour *Neisseria gonorrhoeae* et restent > 4 x CMI pendant moins de 12h
- Les C_{24h} > 9 x CMI dans l'urèthre et 9/11 hommes présentent des concentrations dans les écouvillons > 4 x CMI

- **Conclusions**

- Après doxycycline 200 mg du vo, la distribution tissulaire de doxycycline explique l'efficacité dans la PEP des IST chez les hommes et les femmes de cette étude
- L'importante exposition de doxycycline dans les sécrétions vaginale et rectale pour *Chlamydia trachomatis* et *Treponema pallidum* contraste avec la modeste exposition et prédiction de performance rapportée pour *Neisseria gonorrhoeae*

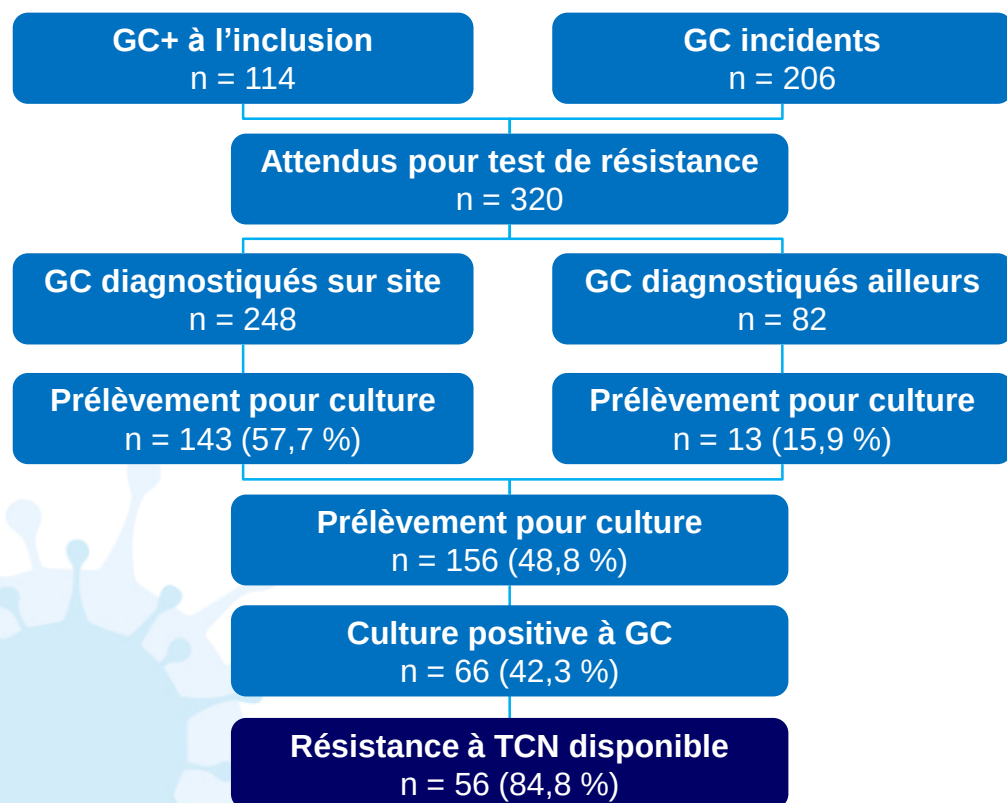
Essai doxyPEP : impact de la stratégie sur la résistance bactérienne (1)

- L'essai DOXYPEP a démontré l'efficacité de la doxycycline en post-exposition (doxyPEP) sur la réduction des infections incidentes à gonocoque, chlamydia et syphilis chez des HSH et des femmes TG (*Lutkemeyer, AIDS 2022*)
- **Objectif** : évaluer l'impact de prises intermittentes de doxycycline sur la résistance de *N. gonorrhoeae*, de *S. aureus* et des *Neisseria* commensales
- **Méthode**
 - 637 participants ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir doxyPEP ou pas de PEP (SOC), avec écouvillons prélevés tous les 3 mois
 - En mai 2022, le comité indépendant a recommandé d'arrêter le bras SOC et de proposer doxyPEP à tous les participants
 - L'analyse actuelle porte sur les écouvillons collectés jusqu'en mai 2022 dans le bras SOC et jusqu'en décembre 2022 pour le bras doxyPEP

	Prélèvement	Définition de la résistance
<i>N. gonorrhoeae</i> (GC)	Écouvillon au moment du diagnostic de GC, avant tout traitement	TCN-R (tétracycline) : CMI $\geq 2,0$ µg/ml (selon CDC SURRG & ALRN)
<i>S. aureus</i>	Écouvillon nasal/oropharyngé : M0, M6, M12	Doxy-R : CMI ≥ 16 µg/ml (selon E-test)
<i>Neisseria</i> commensales	Écouvillon oropharyngé : M0 et M12	Doxy-R : CMI ≥ 2 µg/ml (selon E-test)

Données de résistance de *N. gonorrhoeae* :
analyse restreinte aux écouvillons collectés avant traitement (~50 %) et culture positive (~40 %)

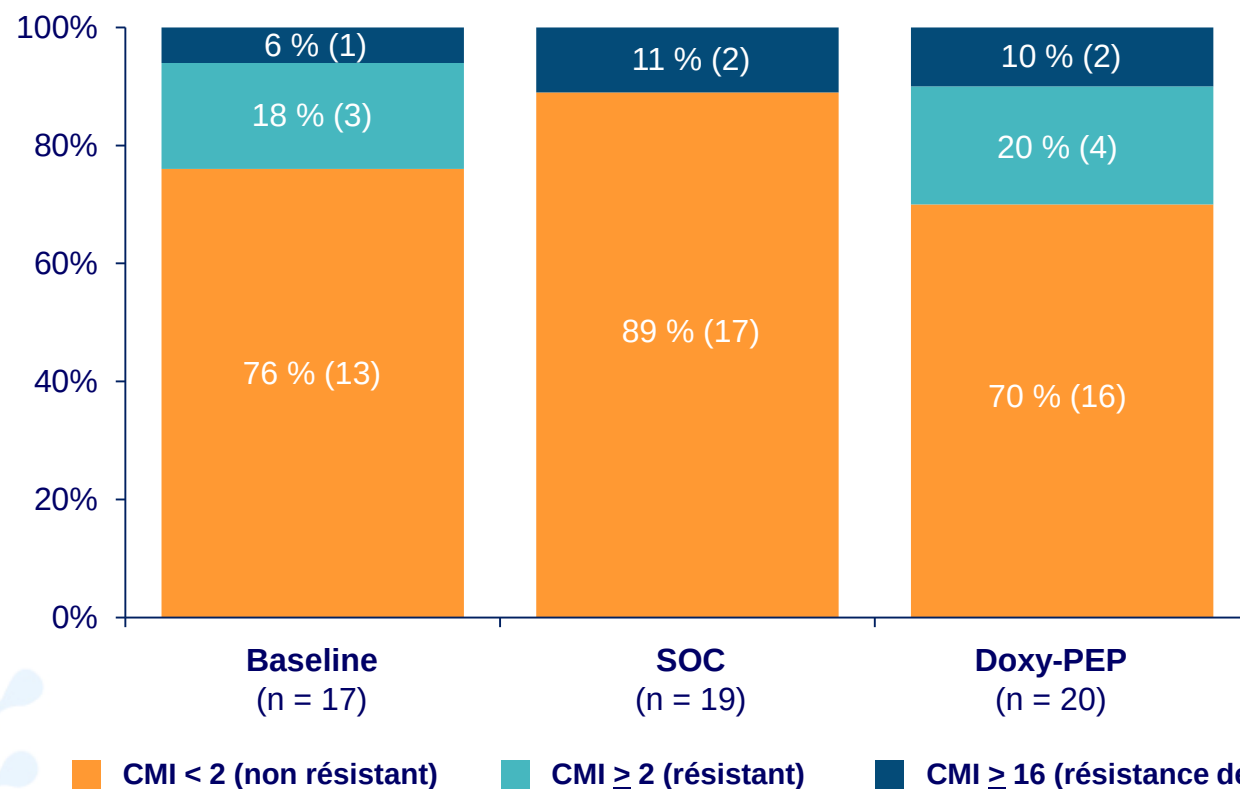
Episodes d'infection à GC



Cultures GC selon le site anatomique (plusieurs sites possibles par visite)

Site anatomique	Ecouvillons	GC + en culture	%
Pharyngé	110	26	24 %
Rectal	83	38	46 %
Urétral	20	16	80 %

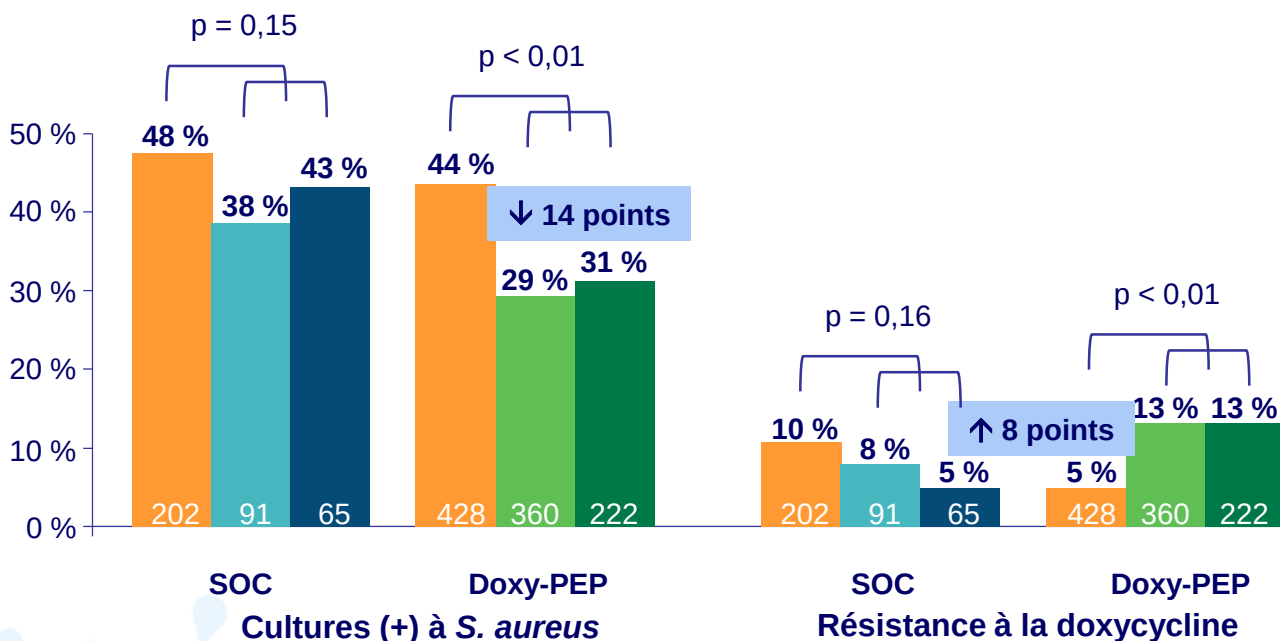
Résistance à la tétracycline (TCN) pour les infections incidentes à GC avec culture (+)



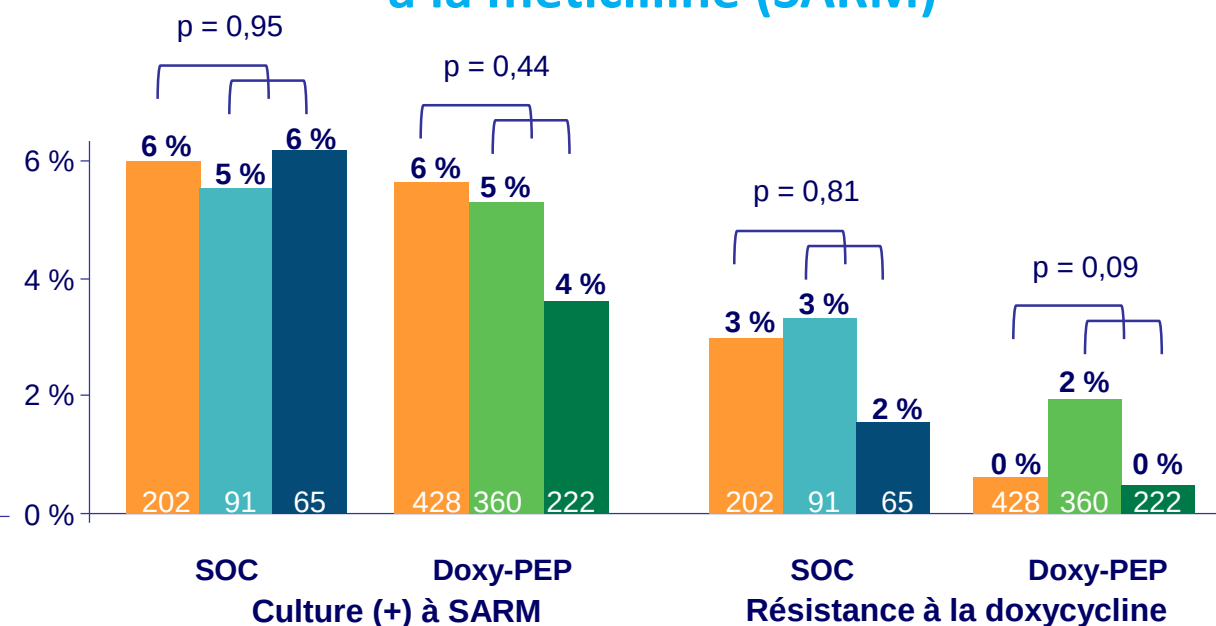
- Peu de prélèvements avec CMI disponible (56/320)
- Niveaux de TCN-R similaires pour GC incidents à l'inclusion et dans le bras doxyPEP
- Augmentation des GC incidents TCN-R dans le bras doxyPEP par rapport au bras SOC

Essai doxyPEP : impact de la stratégie sur la résistance bactérienne (4)

Colonisation à *S. aureus*



Colonisation à *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM)

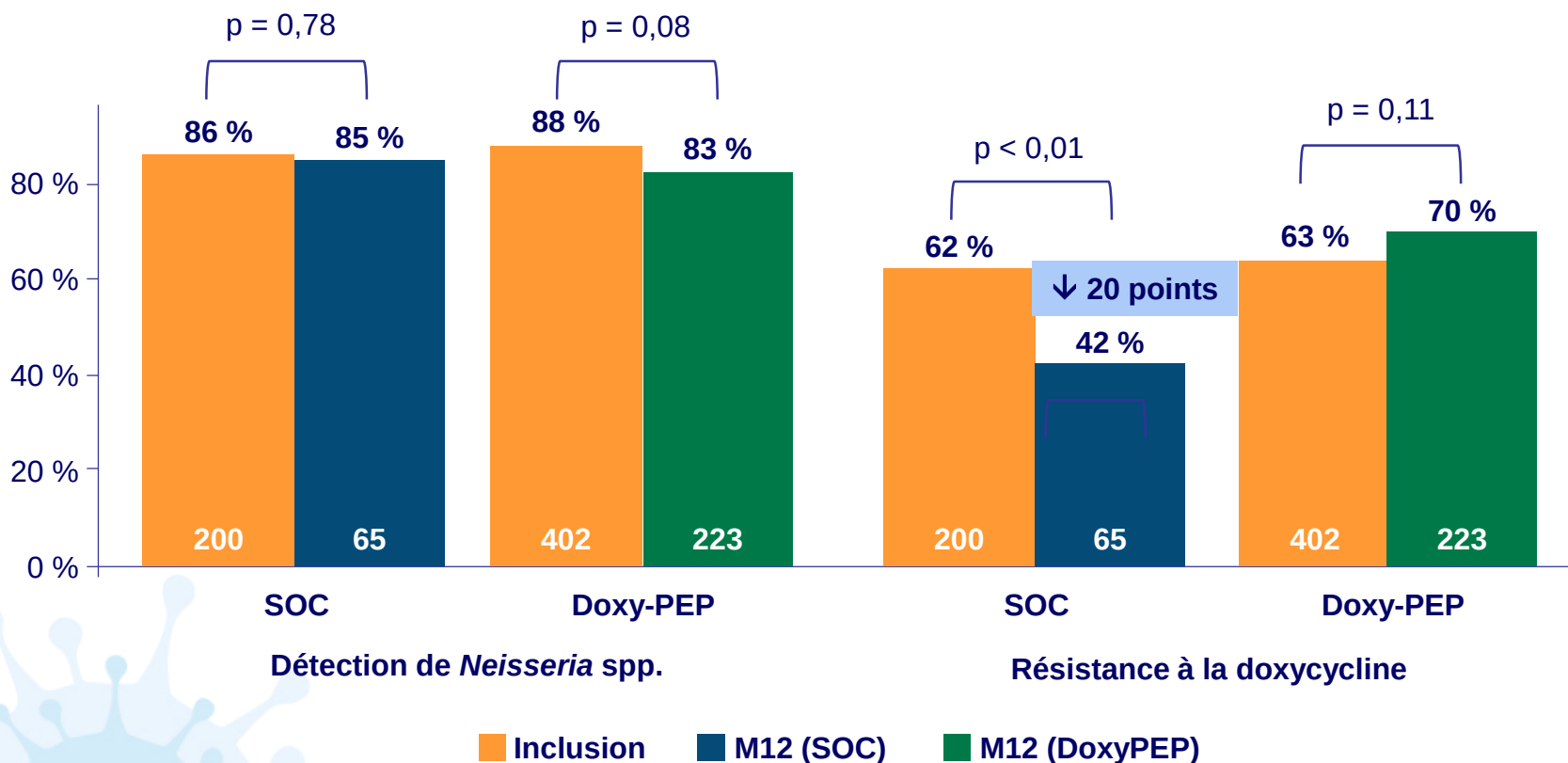


- Diminution de 14 points de la fréquence de colonisation à *S. aureus* entre l'inclusion et M12 dans le bras DoxyPEP
- Peu de résistance à la doxycycline dans les deux bras (déséquilibre à l'inclusion)
- Augmentation de 8 points de la fréquence de détection de la résistance dans le bras doxyPEP à M12 par rapport à l'inclusion

- Peu de colonisation à SARM (6 %)
- Pas d'impact de doxyPEP

Essai doxyPEP : impact de la stratégie sur la résistance bactérienne (5)

Portage de *Neisseria* commensales dans l'oropharynx



- Pas de modification de la fréquence de résistance dans le bras DoxyPEP entre l'inclusion et M12
- Diminution de 20 points de la fréquence de résistance dans le bras SOC entre l'inclusion et M12

Synthèse

<i>N. gonorrhoeae</i>	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>	- 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>	- 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

Pour quelle population de HSH VIH- et VIH+ la PEP par doxycycline est-elle la plus efficace ? (1)

192

- **La PEP par doxycycline a montré son efficacité pour réduire l'incidence des IST bactériennes dans des essais cliniques**
- **Il est important de bien définir la population cible de cette stratégie dans les futures recommandations**
- **Objectifs**
 - Estimer le nombre d'épisodes d'IST évités selon différents scénaris de prescription
 - Identifier les stratégies de prescription pour limiter l'utilisation de la doxycycline en PEP et maximiser son impact sur les IST
- **Méthode**
 - Les données d'un centre de santé à Boston ont été utilisées pour constituer une cohorte avec les critères suivants
 - HSH, femmes TG ou personne non binaire, nés hommes
 - ≥ 2 épisodes d'IST (CT, NG, syphilis) entre 2015 et 2020
 - Usagers VIH+, ou VIH- sous PrEP ou VIH- ne prenant pas de PrEP
 - Dix scénaris de prescription de doxycycline en PEP
 - Modélisation du nombre d'IST évitées selon les différents scénaris (basée sur les résultats de l'essai doxyPEP, *Lutkemayer AIDS 2022*)
 - Modélisation du nombre de personnes à traiter pendant un an (NPT) pour éviter une IST

Prescription de doxycycline en PEP à des groupes de patients

1. Tout patient se présentant pour des soins
2. Tous les VIH+ et tous les utilisateurs de PrEP
3. Uniquement les utilisateurs de PrEP

Prescription de doxycycline en PEP pendant 12 mois après un diagnostic d'IST

4. Tout diagnostic d'IST
5. IST au niveau rectal
6. IST actuelle + une IST dans les 12 derniers mois
7. IST actuelle + une IST dans les 6 derniers mois
8. ≥ 2 IST concomitantes au cours d'une visite
9. Episode de syphilis
10. Episode de gonococcie

Pour quelle population de HSH VIH- et VIH+ la PEP par doxycycline est-elle la plus efficace ? (2)

193

Cohorte



n = 10 546

- 87 % hommes gay
- 7 % hommes bisexuels
- 4 % femmes trans
- 2 % personnes non-binaires
- 54 % sont ou ont été sous PrEP
- 14 % VIH+

Race	
Blanche	7 355 (70,8 %)
Noire ou afro-américaine	677 (6,5 %)
Métis	646 (6,2 %)
Asiatique	617 (5,9 %)
Amérindienne	56 (0,5 %)
Hawaïen ou autre île du Pacifique	25 (0,2 %)
Autre	193 (1,9 %)
Non renseignée	827 (8,0 %)
Ethnie	
Hispanique	1 517 (14,6 %)
Non Hispanique	8 017 (77,1 %)
Non renseignée	862 (8,3 %)

Incidence des IST

- 2015-2020
 - 28 324 p-a de suivi

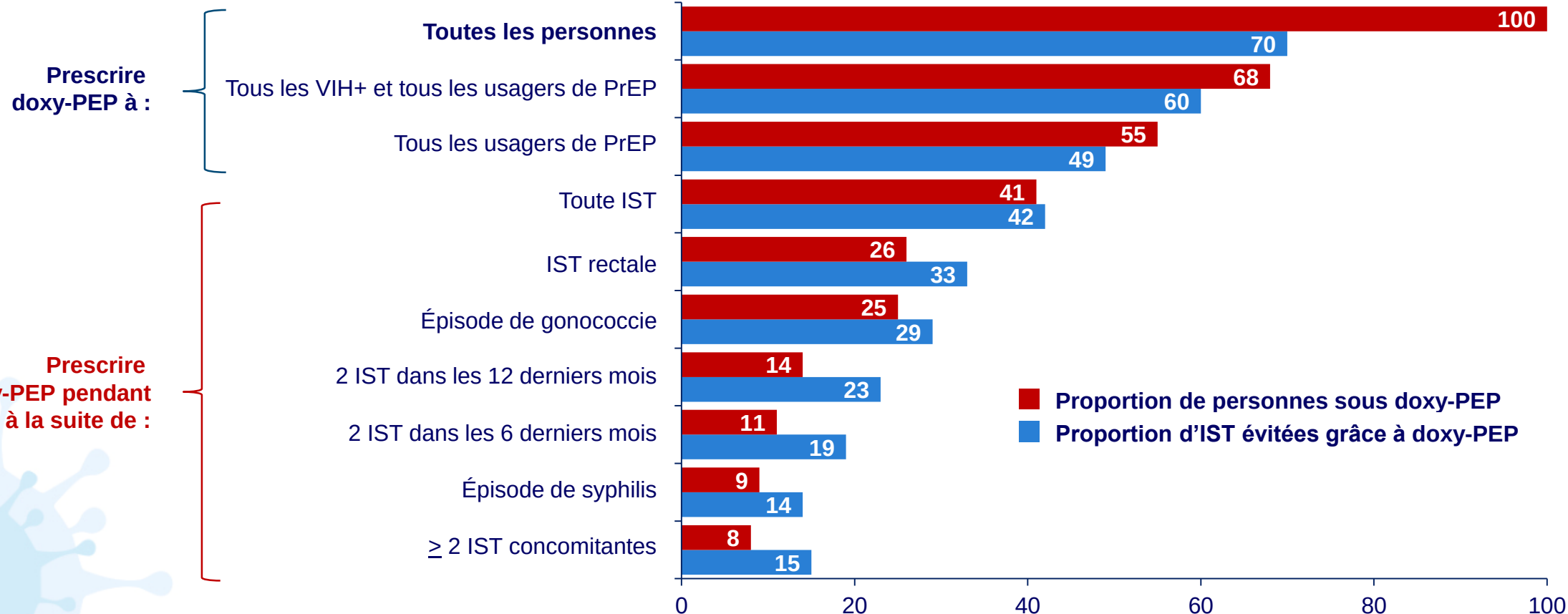
	Nombre de diagnostic	Taux d'incidence/100 p-a
Chlamydia	5 673	21,6
Gonocoque	4 927	18,6
Syphilis	1 451	5,3
Toute IST*	10 582	37,4

* Parmi les personnes avec > 2 tests de dépistage pour chaque IST

Pour quelle population de HSH VIH- et VIH+ la PEP par doxycycline est-elle la plus efficace ? (3)

Utilisation de doxycycline en PEP vs IST évitées

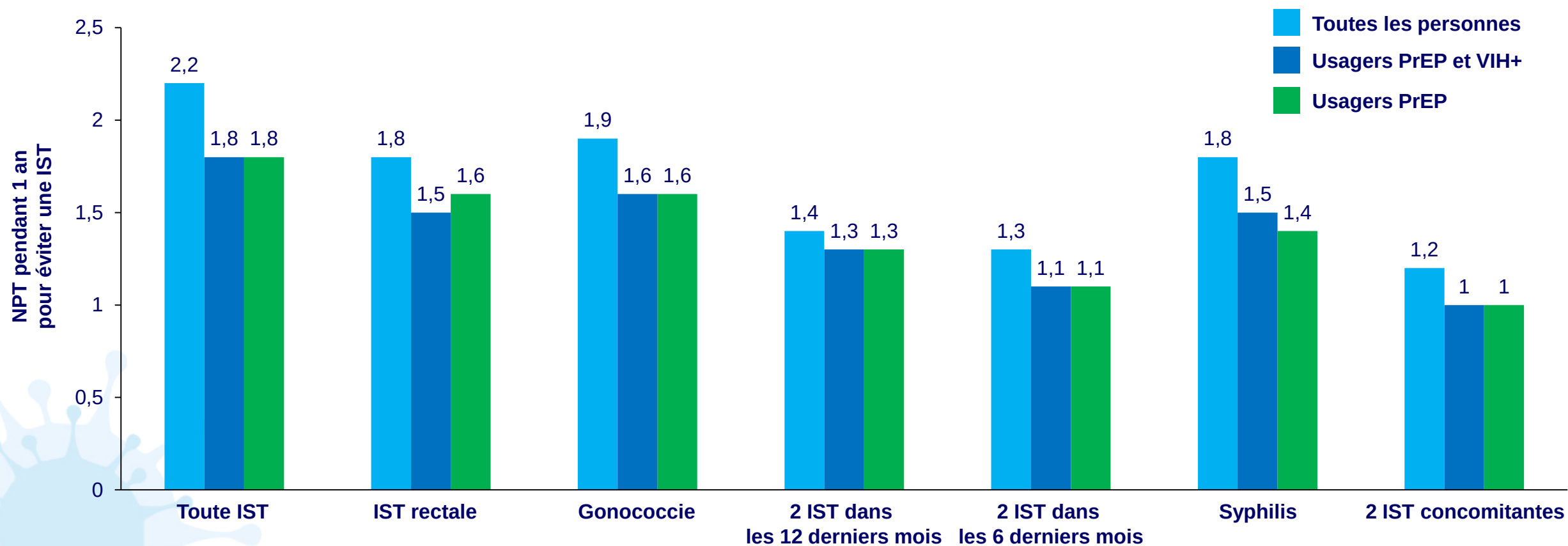
Scénario de prescription de doxy PEP



Pour quelle population de HSH VIH- et VIH+ la PEP par doxycycline est-elle la plus efficace ? (4)

195

Scénarios basés sur un diagnostic d'IST
nombre d'utilisateurs de PrEP et/ou d'hommes VIH+ à traiter pour éviter une IST



- **Conclusions**

- La prescription de doxycycline en PEP est plus efficace après un diagnostic d'IST par rapport à une prescription pour une population donnée, y compris par rapport à une prescription à tous les usagers de PrEP et tous les VIH+
- Prescrire doxycycline en PEP pendant un an après un diagnostic d'IST permet d'éviter 42 % d'IST
- Prescrire doxycycline en PEP après un épisode de syphilis pourrait éviter 25 % de nouveaux diagnostics de syphilis en traitant seulement 9 % des personnes de la cohorte
- Les HSH qui ne prennent pas la PrEP devraient également pouvoir bénéficier de cette stratégie après un épisode d'IST

- **Objectifs**

- Décrire l'incidence de mpox chez les participants à l'essai Doxyvac
- Identifier des caractéristiques pré-épidémiques (avant mai 2022) associées à l'acquisition de mpox
- Déterminer l'impact de la mise en place de la vaccination MVA et de la modification des comportements sexuels sur l'incidence de mpox (les participants remplissent un auto-questionnaire sur leur comportement sexuel tous les trois mois)

- **Méthode**

- Analyses restreintes aux participants avec données disponibles avant et après mai 2022 (n = 472 sur 502 participants)
- Comparaison des caractéristiques individuelles des cas de mpox par rapport aux contrôles non-infectés
- Comparaison de l'incidence de mpox avant la recommandation de vaccination en pré-exposition (période-1 entre le 9 mai et le 10 juillet) et après le lancement de la campagne de vaccination (période-2, entre le 11 juillet et le 20 septembre 2022)
- Comparaison du comportement sexuel des participants avant l'épidémie (avant mai 2022) et pendant la période épidémique
- Rapports d'incidence de mpox comparés entre les périodes selon un modèle de régression de Poisson pour identifier des facteurs associés à une évolution de l'incidence de mpox entre les 2 périodes

- **Au total : 77 cas d'infection à mpox ont été rapportés chez 472 participants**

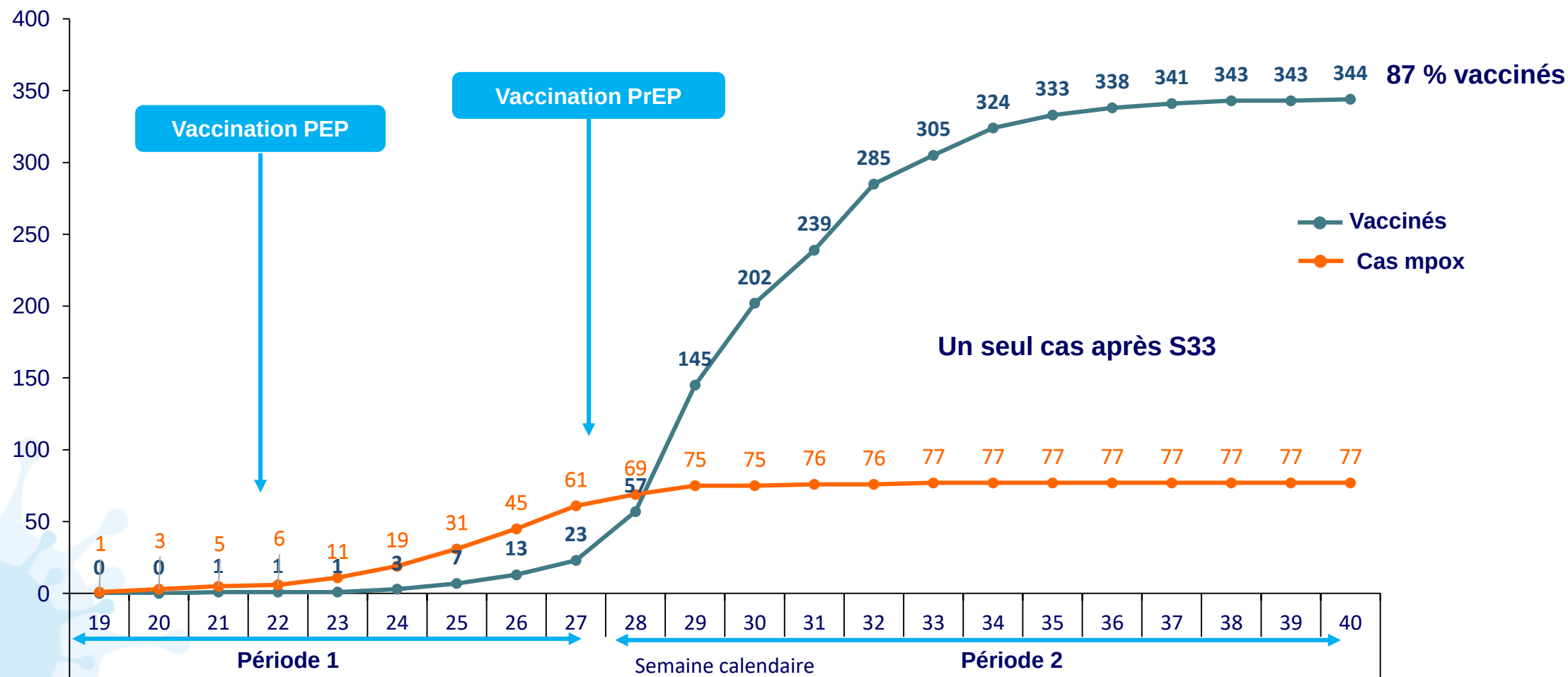
Comparaison des caractéristiques individuelles pré-épidémiques chez les cas de mpox par rapport aux participants contrôles non-infectés

Variable pendant la période pré-épidémique	Cas mpox (n = 77)	Contrôles non-infectés (n = 395)	p
Age	37 (32 - 44)	40 (33 - 48)	0,0179
ATCD de vaccination contre la variole dans l'enfance, (%)	3,9 %	23,3 %	< 0,0001
Niveau d'études, n = 330			
Université	90,7 %	90,6 %	1,0000
Baccalauréat	9,3 %	9,4 %	
Partenaires dans les 3 derniers mois, médiane (IQR)	15 (8 - 20)	10 (5 - 20)	0,0022
Pénétrations anales non protégées dans le dernier mois, médiane (IQR)	7 (3 - 10)	5 (2 - 10)	0,0244
Utilisation de chemsex pendant le dernier rapport sexuel	20,8 %	18,7 %	0,6381
Dans les 3 derniers mois, avez-vous rencontré des partenaires occasionnels lors de partouzes / soirées privées ?, n = 139			
Oui	31,6 %	31,7 %	1,0000
Dans les 3 derniers mois, avez-vous rencontré des partenaires occasionnels lors de soirées échangistes ? n = 139			
Oui	5,3 %	3,3 %	0,5260
Délai médian entre l'obtention des données et le 8 mai 2022 (jours)	39 (18 - 61)	42 (19 - 70)	

Essai ANRS 174 Doxyvac : impact de la vaccination contre la variole sur l'incidence de mpox au cours de l'épidémie 2022 (3)

199

Cas de mpox par semaine calendaire et déploiement de la vaccination



Evolution des comportements sexuels selon les périodes

	Cas mpox			Participants contrôles non-infectés		
	Période 1 9 mai - 10 juillet 2022	Période 2 11 juillet - 20 sept 2022	p	Période 1 9 mai - 10 juillet 2022	Période 2 11 juillet - 20 sept 2022	p
Partenaires sexuels dans les 3 derniers mois, médiane (IQR), (n = 443)	15 (6 - 30)	10 (5 - 20)	0,2022	10 (6 - 20)	10 (5 - 20)	0,0058
Pénétrations anales non protégées dans le dernier mois, médiane (IQR)	6 (3 - 10)	4 (1 - 10)	0,0141	5 (2 - 10)	5 (2 - 10)	0,7677
Proportion de participants déclarant > 10 partenaires sexuels dans les 3 derniers mois	44 (58,7 %)	35 (46,7 %)	0,0947	167 (45,4 %)	139 (37,8 %)	0,0035

Incidence de mpox selon les périodes

Période	Total	Cas	Personnes-mois (p-m)	Incidence pour 1 000 p-m (IC 95 %)	Rapport de taux d'incidence (IRR) (IC 95 %)
Période 1 : 9 mai - 10 juillet 2022	472	61	904,67	67,4 (51,6 - 86,6)	1
Période 2 : 11 juillet - 20 Sept 2022	384	16	656,85	24,4 (13,9 - 39,6)	0,36 (0,21 - 0,63)

Impact de la vaccination et du comportement sexuel sur l'incidence de mpox

Analyse multivariée				
	p	Rapport de taux d'incidence (IRR)	IRR limite inférieure	IRR limite supérieure
Période-2 versus période-1	0,3549	0,769	0,440	1,344
Vaccination variole dans l'enfance	0,7298	0,809	0,243	2,696
Vaccination MVA été 2022	< 0,0001	0,010	0,003	0,035
Avoir déclaré > 10 partenaires dans les 3 derniers mois pendant la période épidémique	0,0574	1,567	0,986	2,489

- Incidence globale élevée de mpox dans la population de l'étude ANRS Doxyvac (MSM sous PrEP avec ATCD d'IST) : 49,3 pour 1 000 p-m
- Les cas de mpox étaient plus jeunes, moins fréquemment vaccinés contre la variole dans l'enfance, avaient plus de partenaires sexuels et plus de pénétrations anales non protégées que les participants contrôles non infectés
- Diminution drastique du taux d'incidence de mpox après la recommandation de vaccination MVA pour les HSH multi-partenaires (réduction de l'incidence de 99,0 %, IC 95 % : 96,5 - 99,7), avec aucune nouvelle infection mpox rapportée après mi-août 2022 dans la population de l'étude
- Diminution significative de la proportion de participants déclarant > 10 partenaires sexuels dans les 3 derniers mois entre la période pré-épidémique et la période épidémique mpox, avec cependant un impact limité sur l'incidence de mpox dans cette population avec couverture vaccinale élevée (87 % des participants non-infectés)

IX. COVID-19



Remdesivir réduit la mortalité chez les patients hospitalisés pour COVID-19 (1)

- Etude rétrospective, à partir de la PINC AI Healthcare Database (couvre environ 25 % de toutes les hospitalisations aux Etats-Unis)
 - Comparaison de la mortalité toute cause à J14 et J28 des patients ayant été traités par remdesivir (RDV) dans les 2 jours suivant leur admission vs ceux n'ayant pas reçu de RDV
 - Appariement (préférentiellement au sein du même hôpital) sur
 - La période : pré-Delta (déc 2020-avril 2021), Delta (mai-nov 2021) et Omicron (déc 2021-avril 2022)
 - La supplémentation en oxygène à l'entrée

Caractéristiques des cohortes appariées

	Pas de RDV (n = 146 791)	RDV (n = 146 791)
≥ 65 ans	48 %	48 %
Femmes	47 %	48 %
Pré-Delta	38 %	38 %
Delta	42 %	42 %
Omicron	20 %	20 %
Hospitalisé en soins intensifs	19 %	19 %
Support ventilatoire à l'entrée		
• Pas d'O ₂	35 %	35 %
• O ₂ bas débit	41 %	41 %
• O ₂ haut débit/VNI	21 %	21 %
• VM/ECMO	3 %	3 %
Corticoïdes	96 %	96 %
Plasma convalescent	8 %	8 %
Tocilizumab	7 %	7 %
Baricitinib	6 %	7 %

Profil de comorbidités classique et similaire dans les 2 groupes (immunodéprimés : 24 %)

Mortalité à J14 et à J28

	Mortalité à J14		Mortalité à J28	
	RDV	Pas de RDV	RDV	Pas de RDV
Pas d'O ₂	5,4 %	7,3 %	8,0%	9,8 %
O ₂ bas débit	6,4 %	8,8 %	9,8 %	12,3 %
O ₂ haut débit/VNI	16,8 %	19,4 %	25,8 %	28,3 %
VM/ECMO	27,8 %	35,3 %	41,4 %	50,6 %

- Pour chacune des 3 périodes de variant, la mortalité était significativement inférieure dans le groupe remdesivir, y compris après ajustement sur les variables initiales, quelle que soit la sévérité initiale en termes de supplémentation en oxygène

Remdesivir diminue le risque de réhospitalisation après COVID-19

- Etude rétrospective, à partir de la PINC AI Healthcare Database (couvre environ 25 % de toutes les hospitalisations aux Etats-Unis)
 - Période mai 2020-avril 2022 : patients hospitalisés pour COVID-19
 - Analyse multivariée des réadmissions dans les 30 jours suivant la sortie d'hospitalisation

Analyse non ajustée

Réadmissions à J30 n/N (%)

RDV

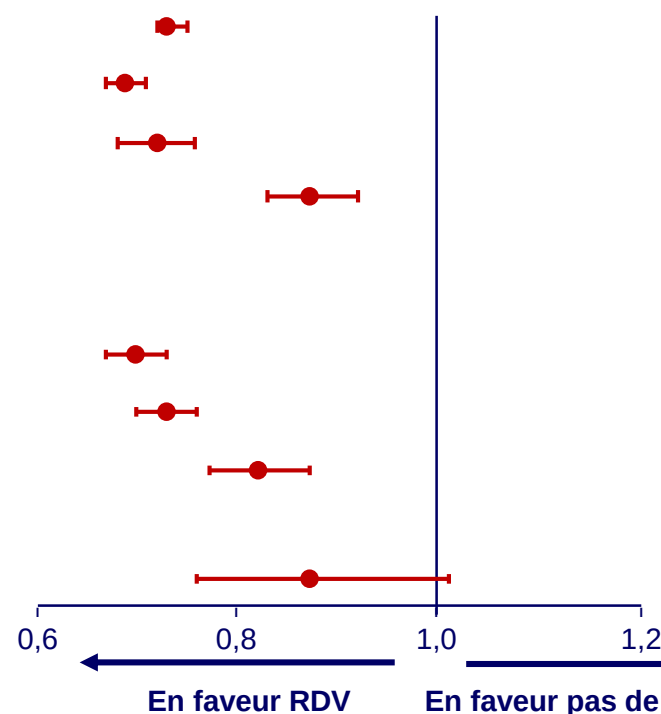
Pas de RDV

Cohorte globale	15 780/248 785 (6,3 %)	17 437/191 816 (9,1 %)
Pre-Delta	7 766/122 560 (6,3 %)	10 176/109 348 (9,3 %)
Delta	4 256/83 178 (5,1 %)	3 466/44 215 (7,8 %)
Omicron	3 758/43 047 (8,7 %)	3 795/38 253 (9,9 %)

Support maximum en O₂ durant l'hospitalisation index

Pas d'O ₂	4 806/73 859 (6,5 %)	9 055/99 030 (9,1 %)
Bas débit O ₂	7 025/115 923 (6,1 %)	6 181/68 389 (9,0 %)
Haut débit O ₂ /VNI	3 379/50 029 (6,8 %)	1 834/19 815 (9,3 %)
VM/ECMO	570/8 974 (6,4 %)	367/4 582 (8,0 %)

Probabilité de réadmission à J30
ORa avec IC 95 %



Analyse ajustée

ORa (IC 95 %)

p

0,73 (0,72 - 0,75)	< 0,0001
0,69 (0,67 - 0,71)	< 0,0001
0,72 (0,68 - 0,76)	< 0,0001
0,87 (0,83 - 0,92)	< 0,0001
0,70 (0,67 - 0,73)	< 0,0001
0,73 (0,70 - 0,76)	< 0,0001
0,82 (0,77 - 0,87)	< 0,0001
0,87 (0,76 - 1,01)	0,0613

Remdesivir chez les patients hospitalisés pour COVID-19 : méta-analyse

- Méta-analyse de 8 essais randomisés sur remdesivir chez les patients hospitalisés pour COVID-19 (n = 10 322 patients)
- Bénéfice de remdesivir chez les patients sans oxygénothérapie ou avec oxygène bas débit
- Résultats non concluants chez les patients avec oxygène haut débit ou VNI ou VM

Résultats chez les patients sans O₂ ou avec O₂ bas débit

	Résultat	Niveau de preuve	Résumé
Décès toute cause à J28	ORa 0,80 (0,70-0,93)	Elevé	RDV diminue la mortalité
VM ou décès à J28	ORa 0,78 (0,69-0,87)	Elevé	RDV diminue le recours à la VM ou mortalité
Sortie de l'hôpital à J28	HRa 1,02 (0,98-1,07)	Modéré	RDV a probablement peu d'effet sur la durée d'hospitalisation
EI grade 3/4 ou EIG à J28	ORa 0,82 (0,68-0,99)	Modéré	RDV diminue probablement le risque d'EI sévères

Remdesivir réduit la mortalité chez les patients immunodéprimés hospitalisés pour COVID-19 (1)

- **Etude rétrospective comparative**, à partir de la PINC AI Healthcare Database (couvre environ 25 % des hospitalisations de 48 états des Etats-Unis)
- **Comparaison de la mortalité toute cause à J14 et J28 des patients ayant été traités par RDV dans les 2 premiers jours de leur admission vs ceux n'ayant pas reçu de RDV**
 - **Appariement** (préférentiellement au sein du même hôpital) sur
 - La période : pré-Delta (déc 2020-avril 2021), Delta (mai-nov 2021) et Omicron (déc 2021-avril 2022)
 - La supplémentation en oxygène à l'entrée
 - **Analyse portant sur les patients immunodéprimés** : cancer, greffe d'organe ou de moelle, hémopathie maligne, déficit immunitaire primitif, asplénie, aplasie médullaire, déficit immunitaire combiné sévère, VIH

Caractéristiques des cohortes appariées

	Pas de RDV (n = 14 169)	RDV (n = 14 169)
≥ 65 ans	59 %	59 %
Femmes	51 %	51 %
Pré-Delta	32 %	32 %
Delta	39 %	39 %
Omicron	29 %	29 %
Hospitalisation en SI	18 %	18 %
Support ventilatoire à l'entrée		
- Pas d'O ²	40 %	40 %
- O ² bas débit	39 %	39 %
- O ² haut débit/VNI	19 %	19 %
- VM/ECMO	2 %	2 %
Corticoïdes	96 %	95 %
Plasma convalescent	5 %	5 %
Tocilizumab	5 %	5 %
Baricitinib	5 %	5 %

- Profil de comorbidités classique et similaire dans les 2 groupes

Remdesivir réduit la mortalité chez les patients immunodéprimés hospitalisés pour COVID-19 (2)

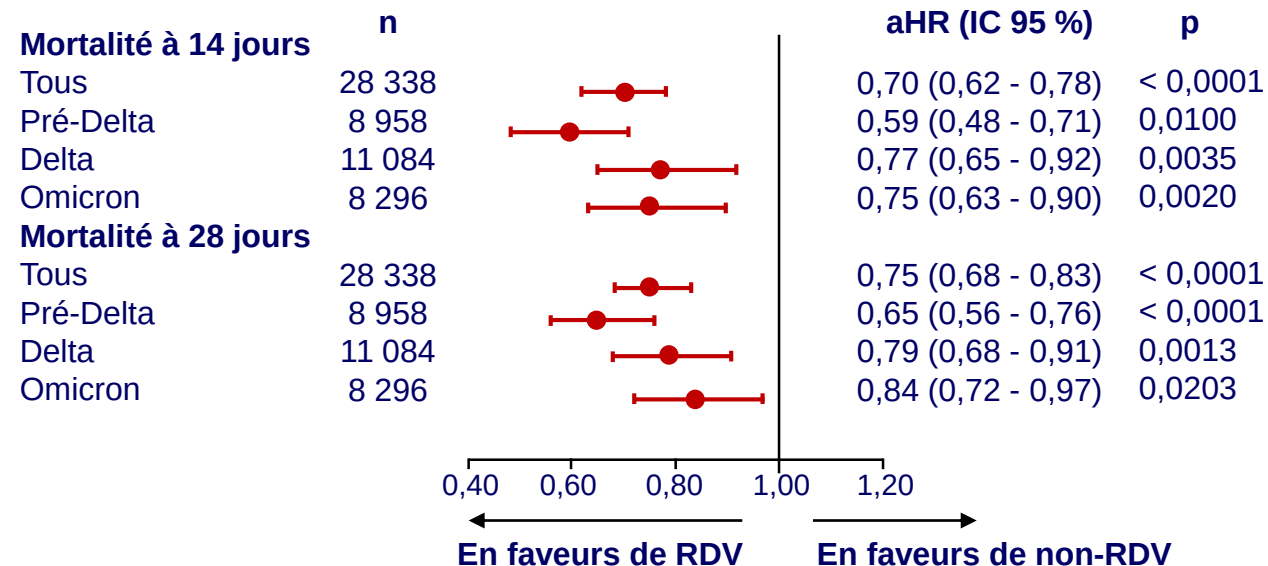
209

Mortalité à J14 et à J28 selon apport en oxygène/support ventilatoire

	Mortalité à J14		Mortalité à J28	
	RDV	Pas de RDV	RDV	Pas de RDV
Pas d'O ₂	7,4 %	10,4 %	11,5 %	14,5 %
O ₂ bas débit	9,0 %	15,3 %	14,9 %	22,2 %
O ₂ haut débit/VNI	21,7 %	24,3 %	34,4 %	37,3 %
VM/ECMO	30,4 %	37,3 %	47,0 %	51,2 %

- La mortalité était significativement moindre dans le groupe remdesivir pour les patients sans O₂ ou avec O₂ bas débit (tendance pour autres catégories mais effectifs insuffisants pour conclure sur significativité)

Mortalité à J14 et à J28 selon les périodes de variant (après ajustement sur variables initiales)



- Pour chacune des 3 périodes de variant, la mortalité était significativement inférieure dans le groupe remdesivir

PK de remdesivir chez l'insuffisant rénal sévère (1)

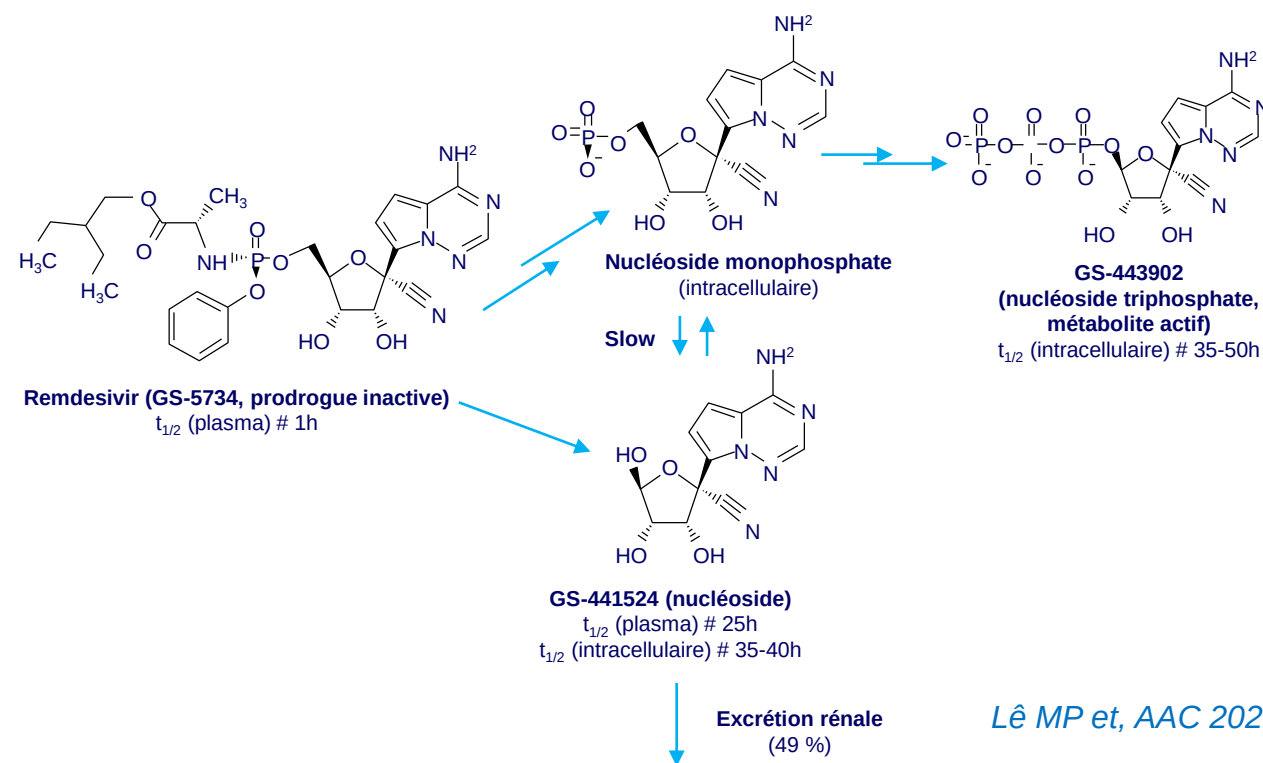
Rappels

- Remdesivir (RDV) est un anti-SARS-CoV-2 à large spectre dont l'utilisation est limitée chez l'IR par une élimination rénale majoritaire sous forme de métabolites
- De plus, la tolérance de sulfobutylether- β -cyclodextrin sodium (SBECD) présente dans sa formulation injectable n'a pas été évaluée dans l'IR
- Après iv, RDV est rapidement distribué dans les cellules et tissus et simultanément métabolisé en GS-704277 dans le plasma. Il est ensuite métabolisé en GS-443902, nucléotide triphosphorylé actif et en GS-441524 inactif
- RDV est considéré comme un marqueur de substitution de GS-443902 actif

Objectifs

- Construire un modèle PKpop chez des sujets COVID-19 et IR sévère (+ covariables)
- Proposer des ajustements de doses de RDV si besoin chez l'IR sévère

PK de remdesivir (RDV)

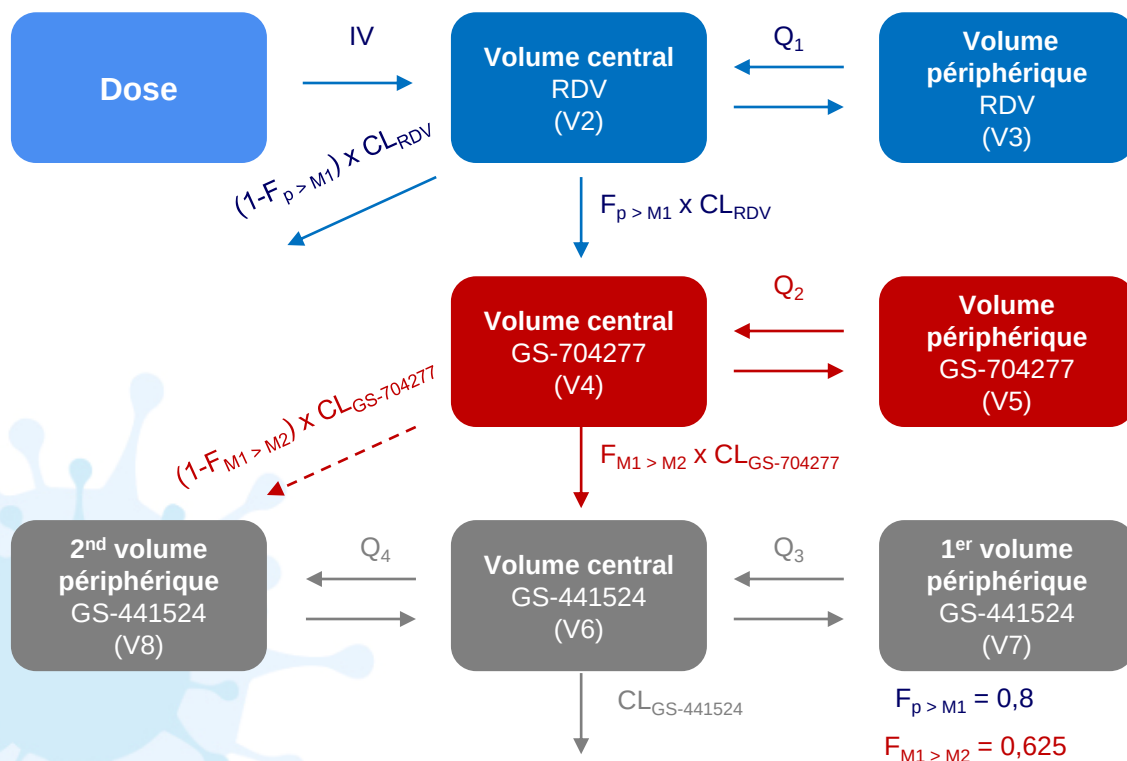


PK de remdesivir chez l'insuffisant rénal sévère (2)

Méthode

- Les données PK de RDV, GS-441524 et GS-704277 sont issues de 3 études de phase 3 et 4 de phase 1 chez des patients COVID-19 ou non, avec DFG_e < 30 ml/min/1,73 m² après un schéma de RDV iv en doses répétées (200 mg à J1 puis 100 mg jusqu'à J5) ou du

Représentation schématique du modèle PKpop pour RDV, GS-441524 et GS-704277



Résultats

- Les modifications de DFG_e impactent l'ASC_τ plasmatique des métabolites (médiane, IC 90 %) et pour un DFG_e de 10,11 ml/min/1,73 m² :
 - + 220 % (206 - 237 %) de GS-441524
 - + 60 % (41 - 82 %) de GS-704277
- L'âge pourrait aussi influencer les l'ASC_τ plasmatiques des métabolites (GS-441524 et GS-704277)
- Malgré ces surexpositions PK, aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté dans l'étude de phase 3 REDPINE (GS-US-540-5912)
- L'accumulation de SBECD est peu probable compte tenu de sa T_{1/2} courte (5,7h) chez l'IR

PK de remdesivir chez l'insuffisant rénal sévère (3)

Résultats des expositions plasmatiques à l'état d'équilibre estimées à partir du modèle PKpop pour RDV, GS-441524 et GS-704277

Caractéristiques	Moyennes géo (CV %)
Participants	90 (IR sévère)
DFGe, ml/min/1,73 m ² , médiane (min, max)	14,7 (2,5 - 41,7)
Poids (kg)	79,0 (43,0 - 148,0)
ASC _τ de RDV (ng.h/ml)	2 950 (63,1) (3 250 - 2 670)
C _{max} de RDV (ng/ml)	3 850 (56,3) (4 170 - 3 570)
ASC _τ de GS-704277 (ng.h/ml)	1 550 (57,5) (1 480 - 1 660)
C _{max} de GS-704277 (ng/ml)	378 (67,0) (397 - 370)
ASC _τ de GS-441524 (ng.h/ml)	15 400 (44,6) (11 600 - 20 200)
C _{max} de GS-441524 (ng/ml)	703 (41,5) (548 - 893)
C _τ de GS-441524 (ng/ml)	377 (40,3) (321 - 440)

• Conclusion

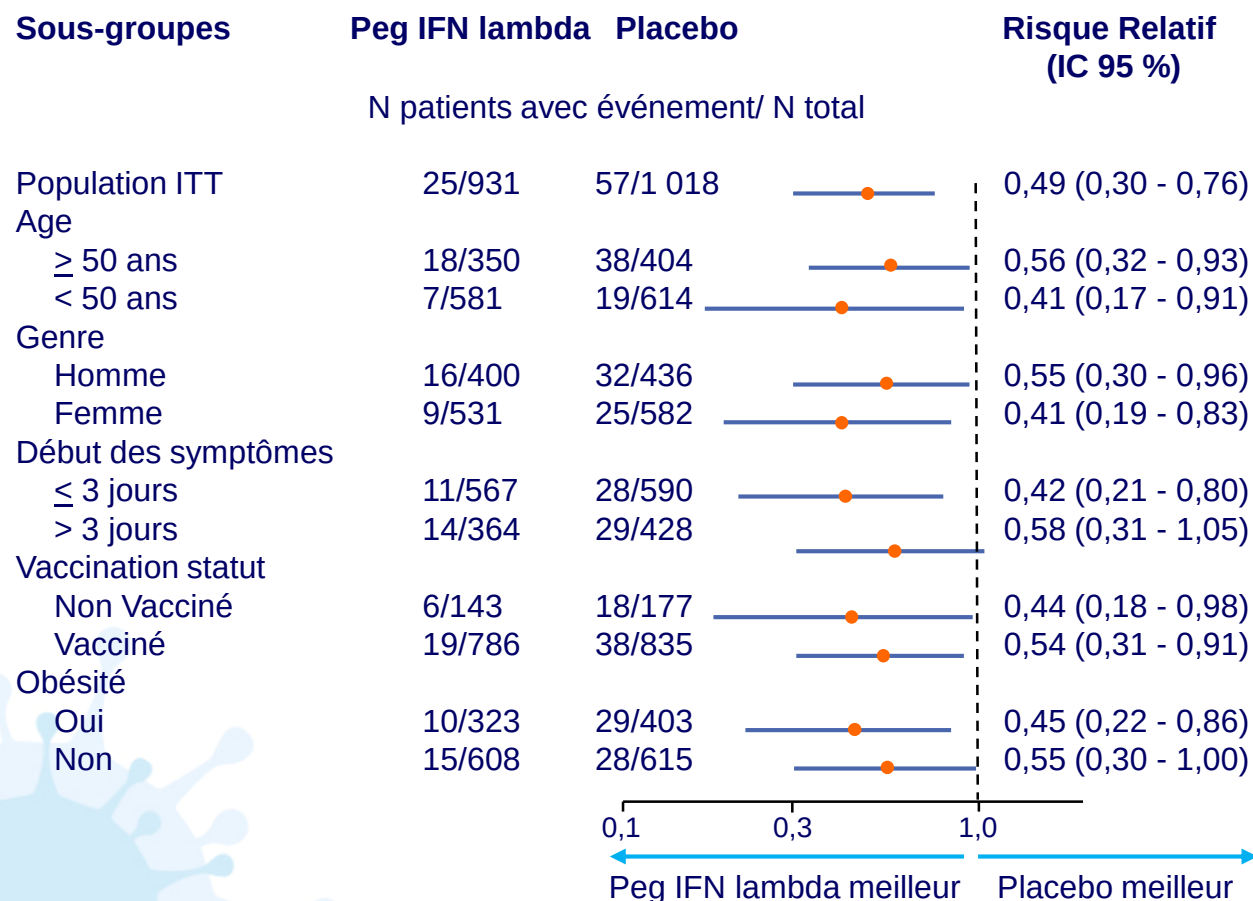
- Malgré la surexposition plasmatique du métabolite GS-441524 et l'augmentation de la demi-vie de SBECD observées et modélisées, aucun ajustement de dose de RDV n'est préconisé à l'issue de cette analyse chez les patients COVID-19 présentant un DFGe < 30 ml/min/1,73 m², indépendamment du recours à la dialyse

- **L'interféron lambda (IFN Type III)** induit des réponses antivirales similaires à l'interféron Alpha (IFN type I), mais ses récepteurs sont restreints aux cellules épithéliales (poumons, foie, intestin)
- **Essai de phase 3** (plateforme essais adaptatifs TOGETHER) conduit au Brésil (12 sites) et au Canada (5 sites)
- **Interféron pégylé recombinant lambda (1 injection unique sc) versus placebo**
- **Inclusion de 1 947 patients** (âge médian 43 ans), **non hospitalisés**
 - Symptômes ≤ 7 jours (0-3 jours : 59 %, 4-7 jours : 41 %)
 - Au moins un facteur de risque (âge > 50 ans : 39 % , obésité : 37 %, HTA : 30 %, diabète type 2 : 9 %, ... , comorbidités multiples : 58 %)
 - Majoritairement vaccinés (84 % au moins une dose)
- **Variants** multiples (Omicron : 41 %)
- **Résultat global**

Critère principal	Durée symptômes avant injection	Réduction du risque (IC 95 %)
Hospitalisation ou séjour urgences $> 6h$	≤ 7 jours	51 % (24 - 70)
	≤ 3 jours	58 % (21 - 80)

Interféron pégylé LAMBDA dans le traitement précoce du COVID-19 (2)

Résultats en sous-groupes



Résultats selon période (variant)

- Août 2021 - Décembre 2021 (Delta prédominant)
46 % de réduction du risque
- Décembre 2021 - Février 2022 (Omicron prédominant)
83 % de réduction du risque

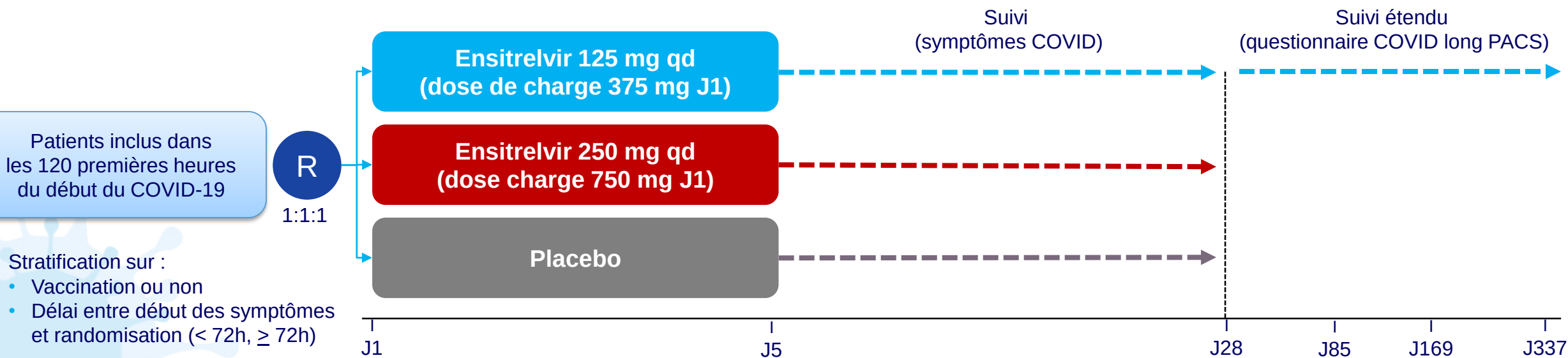
Résultats virologiques (chez patients à CV élevées)

- **Diminution CV médiane à J7**
8,2 log₁₀ (Peg IFN) vs 5,2 log₁₀ (Placebo)
- **% CV < seuil de détection à J7**
50,5 % (Peg IFN) vs 32,9 % (Placebo)

Ensitrelvir dans COVID-19 léger ou modéré : résultats de phase 3 de l'essai de phase 2/3 SCORPIO-SR (1)

215

- **Ensitrelvir** : inhibiteur de protéase du SARS-CoV-2, non boosté, administrable per os
- **Objectif** : évaluer l'efficacité et tolérance d'ensitrelvir en administration orale qd pendant 5 jours dans COVID-19 léger ou modéré chez des patients âgés de 12 à 69 ans, vaccinés ou pas, avec ou sans facteurs de risque de maladie sévère
- **Essai multicentrique** (Japon, Corée du Sud, Vietnam), mené de février à juillet 2022 (période omicron dominant), randomisé en double aveugle



Ensitrelevir dans COVID-19 léger ou modéré : résultats de phase 3 de l'essai de phase 2/3 SCORPIO-SR (2)

216

- **Evaluation sur population principale** (< 72 heures entre début des symptômes et randomisation)
 - **Critère principal** : temps pour résolution de 5 symptômes COVID (obstruction ou écoulement nasal, mal de gorge, toux, sensation de fièvre, fatigue)
 - **Critères secondaires**
 - Évolution CV SARS-CoV-2 entre J1 et J4
 - Délai pour première CV négative
 - Sécurité à J28
 - **Critère exploratoire** : présence de symptômes de COVID long à J85, J169 et J337 sur questionnaire PACS (Post-Acute COVID-19 Sequelae) comportant 24 symptômes, incluant 14 symptômes COVID-19 et 4 symptômes neurologiques (difficultés de concentration, difficultés de raisonnement, troubles mémoires, insomnies)
- **Caractéristiques initiales**
 - 1 997 patients dont 1 030 randomisés avant 72 heures
 - Age moyen (ET) : 35,5 ans (12,5)
 - Antécédent de vaccination : 92 %
 - Asiatiques : 99,5 %
 - Infection omicron confirmée : 88 %

Ensitrelvir dans COVID-19 léger ou modéré : résultats de phase 3 de l'essai de phase 2/3 SCORPIO-SR (3)

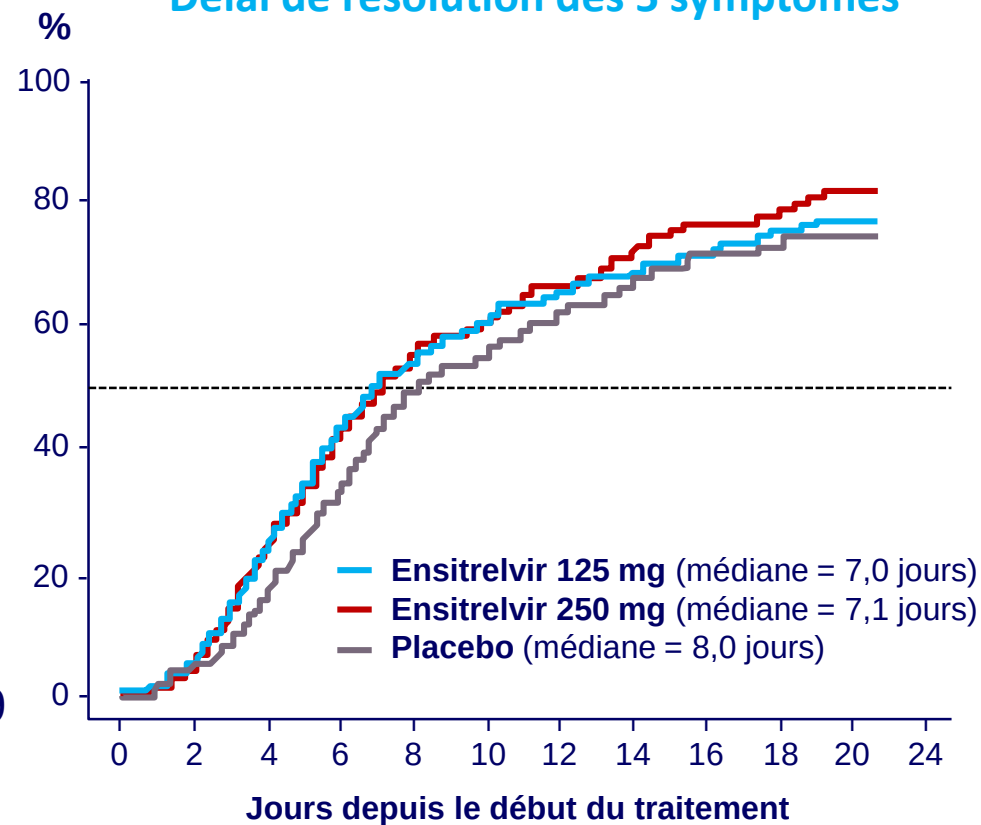
217

- **Critère principal** : temps de résolution de 5 symptômes de COVID-19
- Analyse primaire (population avec délai entre début des symptômes et randomisation < 72h)

	Ensitrelvir 125 mg (n = 347)	Ensitrelvir 250 mg (n = 340)	Placebo (n = 343)
Estimation Kaplan-Meier (heures)			
Médiane (IC 95 %)	167,9 (145,0 ; 197,6)	171,2 (150,8 ; 190,3)	192,2 (174,5 ; 238,3)
Différences vs placebo (IC 95 %)	-24,3 (-78,7 ; 11,7)	-21,0 (-73,8 ; 7,2)	-
Test de Wilcoxon, bilatéral, ajusté sur vaccination			
p	0,04	0,02	-

- **Conclusion** : l'ensitrelvir 125 mg qd permet d'obtenir une résolution plus précoce (1 jour) des 5 symptômes COVID-19 vs placebo chez les patients traités précocement (< 72h)
- **Tolérance/sécurité** : aucun décès, événement conduisant à l'arrêt de traitement ≤ 1 %

Délai de résolution des 5 symptômes

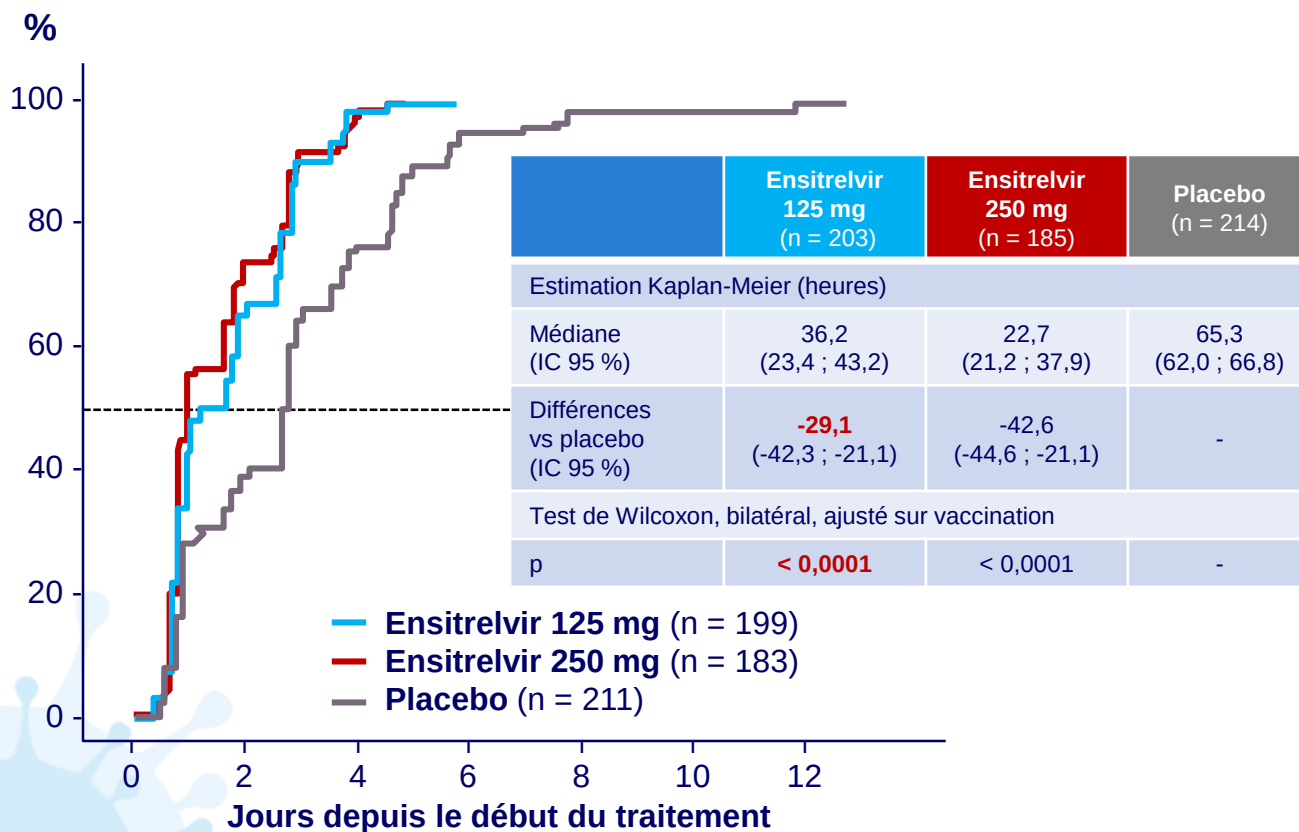


Ensitelvir dans COVID-19 léger ou modéré : résultats de phase 3 de l'essai de phase 2/3 SCORPIO-SR (4)

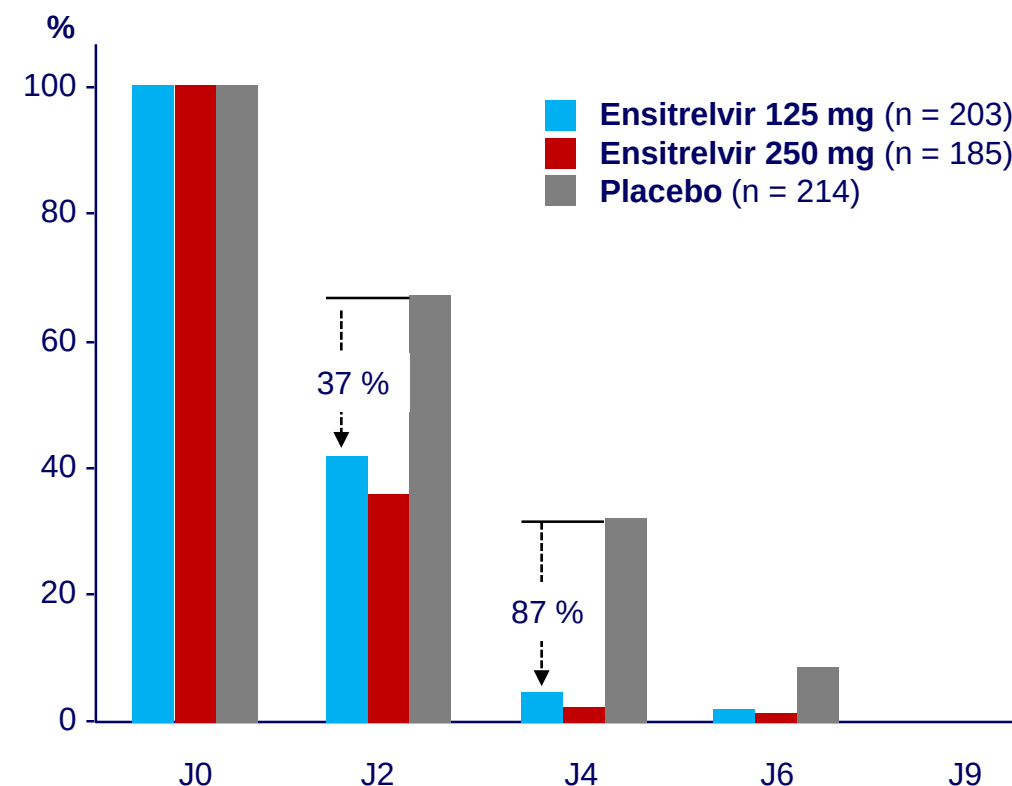
218

- Evolution virologique : charge virale SARS-CoV-2

Délai d'obtention d'une CV SARS-CoV-2 négative



Patients avec CV positive



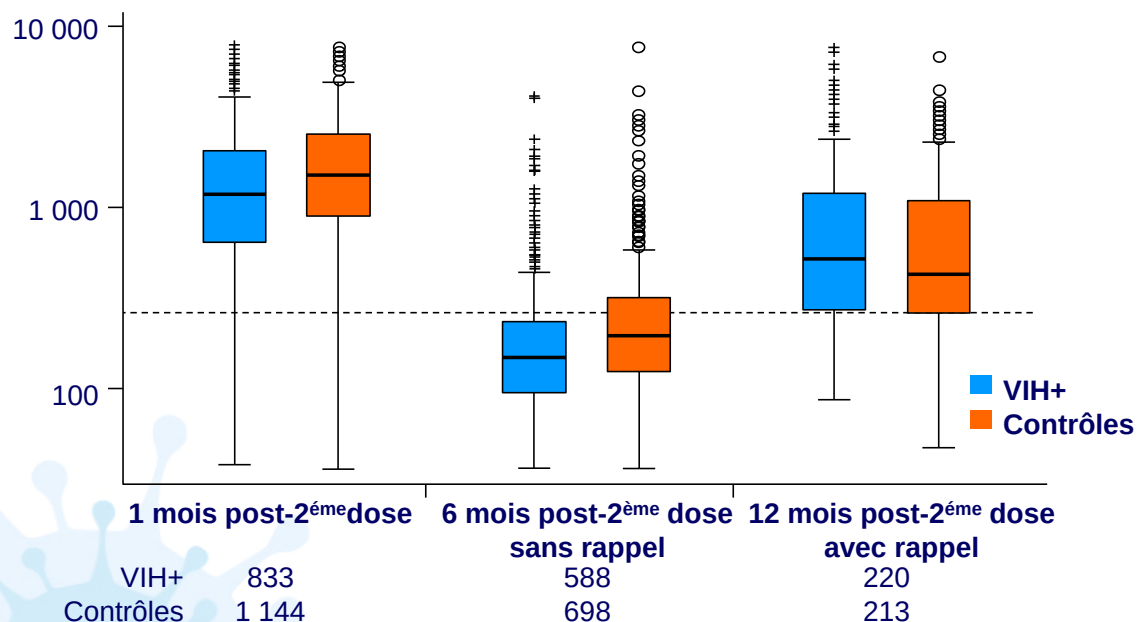
- Conclusion** : ensitelvir 125 mg qd réduit significativement le délai de négativation de la CV

Etude ANRS COV-POPART : réponse au vaccin ARNm anti-SARS-CoV-2 chez des patients VIH+

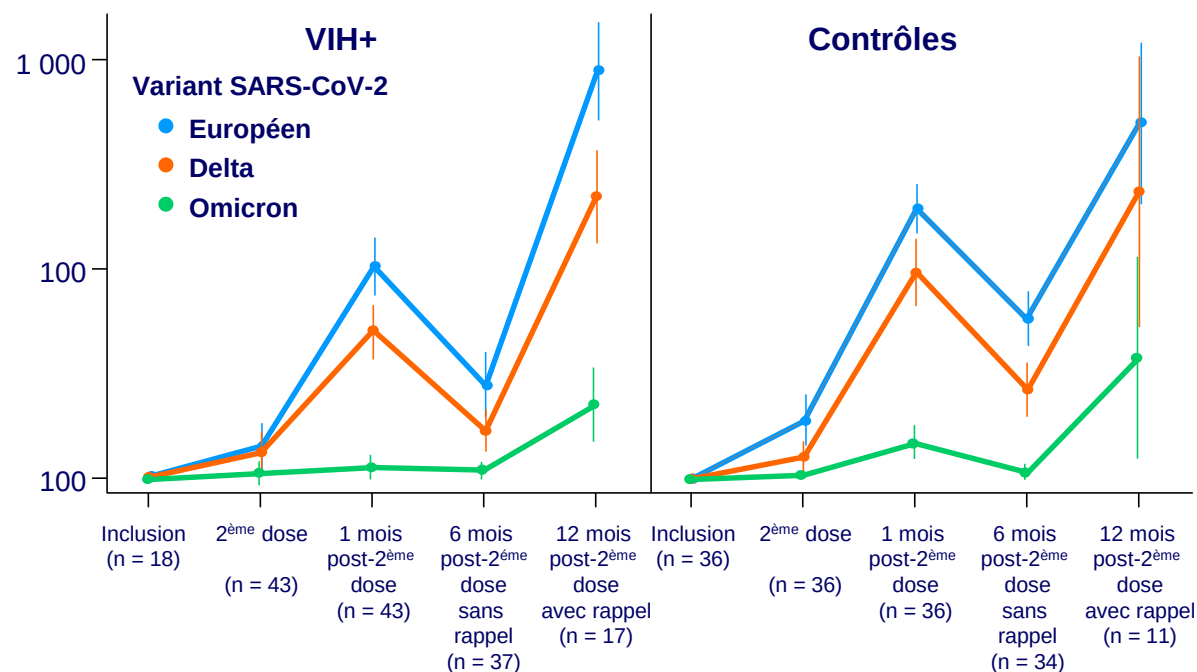
219

- Etude de la réponse vaccinale après primo-vaccination (2 doses) de vaccin BNT162b2 chez des patients VIH+ par rapport à des contrôles non immunodéprimés :
 - 858 patients VIH+ : médiane 55,2 ans, 95,6 % avec CV indétectable, 71,8 % avec CD4 > 500/mm³, 53,1% ayant reçu une dose de rappel (3^{ème} dose)
 - 1 156 participants contrôles non-immunodéprimés

Titres d'Ac anti-Spike (BAU/ml, médiane, IQR) à 1, 6 and 12 mois après primo-vaccination chez des patients VIH+ et chez les contrôles



Titres de séroneutralisation (moyennes géométriques, IC 95 %) à 1, 6 and 12 mois après primo-vaccination dans un sous-groupe de patients VIH+ et de contrôles



Conclusions

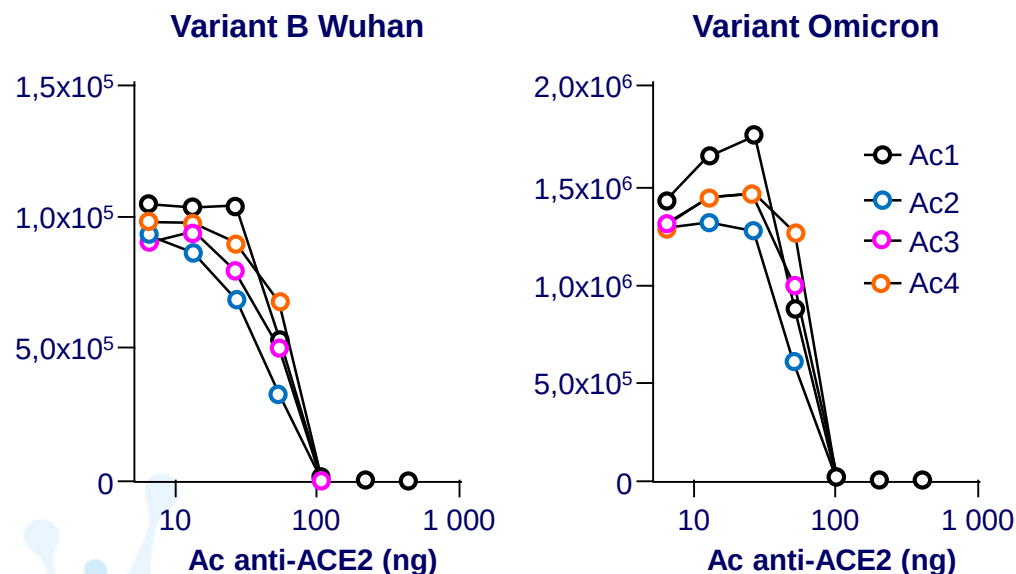
- Bonne réponse IgG anti-Spike chez les VIH+ mais titres d'Ac anti-spike et titres de séroneutralisation après primo-vaccination (2 doses) inférieurs aux contrôles
- Le rappel augmente le niveau d'Ac anti-Spike à 12 mois au même niveau que les contrôles, cependant les titres de séroneutralisation restent inférieurs aux contrôles, notamment contre le variant Omicron

Développement d'un Ac monoclonal pan-sarbecovirus (1)

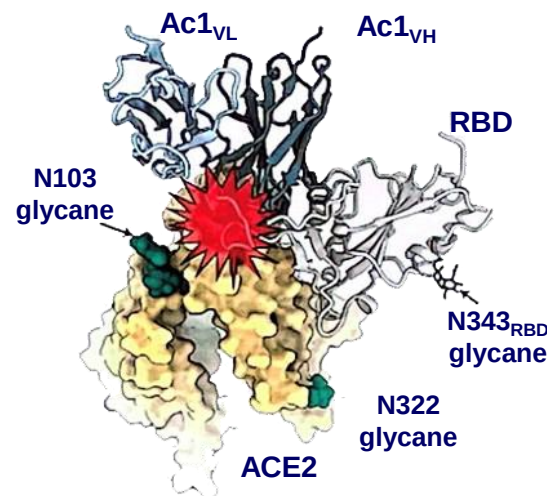
- La variabilité de la protéine virale spike est un obstacle à l'efficacité des Ac monoclonaux anti-SARS-CoV-2, ainsi il est important de pouvoir développer un Ac monoclonal actif contre une cible qui est très variable comme le domaine RBD du SARS-CoV-2
- **Objectif** : développer un Ac monoclonal dirigé contre le récepteur des coronavirus : ACE2
- **Evaluation in vitro d'Ac monoclonal anti-ACE2**
 - Inhibition in vitro du SARS-CoV-2
 - Inhibition in vitro de différents sarbecovirus (VOC du SARS-CoV-2, SARS-CoV, sarbecovirus du pangolin, sarbecovirus de chauve-souris)
 - Blocage de la liaison spike-ACE2
 - Très faible impact des polymorphismes de ACE2 sur la liaison de l'Ac anti-ACE2
 - Pas d'inhibition de l'activité ACE2
 - Pas d'induction de l'internalisation d'ACE2
 - Longue demi-vie
 - Une perfusion iv protège les souris d'une inoculation intra-nasale de SARS-CoV-2
 - Barrière génétique élevée à la résistance

Développement d'un Ac monoclonal pan-sarbecovirus (2)

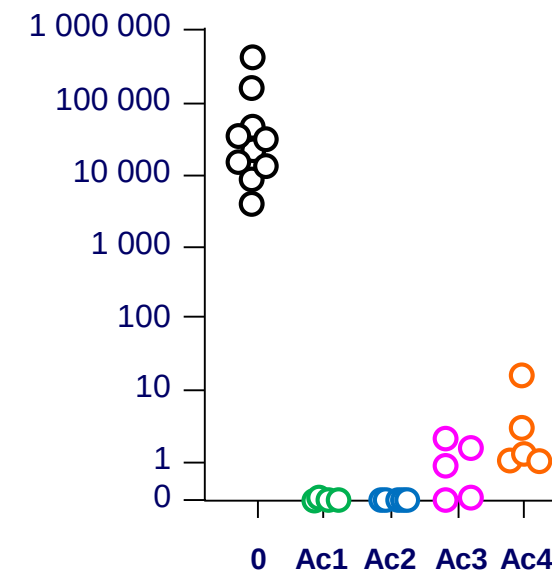
Inhibition de la liaison Spike-ACE2 en présence d'Ac anti-ACE2 (URL)



Blocage de la liaison Spike-ACE2 par un Ac anti-ACE2



CV SARS-CoV-2 (c/μg d'ARN de poumon de souris)



- Conclusion :** les résultats obtenus in vitro et chez la souris avec les Ac monoclonaux anti-ACE2 sont favorables à la poursuite de leur développement