



Meilleur de...

The 32nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

San Francisco, Etats-Unis

CROI 2025

Avec le soutien
institutionnel de



GILEAD

Du 9 au 12 mars 2025

CROI 2025



Persistance d'ADN VIH dans le LCS pendant plusieurs années malgré une virémie contrôlée prolongée sous ARV

- Essai ACTG A5321 : étude de la dynamique longitudinale des réservoirs VIH et des déterminants de la persistance

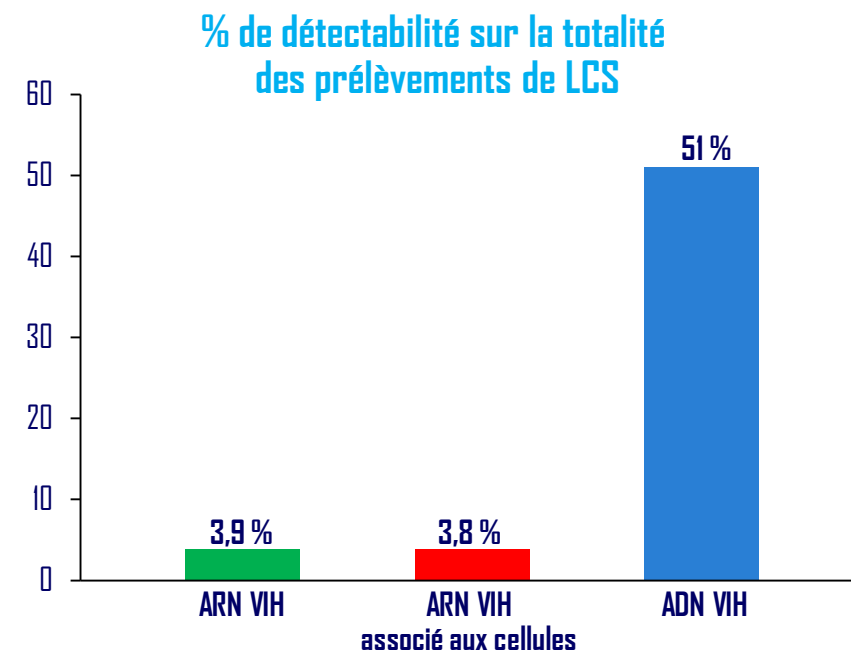
- **Objectif** : sous-étude de l'ACTG A5321 sur le réservoir dans le LCS

- **Participants et méthode**

- 16 PVVIH bien contrôlés **sous traitement ARV depuis 9 ans en médiane**
- Réalisation d'une PL tous les 6 à 12 mois pendant 2,8 ans en médiane
- Quantification ARN VIH, ADN VIH total, et ARN VIH associé aux cellules dans le LCS
- Dosage de marqueurs de l'inflammation et de marqueurs de lésions neuronales

- **Résultats**

- Au moins 1 échantillon de LCS avec ADN VIH détectable pour tous les 16 participants
- Pas d'évidence de diminution de l'ADN VIH dans le LCS au cours du temps
- Présence d'ADN VIH dans le LCS non associée à la CV pré-thérapeutique, au nombre de CD4 pré-thérapeutique, ou à la durée du traitement ARV
- Les marqueurs de l'inflammation (IP10, TNF, et CCL2) et les marqueurs de lésions neuronales (NFL et GFAP) sont stables dans le temps



Variabilités PK plasma de CAB et RPV après un an de CAB et RPV LA im (1)

- **Objectifs** : évaluation prospective de la variabilité des concentrations plasmatiques de CAB et RPV mesurées en routine à 3 visites sur une période d'au moins 12 mois de CAB et RPV LA im chez 30 PVVIH
- **Méthode**
 - CAB LA (600 mg im) et RPV LA (900 mg im) tous les 2 mois
 - Aucun retard ou oubli de visites
 - Critère principal : variabilités inter- et intra-individuelles des $C_{\min}$ de CAB et RPV par CV % et coefficient de Fleiss Kappa et coefficient de corrélation intraclass (ICC)
 - Critère secondaire : proportion de PVVIH dont $C_{\min} < 4 \times PA-Cl_{90}$ (CAB 664 ng/ml et RPV 48 ng/ml) et raisons biologiques ou cliniques associées à ces faibles $C_{\min}$
- **Résultats : médiane (IQR) ou n (%)**
 - 30 PVVIH : 45 ans (33 - 59), 80 % hommes, 70 % caucasiens, 27 % noirs, IMC 30 kg/m² (26 - 34) et durée de CAB/RPV LA im de 71 semaines (55 - 97)
 - **Après un an d'utilisation optimale, la variabilité inter-individuelle des $C_{\min}$ de CAB et RPV est de l'ordre de 44 % et 46 % alors que l'intra-individuelle est de 26 % et 21 %**
 - **Aucun facteur de risque aux $C_{\min}$ de CAB et RPV $< 4 \times PA-Cl_{90}$ dans 7 % et 23 % des cas, probablement en raison d'une part du faible effectif et d'autre part du choix des seuils de $C_{\min}$ cibles (cf RPV)**

Variabilités inter- et intra-individuelles

n = 30 participants pour 90 C _{min}	CV (%) Médiane (IQR)
Inter-individuelle CAB ^{a,b}	44 (38 - 54)
Inter-individuelle RPV ^{a,b}	46 (40 - 49)
Intra-individuelle CAB ^{c,d}	26 (6 - 53)
Intra-individuelle RPV ^{c,d}	21 (10 - 68)

^a CAB et RPV Fleiss Kappa = - 0,01
^b résultats Fleiss Kappa < 0,4 = interindividuel faible
^c CAB ICC = 0,75 ; RPV ICC = 0,63
^d ICC 0,5-0,75 = intra-individuel modéré

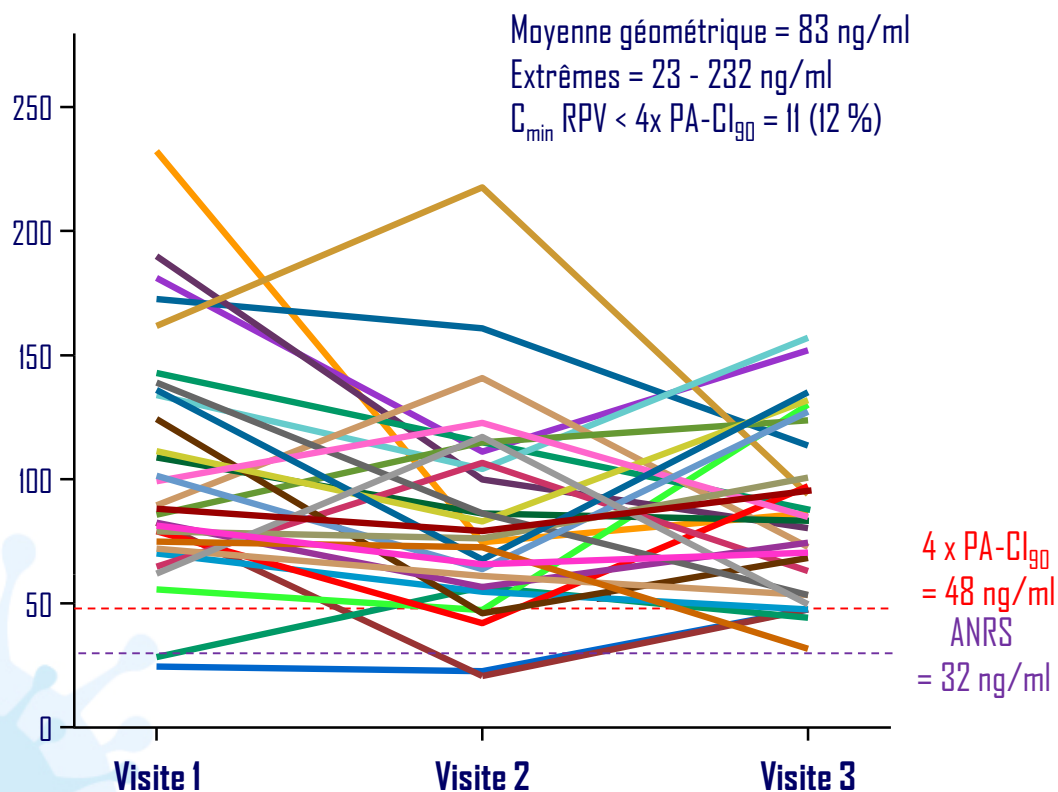
Paramètres associés avec des C_{min} de CAB ou RPV < 4 x PA-Cl₉₀ (n = 30 participants)^a (médiane (IQR) ou n (%))

Médiane (IQR) ou n (%)	C _{min} < 4 x PA-IC ₉₀		p
	Oui (n = 8)	Non (n = 22)	
IMC (kg/m ²)	28 (18 - 49)	30 (21 - 46)	0,41
ASAT	20 (15 - 28)	26 (17 - 44)	0,07
ALAT	21 (9 - 34)	28 (13 - 63)	0,18
Bilirubine totale	0,5 (0,2 - 0,8)	0,6 (0,2 - 2,1)	0,45
Phosphatases alcalines	68 (36 - 91)	70 (33 - 111)	0,57
CV > 20 c/ml			
Visite 1	1 (33,3 %)	2 (7,4 %)	0,28
Visite 2	0 (0 %)	1 (3,8 %)	1,00
Visite 3	0 (0 %)	5 (20,0 %)	0,56

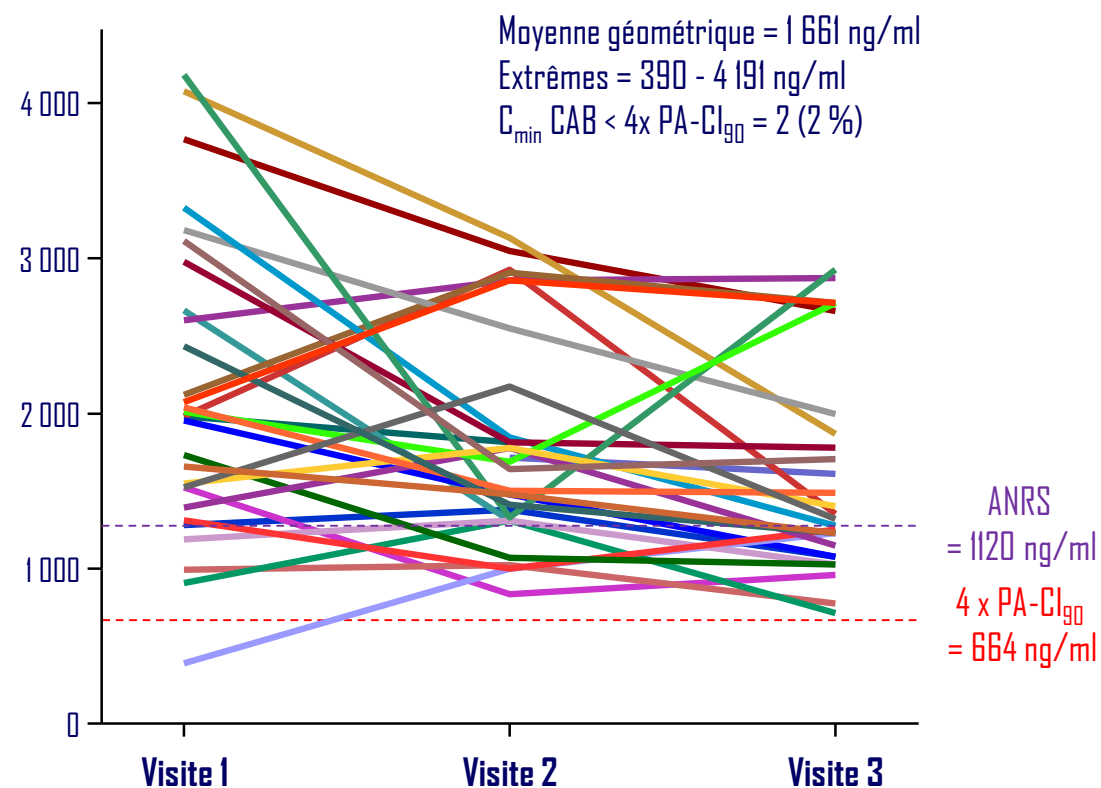
^a Sexe, ethnicité et créatininémie ont été testés sans association (p = 1)
^b Test exact de Fisher et test de rang de Wilcoxon

Variabilités PK plasma de CAB et RPV après un an de CAB et RPV LA im (3)

C_{min} (ng/ml) individuelles de RPV



C_{min} (ng/ml) individuelles de CAB



PK plasma de LEN en vie réelle (1)

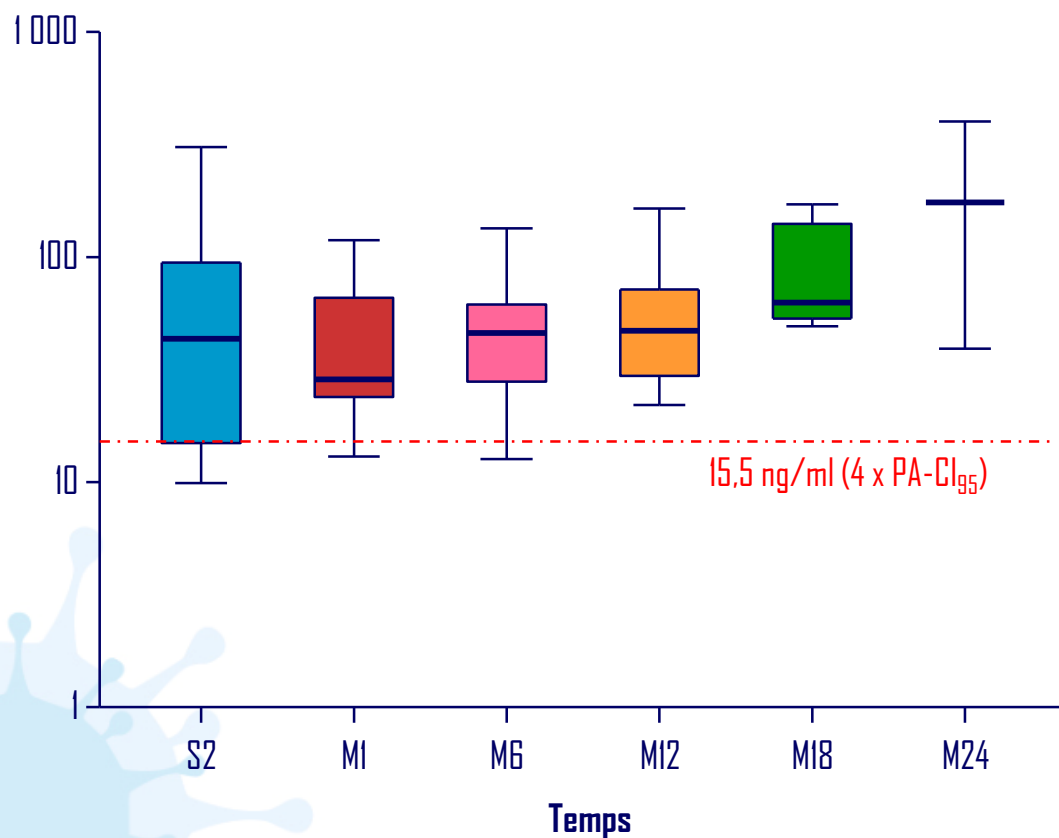
- **Objectifs** : décrire les concentrations plasmatiques de LEN dans une cohorte multicentrique (2020 - 2023) chez des PVVIH-I lourdement prétraités
- **Méthode**
 - Mesures par UPLC-MS/MS (LOQ < 5 ng/ml) post-administration vo/sc de LEN (schéma de l'AMM)
 - Interprétation avec seuil de 4 x PA-Cl₉₅ (15,5 ng/ml)
 - Données PVVIH recueillies via la base DAT'AIDS (NCT02898987)
- **Résultats** : (médianes, IQR)
 - 61 PVVIH-I (43 % femmes), 56 ans (43 - 60), ethnicité (44 % caucasiens, 39 % africains/caribéens, 8 % hispaniques et 8 % africains nord)
 - ARV associés : 46 % CAB +/- RPV, 26 % IP/r +/- INI oral, 7 % INI oral, 7 % fostemsavir, 2 % INNTI oral et 13 % inconnu

C_{min} plasma de LEN (ng/ml) et coefficient de variation (CV %)

PVVIH (n = 61)	S2	M1	M6	M12	M18	M24	Autres périodes	Total
Echantillons, n	10	18	36	16	4	3	104	191
Echantillons/PVVIH, médiane (IQR)	/	/	/	/	/	/		2 (1-5)
LEN Conc plasma (ng/ml), médiane (IQR)	44 (15- 95)	28 (23-67)	45 (27-63)	47 (29-73)	63 (52-143)	174 (39-397)	58 (34-92)	50 (28-74)
CV (%)	124 %	66 %	63 %	65 %	65 %	89 %	83 %	69 %
CV (%) Intra-PVVIH	/	/	/	/	/	/	/	30 %

PK plasma de LEN en vie réelle (2)

C_{min} plasma (ng/ml) de LEN (médiane, IQR)



Conclusions

- Les concentrations plasmatiques médianes de LEN mesurées chez 61 PVVIH-1 au cours du suivi de 24 semaines sont de l'ordre de 50 ng/ml et supérieures à 4 x PA-Cl₉₅ (15,5 ng/ml) chez tous les PVVIH-1 sauf 1
- Au total, 5 PVVIH présentent des concentrations plasmatiques de LEN > 150 ng/ml résultant soit d'une interaction médicamenteuse avec ATV/r soit d'une insuffisance rénale
- Bon profil de sécurité générale exceptées quelques réactions au site d'injection

Simulations PK d'oublis de doses d'ISL/LEN vo QS (I)

■ Rappels

- **Islatravir** (ISL) : inhibiteur de TI bloquant la translocation (INTTI), à longues $t_{1/2}$ plasmatique (50 - 60h) et intracellulaire (120 - 177h) par vo, activité sur VIH-1 avec une très faible CI_{50} (ISL-TP de $9,74 \pm 4,06$ fmol/ 10^6 PBMC),
- A la suite d'une toxicité sur les CD4+ et lymphocytes totaux à la plus forte dose hebdomadaire, de nouvelles simulations ont conduit à une réduction de 20 mg à 2 mg QS per os (*Vargo R, CROI 2023, Abs. 497*)
- **Lénacapavir** (LEN) : 1^{er} inhibiteur de capside, à longue $t_{1/2}$ plasmatique (11 - 13 jours) par vo (*Begley R, CROI 2020, Abs. 470*), présentant une réduction de $-2,2 \log_{10}$ de la CV pour des doses sc de 50 à 150 mg
- Interactions médicamenteuses : les inducteurs puissants de CYP3A4 / P-gp / UGT (comme RFP) non recommandé ($\downarrow$ ASC LEN de 85 %).
- **L'association ISL/LEN vo** (2/300 mg QS) a montré en phase 2 (NCT05052996) un maintien de CV < 50 c/ml à S48 de l'ordre de 94,2 % (*Colson A, IDWeek 2024, Abs 577; Colson A, HIV Drug Therapy, Glasgow 2024, Abs 021*)

Simulations PK d'oublis de doses d'ISL/LEN vo QS (2)

- **Objectifs** : simuler à l'aide d'un modèle de PK population différents scénarios d'oublis de doses orales hebdomadaires d'ISL et LEN de manière à quantifier le degré de pardonance de la bithérapie FDC
- **Méthode**
 - Modèles PKpop d'ISL et LEN construits à partir des données PK des études de phases 1-3
 - Simulations à l'état d'équilibre avec un scénario de référence où aucun oubli de doses ISL/LEN (2/300 mg vo QS) n'a été constaté

C_{min} et C_{max} intracellulaires d'ISL-TP (μ M) (médiane, IC 95 %) et plasma de LEN à l'état d'équilibre (moyenne, IC 90 %)

Scénarios (doses ISL/LEN hebdomadaires)	ISL-TP C_{min} (μ M)	ISL-TP C_{max} (μ M)	LEN C_{min} (ng/ml)	LEN C_{max} (ng/ml)
1 : Référence 2/300 mg QS ss (aucun oubli de doses)	4,42 (2,95 - 9,10)	9,11 (6,97 - 15,0)	29,9 (27,7 - 32,4)	48,9 (45,7 - 53,2)
2a : Oubli d'une dose 10 jours après la dernière dose QS	3,21 (2,03 - 7,30)	10,1 (7,81 - 16,1)	25,6 (23,7 - 27,9)	52,1 (47,8 - 56,5)
2b : Oubli d'une dose 13 jours après la dernière dose QS	2,38 (1,43 - 5,91)	11,5 (9,14 - 17,5)	21,9 (20,2 - 24,0)	55,6 (51,3 - 58,7)
3 : Reprise de la dose QS 14 jours après la dernière dose QS	2,16 (1,28 - 5,52)	N/A	20,7 (19,4 - 22,9)	N/A
4 : Reprise de 2 doses à J15 et J16 après la dernière dose QS *	1,97 (1,15 - 5,17)	N/A	19,6 (17,8 - 21,6)	67,7 (62,4 - 72,4)

* Seul le scénario 4 (où 2 comprimés consécutifs ont été oubliés) justifie un schéma de 2 doses de charge de ISL/LEN (1/600 mg) à J15 et J16

- **Conclusion** : dans le scénario le plus extrême où 2 doses de maintenance ont été oubliées, les concentrations intracellulaires d'ISL-TP et plasmatiques de LEN restent supérieures aux cibles établies de respectivement
5 x QI = 0,25 μ M et 4 x QI = 15,5 ng/ml

Simulations PK d'oublis de doses d'ISL/LEN vo QS (3)

Profils de concentrations intracellulaires médianes (IC 95 %) d'ISL-TP (μM) à l'état d'équilibre

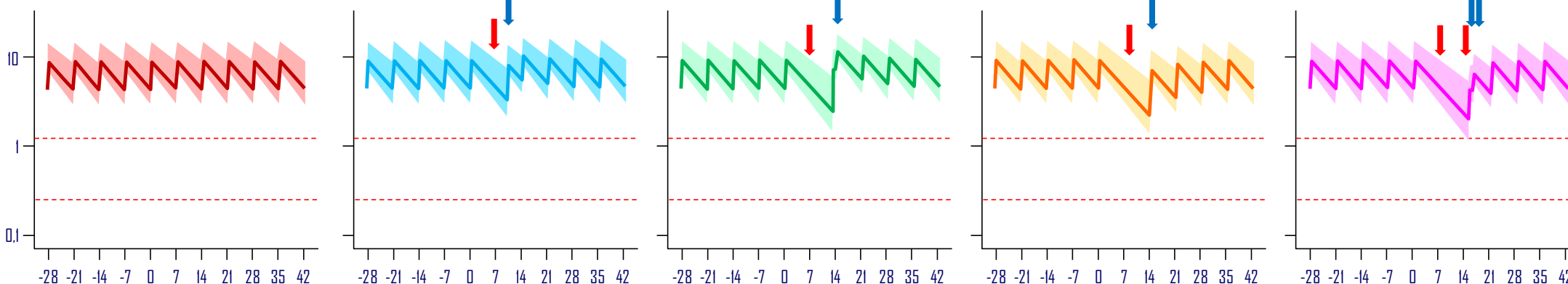
Scénario 1
Réf. 2/300 mg QS ss
(Aucun oubli de doses)

Scénario 2a
Oubli d'une dose 10 jours
après la dernière dose QS

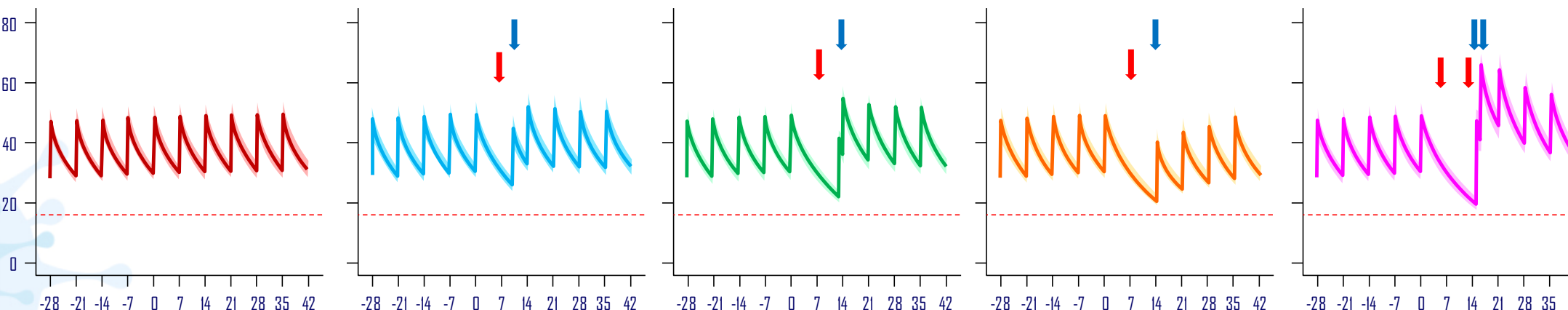
Scénario 2b
Oubli d'une dose 13 jours
après la dernière dose QS

Scénario 3
Reprise de la dose QS 14 jours
après la dernière dose QS

Scénario 4
Reprise de 2 doses à J15 et J16
après la dernière dose QS



Profils de concentrations plasma moyennes (IC 90 %) de LEN (ng/ml) à l'état d'équilibre



Temps depuis la dernière dose (jours)

Switch pour TDF/3TC/DOR chez des PVVIH avec prise de poids sous INI : effets sur les adipocytes

- **Essai ADDORE**
 - 22 PVVIH avec prise de poids sous INI (BIC/F/TAF : 70 %, DTG/3TC ± ABC : 25 %, EVG/c/FTC/TAF : 5 %)
 - Switch pour TDF/FTC/DOR
 - Biopsies du tissu adipeux sous-cutané à J0 et S48 (n = 14)

Paramètres cliniques et métaboliques (moyenne)

	J0	S48	p
Poids, kg (n = 20)	102,8	100,9	0,033
IMC, kg/m ² (n = 20)	32,6	31,9	0,033
Cholestérol total, mmol/l (n = 18)	4,7	4,3	0,010
LDL-cholestérol, mmol/l (n = 18)	2,9	2,6	< 0,001
Glycémie à jeun, mmol/l (n = 18)	5,7	5,2	0,008
Indice HOMA (n = 18)	7,7	4,5	0,016

Expression des gènes adipocytaires dans biopsie de tissu adipocytaire (n = 14)

Gène (rôle)	J0	S48	p
PPARG (adipogénèse)	1,42	1,23	0,026
CEBPA	1,36	1,50	ns
SREBF1 (adipogénèse)	1,41	1,03	0,049
FASN (synthèse des acides gras)	1,36	1,02	0,085
VEGFA (vascularisation)	1,27	1,02	0,065

- **Conclusion** : sur cette petite série, le switch INI vers DOR améliore certains paramètres métaboliques et semble réduire l'hypertrophie, l'accumulation lipidique et la vascularisation du tissu adipeux

Tuberculose disséminée chez PVVIH : majoration de la dose de rifampicine et ajout de lévofloxacine (essai NewStrat-TB) (1)

■ Rationnel – Objectifs

- Mortalité élevée (22 - 35 %) chez PVVIH, hospitalisés en Afrique pour tuberculose disséminée
- Évaluation de l'efficacité et la sécurité de 2 interventions (randomisation avec plan factoriel 2 x 2) :
 - Intensification du traitement antituberculeux avec haute dose de rifampicine (35 mg/kg) + lévofloxacine (750 mg/j si poids < 46 kg et 1 000 mg/j si poids ≥ 46 kg)
 - Prednisone (1,5 mg/kg/j)

Essai NewStrat-TB

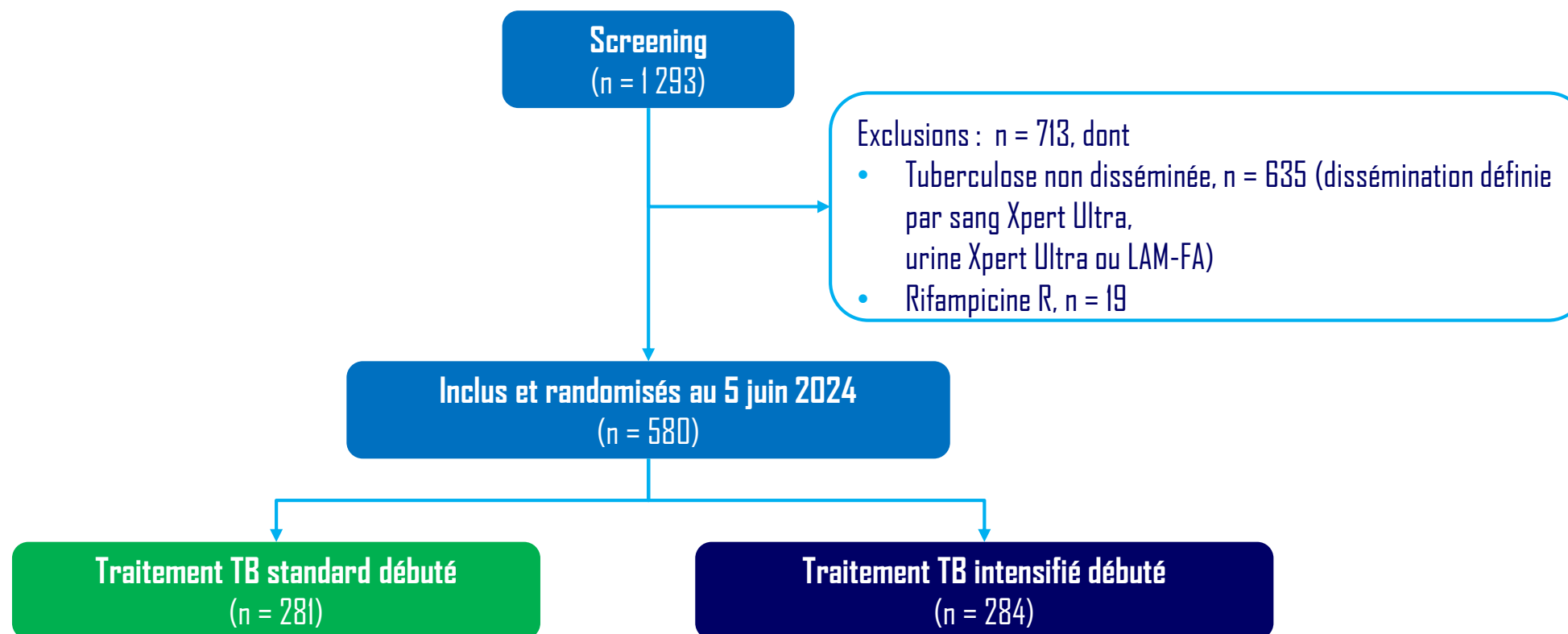
Adultes VIH+ hospitalisés
pour tuberculose disséminée
dans 3 hôpitaux de Cape Town



- **Critère principal** : mortalité toutes causes à S12
- Effectif cible : 732 pour démontrer une réduction relative de mortalité de 32 % à S12 (réduction de 28 % à 19 %)

Tuberculose disséminée chez PVVIH : majoration de la dose de rifampicine et ajout de lévofloxacine (essai NewStrat-TB) (2)

142



- Comité indépendant (5 juin 2024)
 - Recommandation d'arrêt immédiat de la randomisation pour le traitement TB intensifié du fait d'un signal de mortalité accentuée à 15 jours dans le bras intensifié
 - Recommandation de poursuivre la randomisation avec le traitement TB standard +/- prednisone

Tuberculose disséminée chez PVVIH : majoration de la dose de rifampicine et ajout de lévofloxaciné (essai NewStrat-TB) (3)

143

■ Mortalité à 14 jours

- 31/284 (10,9 %) bras intensifié
- 14/281 (5,0 %) bras standard
- Différence absolue : 5,9 % (IC 95 % : 1,5 -10,3 ; p = 0,008)

■ Mortalité S12 (critère principal)

- 56/284 (19,8 %) bras intensifié
- 43/281 (15,4 %) bras standard
- Différence absolue : 4,4 % (IC 95 % : -2,0 -10,8 ; p = 0,18)

Événements indésirables

	Traitement standard (n = 281)	Traitement TB intensifié (n = 284)	p
Grade 3 (clinique et/ou biologique)	152 (54 %)	158 (56 %)	0,71
Grade 4 (clinique et/ou biologique)	95 (34 %)	109 (38 %)	0,26
EI sévères (non fatals)	63 (22 %)	53 (19 %)	0,27
Hépatotoxicité*	26 (9 %)	21 (7 %)	0,42

* Définition hépatotoxicité ATS : ALAT > 3 LSN avec symptômes hépatiques et/ou ictère ou ALAT > 5 LSN en l'absence de symptômes

■ Dans le bras intensifié

- **Les décès** sont survenus chez les patients très sévèrement malades à l'inclusion et étaient attribués à la tuberculose (aucun décès attribué à une toxicité médicamenteuse, hépatique ou autre)
- **Hypothèses multiples** pour expliquer la surmortalité au cours des 2 premières semaines, dont :
 - Inflammation majorée en raison d'une bactéricidie plus rapide
 - Interaction entre haute dose de rifampicine et glucocorticoïdes (prednisone et glucocorticoïdes endogènes)

Merci de votre attention



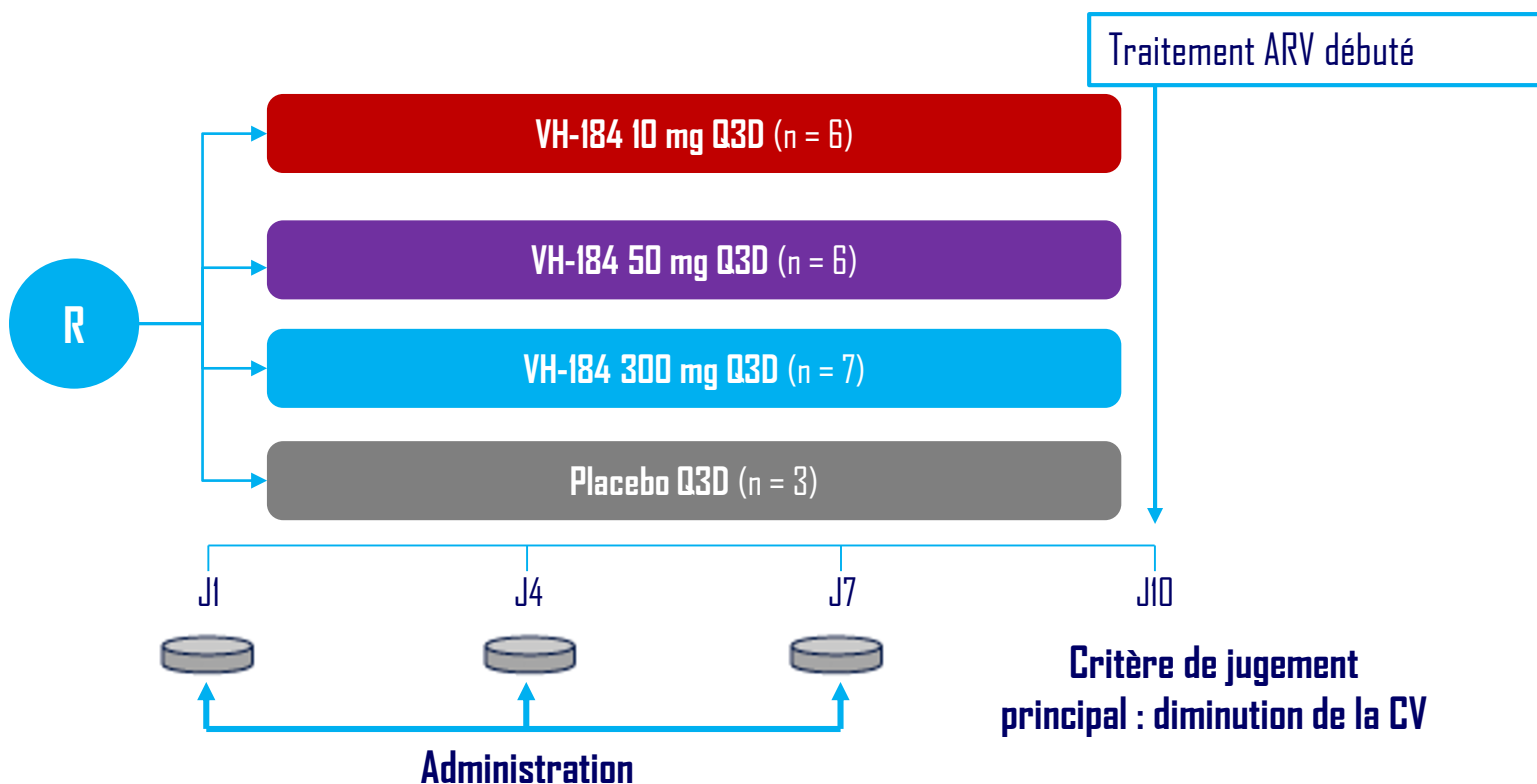
Back-up slides



VH-184, nouvel INI – Phase 2a (I)

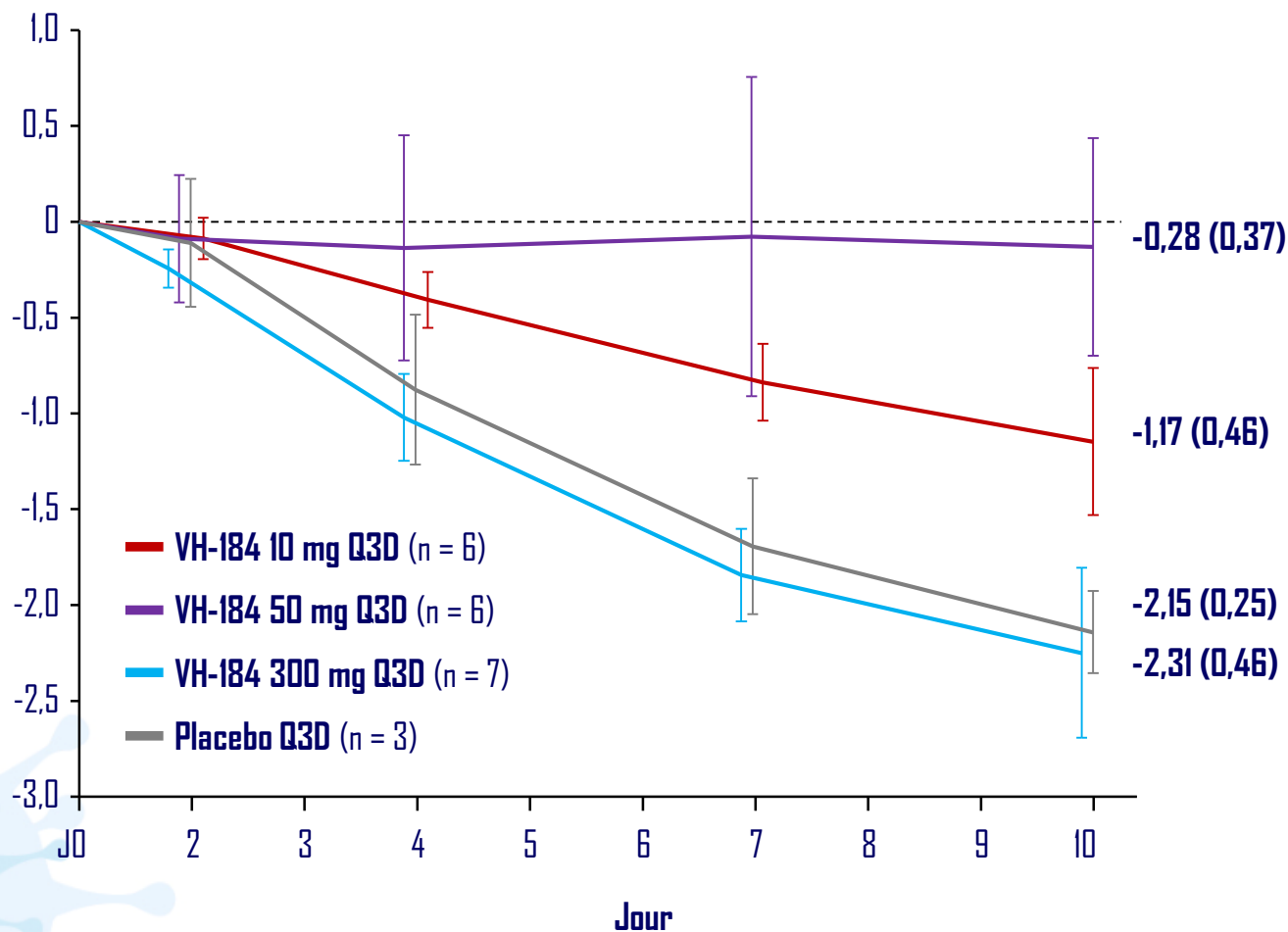
- VH-184 est un nouvel INI actif sur certains variants résistants à DTG
- Demi-vie de la formulation orale : 22 - 28 heures
- Phase 2a : 22 PVVIH, 18 - 65 ans, naïfs d'ARV, CV $\geq 3\ 000$ c/ml, CD4 ≥ 200 /mm³

- 19 hommes, 3 femmes
- Âge median : 32 ans
- CV moyenne : 4,32 à 5,0 log₁₀ c/ml



VH-184, nouvel INI – Phase 2a (2)

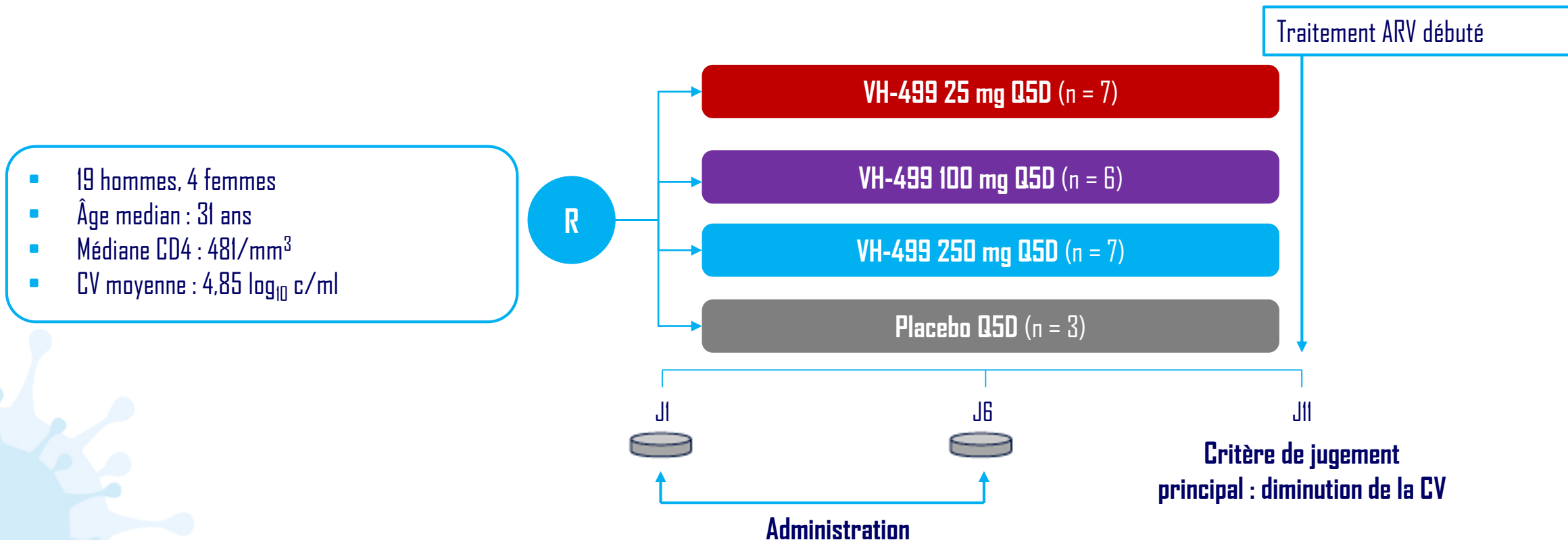
Modification moyenne (ET) CV, $\log_{10}$ c/ml



- Aucune résistance génotypique ou phénotypique à VH-184 à J10
- Bonne tolérance
 - Vomissements : 2/19
 - Événements indésirables liés au traitement (tous de grade I) : 5/19

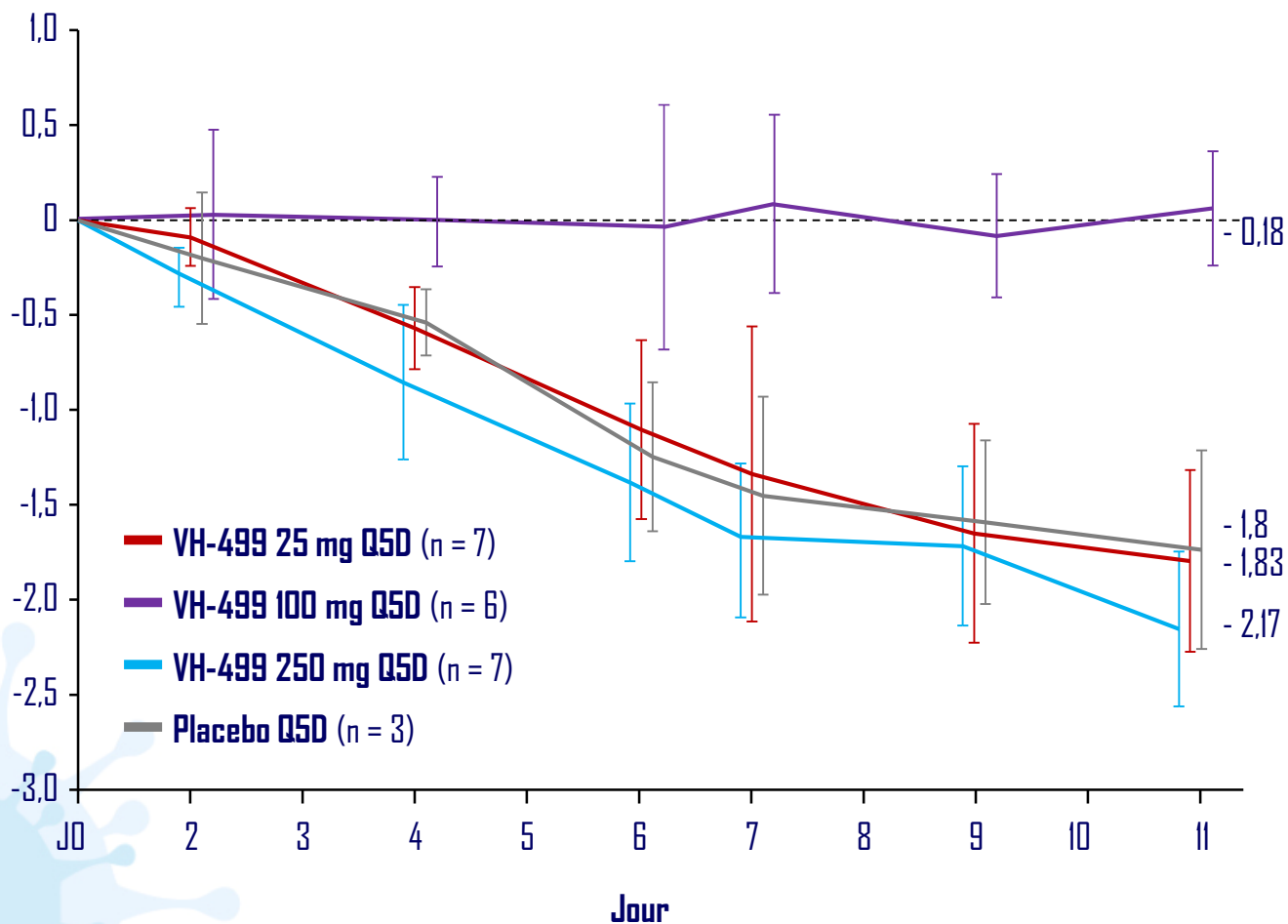
VH-499, nouvel inhibiteur de capside – Phase 2a (I)

- VH-499 est un nouvel inhibiteur de capside, avec un profil de résistance similaire à celui de LEN
- Demi-vie de la formulation orale : 51 - 66 heures
- Phase 2a : 23 PVVIH, 18 - 65 ans, naïfs d'ARV, CV $\geq 3\ 000$ c/ml, CD4 ≥ 200 /mm³



VH-499, nouvel inhibiteur de capside – Phase 2a (2)

Modification moyenne (ET) CV, $\log_{10}$ c/ml



- Chez 1 participant avec dose VH-499 25 mg : émergence à J11 d'une mutation de résistance dans la capside (Q67Q/H) avec réduction de la sensibilité phénotypique de 3,9 fois
- VH-499 était bien toléré
 - Céphalées : 3/20