

Module AFRANUM #16 :
Meilleur de 2023 (CROI & IAS)
lundi 9 octobre 2023 de 17h à 19h



AFRANUM MODULE 16 MEILLEUR DE 2023

WEBINAIRE AFRAVIH



DATE
9 oct. 2023



HEURE (PARIS)
17H - 19H



PR CHARLOTTE CHARPENTIER

Actualités virologiques sur la
résistance des congrès 2023



PR JADE GHOSN

Actualités cliniques et
en prévention



DR GILLES PEYTAVIN

Actualités
pharmacologiques

INSCRIPTIONS



ALLIANCE FRANCOPHONE DES ACTEURS DE SANTÉ CONTRE LE
VIH ET LES INFECTIONS VIRALES CHRONIQUES OU ÉMERGENTES



N'oubliez pas de répondre au questionnaire de satisfaction à la fin de ce module !

Prochain rendez-vous AFRANUM
7 décembre 2023
Innovations thérapeutiques long acting



Traitement de 1ère ligne

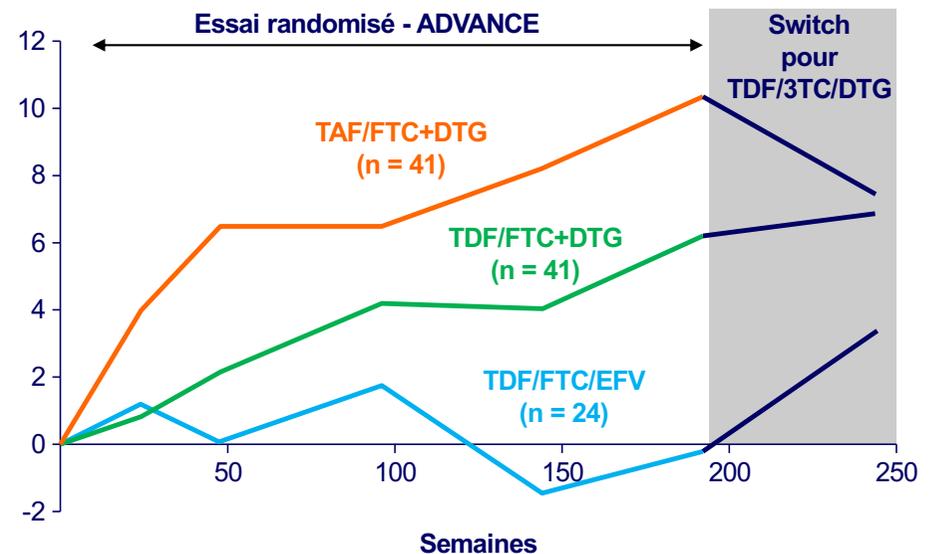


... de CROI 2023

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

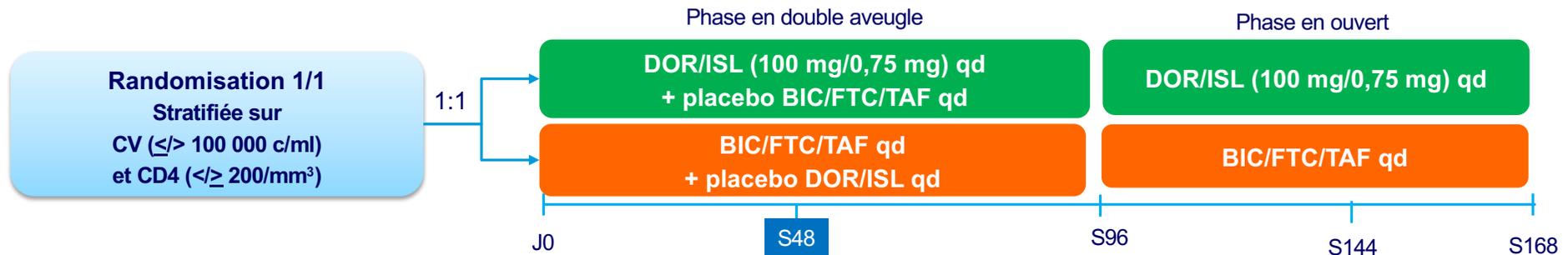
- **Essai ADVANCE** (TAF/FTC + DTG vs TDF/FTC + DTG vs TDF/FTC/EFV)
- **A S192, les participants ont été switchés pour TDF/3TC/DTG**
- **Evolution à S52 après le switch**
 - TAF/FTC + DTG pour TDF/3TC/DTG : Diminution du poids (significative chez les femmes) et diminution significative de cholestérol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



DOR/ISL (100 mg/0,75 mg qd) vs BIC/FTC/TAF en initiation de traitement - Résultats à S48 (1)

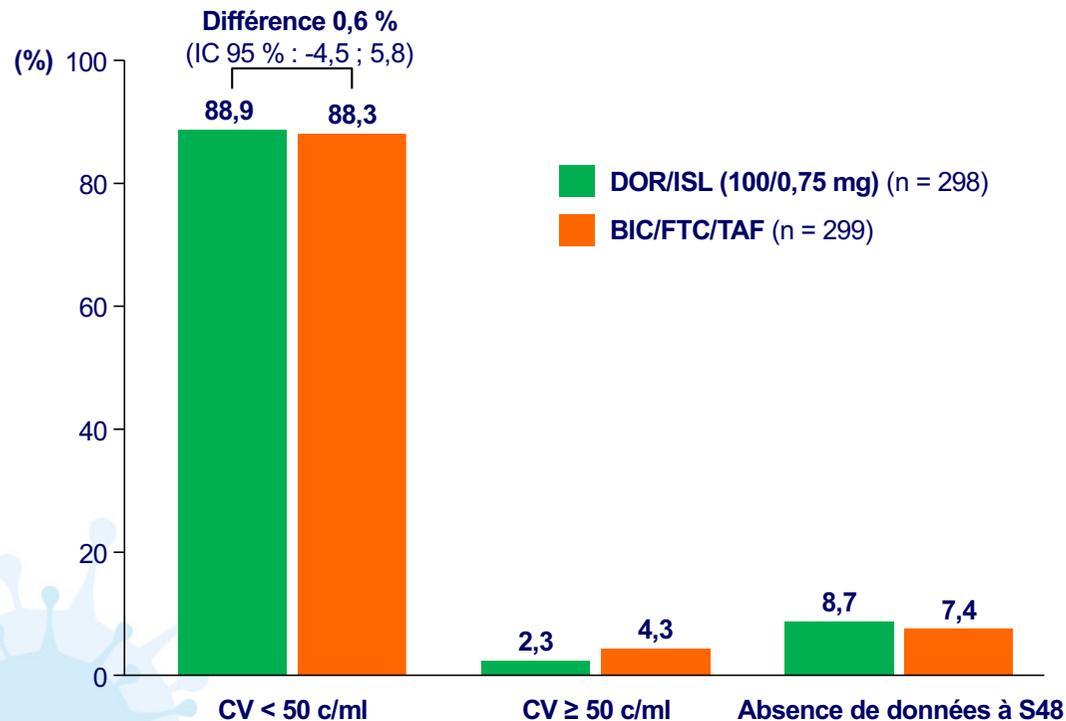
- **Essai international** MK8591A-020, randomisé, de phase 3, de non infériorité, en double aveugle sur les 96 premières semaines, en initiation de traitement, comparant DOR/ISL (100 mg/0,75 mg) qd et BIC/FTC/TAF qd
- **Participants** adultes VIH-1, naïfs d'ARV, CV ≥ 500 c/ml au screening, sans résistance virologique ni hépatite active



- **Critère principal de jugement**
 - % CV < 50 c/ml à S48 (snapshot), borne de non infériorité : 10 %
- **Inclusions**
 - 680 inclusions prévues mais interruption liée au constat dans d'autres essais de baisse des lymphocytes et CD4
 - **597 participants randomisés et traités**
 - **Caractéristiques à l'inclusion** : âge moyen : 35 ans, femmes : 25 %, noirs/afro-américains : 29 %, asiatiques : 6 %, médiane CD4 : 365/mm³, CD4 < 200 /mm³ : 20 %, CV médiane : 25 000 c/ml, CV > 100 000 c/ml : 19 %

DOR/ISL (100 mg/0,75 mg qd) vs BIC/FTC/TAF en initiation de traitement - Résultats à S48 (2)

CV < 50 c/ml à S48, Snapshot



Echecs virologiques (CV confirmée > 200 c/ml)

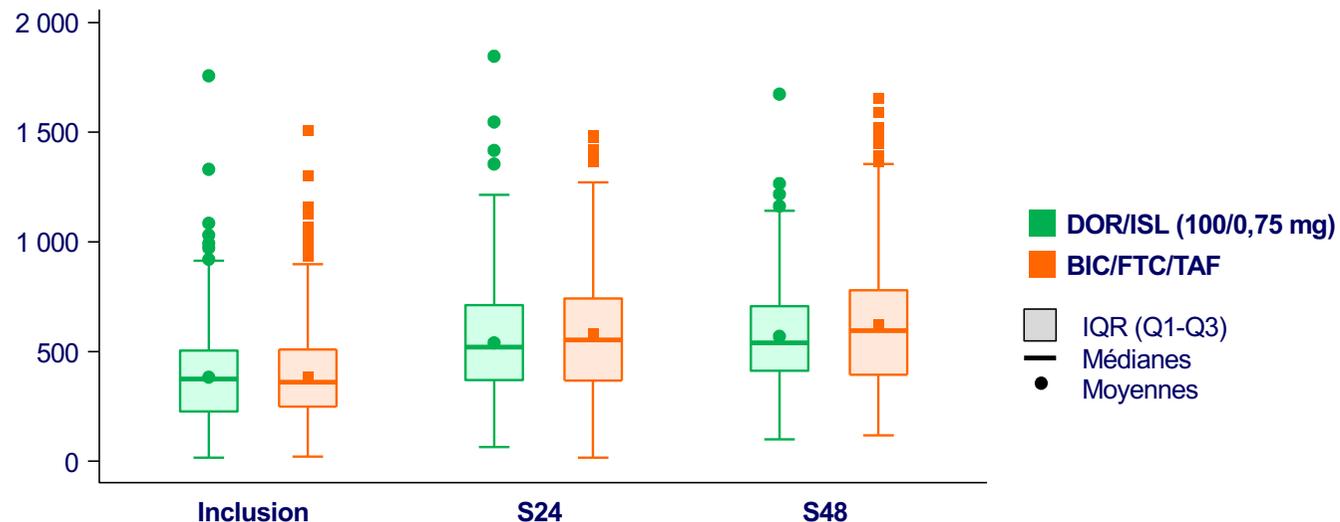
- **DOR/ISL : 1 échec virologique**
 - CV à l'inclusion > 1 million c/ml
 - Réponse incomplète à S24
 - Mutations de R pour INNTI (V106A, P225H) et INTI (M184I) ; phénotype DOR R
 - Inobservance (taux ISL à S24 < seuil de détection)
- **BIC/FTC/TAF : 4 échecs virologiques**
 - 2 rebonds à S8 et S36 et 2 réponses incomplètes à S24 et S36
 - Pas de mutations de R et phénotypes S pour les 3 patients analysables

Evolution moyenne des CD4 à S48

- **DOR/ISL : + 182 /mm³**
- **BIC/FTC/TAF : + 234 /mm³**

DOR/ISL (100 mg/0,75 mg qd) vs BIC/FTC/TAF en initiation de traitement - Résultats à S48 (3)

Valeurs des CD4/mm³ à l'inclusion à S24 et S48

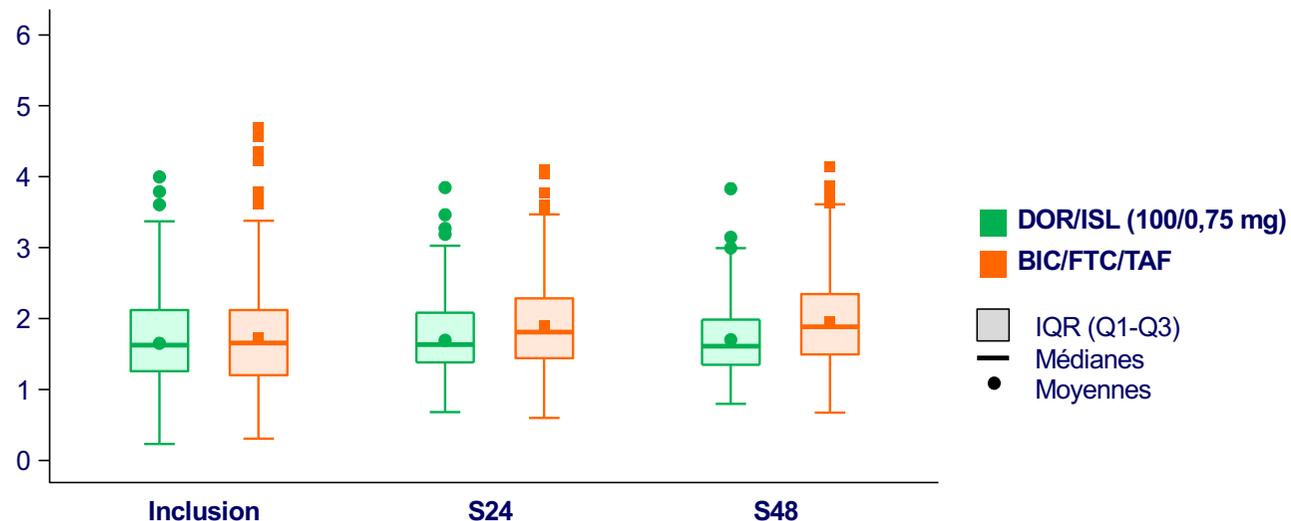


	Inclusion		S24		S48	
n	297	299	275	267	263	263
Moyenne (/mm ³)	397	389	555	575	573	625
Evolution moyenne (/mm ³)	-	-	+154	+190	+182	+234

→ Différence -50
IC 95 % : -79 ; -21

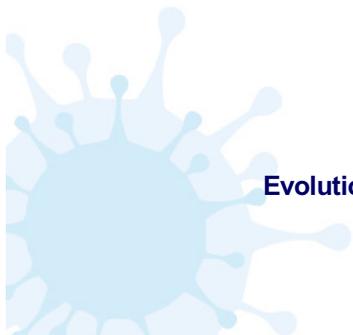
DOR/ISL (100 mg/0,75 mg qd) vs BIC/FTC/TAF en initiation de traitement - Résultats à S48 (4)

Valeurs des lymphocytes totaux à l'inclusion à S24 et S48



	n	Inclusion	S24	S48
Moyenne (10 ⁹ /l)	291	1,72	1,77	1,72
Evolution moyenne (10 ⁹ /l)	296	-	+ 0,02	+ 0,01
	266		+ 0,16	+ 0,21
	253			2,00
	254			2,00

Différence -0,20
IC 95 % : -0,30 ; 0,10



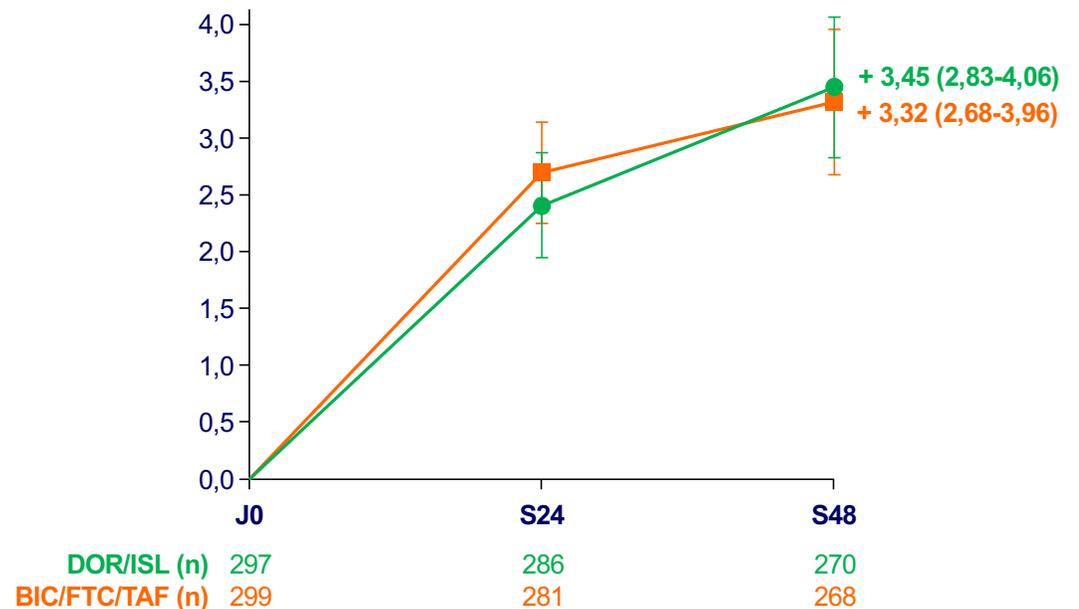
DOR/ISL (100 mg/0,75 mg qd) vs BIC/FTC/TAF en initiation de traitement - Résultats à S48 (5)

Événements indésirables sur 48 semaines, n (%)

	DOR/ISL (n = 298)	BIC/FTC/TAF (n = 299)
EI liés au traitement	78 (26 %)	75 (25 %)
Toxicité grade 3-4	29 (10 %)	34 (11 %)
EI entraînant arrêt	22 (7,4 %)	10 (3,3 %)
Baisse des CD4 ou lymphocytes totaux requérant arrêt selon protocole	16 (5,4 %)	6 (2,0 %)
COVID-19	41 (13,8 %)	49 (16,4 %)

- Arrêts pour EI plus fréquents dans le groupe DOR/ISL (7,4 % vs 3,3 %) du fait des arrêts pour baisse des CD4 ou des lymphocytes totaux

Evolution moyenne du poids (kg, IC 95 %) sur 48 semaines



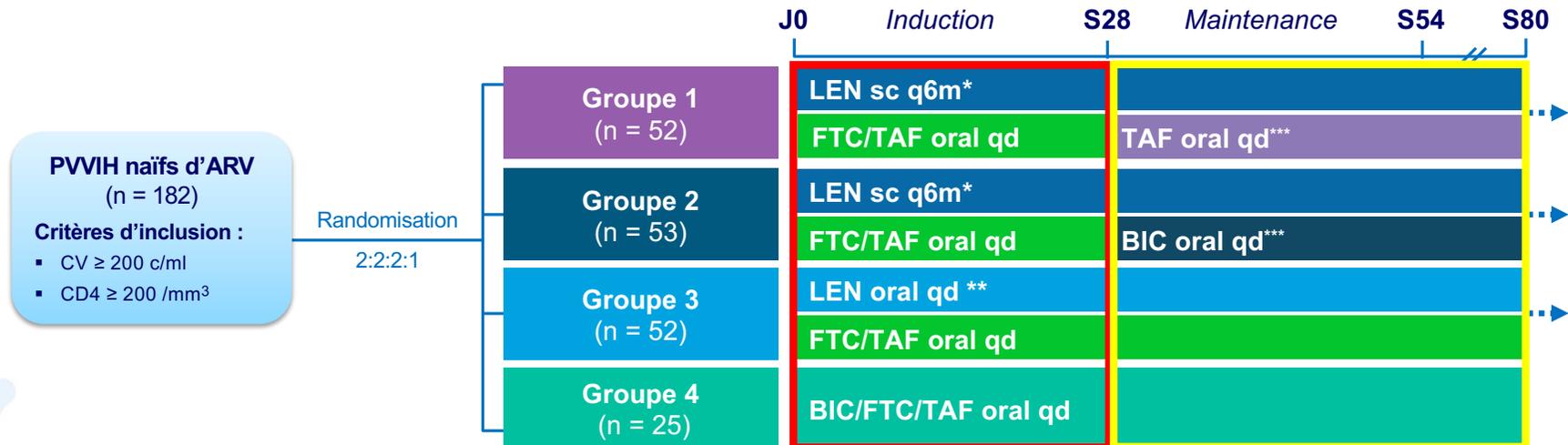


... de IAS 2023

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

Résultats à S80 (1)

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



PVVIH naïfs d'ARV
(n = 182)

Critères d'inclusion :

- CV \geq 200 c/ml
- CD4 \geq 200 /mm³

Randomisation
2:2:2:1

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

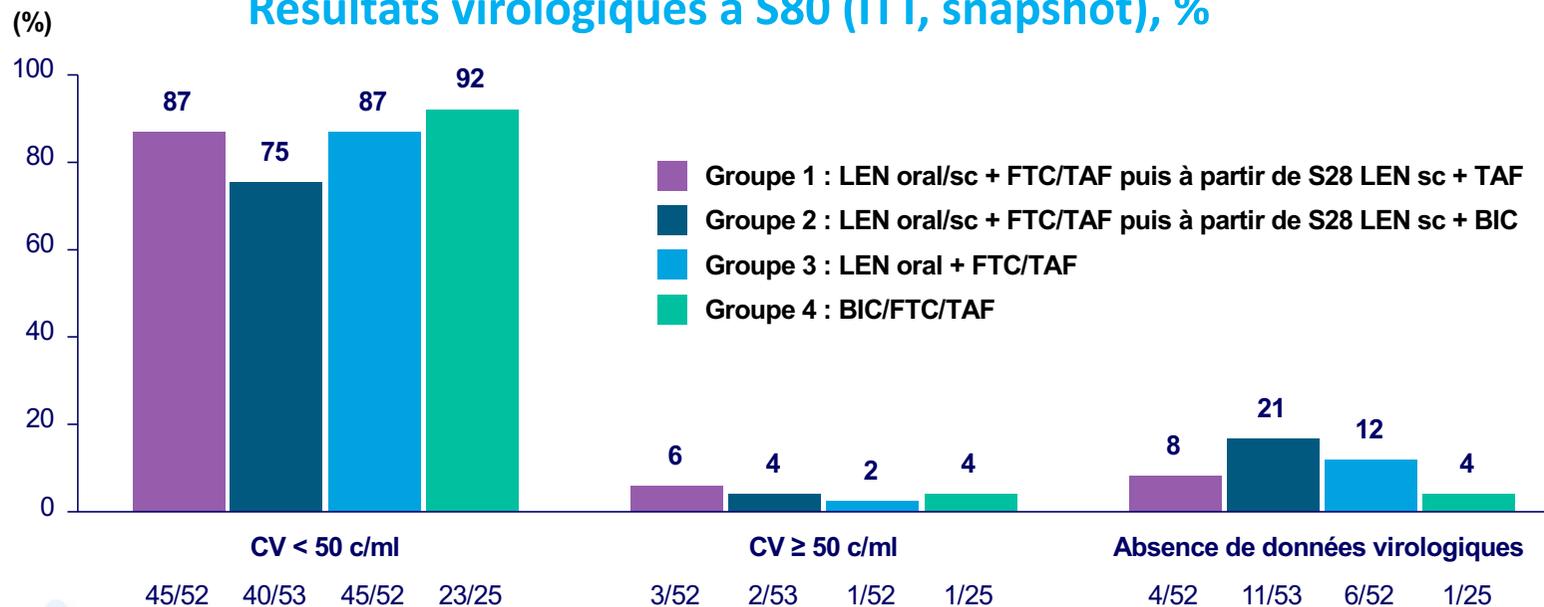


... de IAS 2023

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

Résultats à S80 (2)

Résultats virologiques à S80 (ITT, snapshot), %



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

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

Résultats à S80 (3)

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

- Emergence 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



... de IAS 2023

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

Résultats à S80 (4)

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)

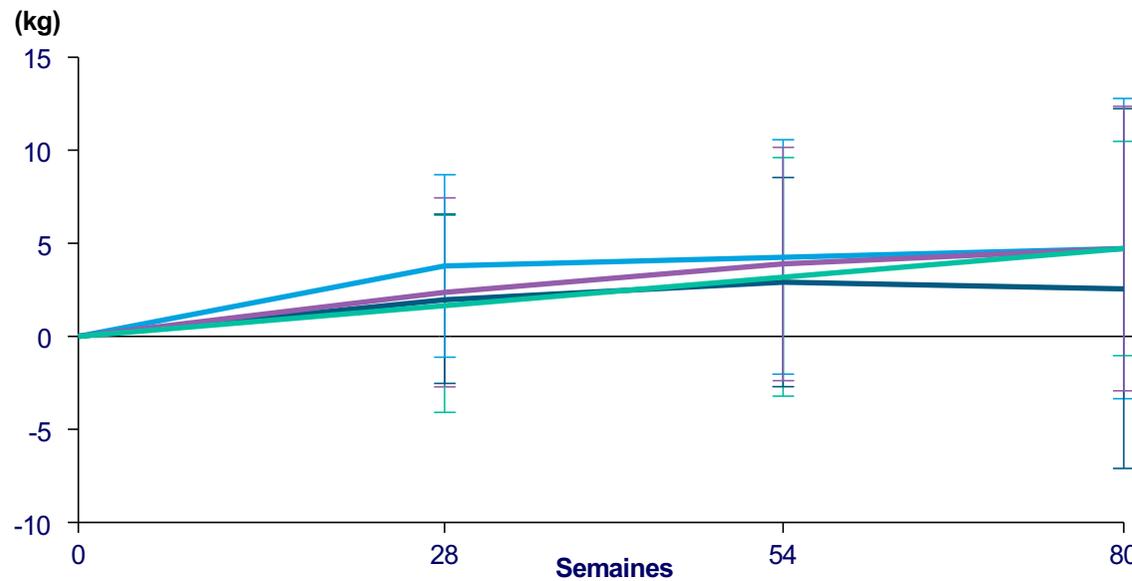
- Aucun EI sévère ou de grade 4 lié au traitement
- Aucun arrêt pour EI (hors RSI)
- EI digestifs
 - LEN sc (groupes 1 et 2) vs LEN oral (groupe 3)
 - Nausées : 14 % vs 12 %
 - Vomissements : 5 % vs 5 %
 - Diarrhées : 10 % vs 12 %
- Anomalies biologiques de grade 3 ou 4
 - LEN (tous groupes) : 25 % vs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



... de IAS 2023

Essai CALIBRATE : phase 2 de LEN en 1^{ère} ligne Résultats à S80 (5)

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



Group	28	54	80
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 international (11 pays), randomisé en double aveugle

Adultes co-infectés VIH/VHB naïfs de traitement

- CV VIH ≥ 500 c/ml
- ADN VHB ≥ 2000 UI/ml
- Pas de résistance à FTC, TFV
- DFG_{CC} ≥ 50 ml/min

Randomisation 1:1
Stratifiée sur
AgHBe (+ vs -),
ADN VHB (< vs $\geq 8 \log_{10}$ UI/ml),
CD4 (< vs $\geq 50/\text{mm}^3$)

n = 121

n = 122

BIC/FTC/TAF qd
+ placebo DTG + FTC/TDF qd

DTG + FTC/TDF qd
+ placebo B/F/TAF qd

J0

S48

S96

- Caractéristiques à l'inclusion

- Pays d'inclusion : Asie 88 % (Thaïlande 39 %)
- Hommes : 95 % ; HSH : 77 % ; Age médian : 31 ans
- CV VIH $> 100\ 000$ c/ml : 30 % ; CD4 $< 50 /\text{mm}^3$: 11 %
- ADN VHB $\geq 8 \log_{10}$ UI/ml : 52 % ; AgHBe + : 78 % ; ALAT $>$ LSN : 44 %

- Résultats à S48 sur critères de jugement principaux (World AIDS Conference 2022) :

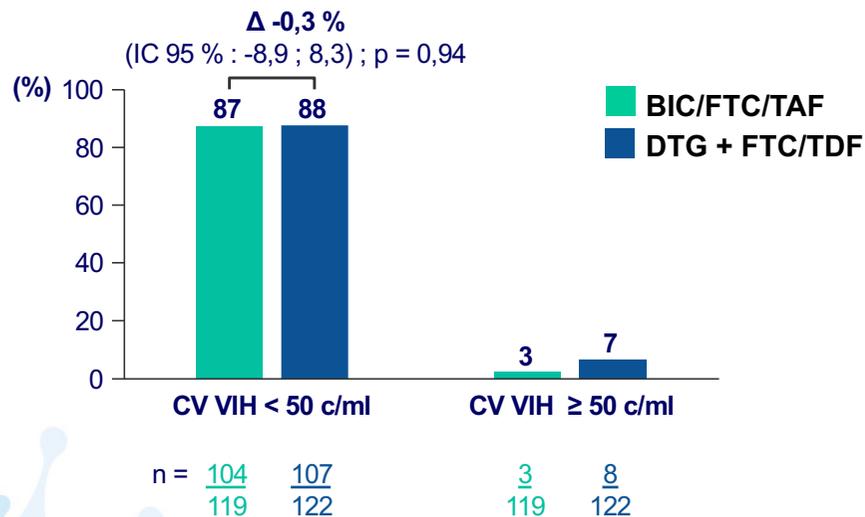
- CV VIH < 50 c/ml à S48 (algorithme Snapshot), marge de non-infériorité 12 %
95 % vs 91 % ; différence (IC 95 %) : 4,1 % (- 2,5 ; 10,8) ; p = 0,21
- ADN VHB < 29 UI/ml à S48 (donnée manquante = échec), marge de non-infériorité 12 %
63 % vs 43 % ; différence (IC 95 %) : 16,6 % (5,9 ; 27,3) ; p = 0,0023

LSN = limite supérieure à la normale

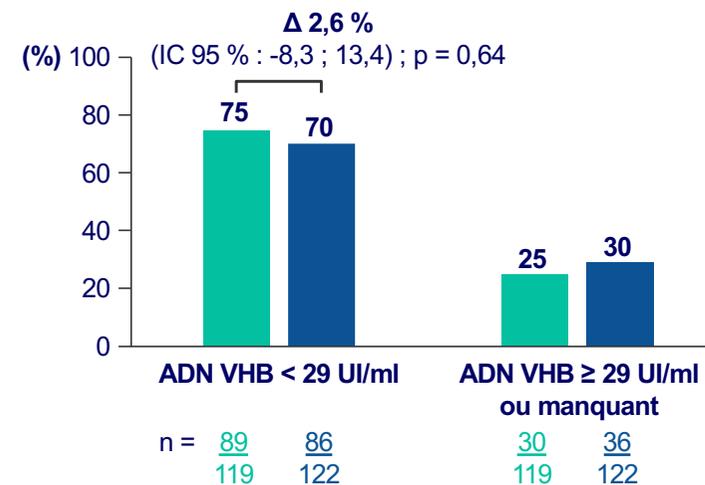
Avihingsanon A, IAS 2023, Abs. LBEPB13 ; Lancet HIV 2023

- Résultats virologiques à S96

CV VIH-1 < 50 c/ml (Snapshot)



ADN VHB < 29 UI/ml (M=E)



- Résultats immunologiques (gain moyen CD4) à S96

BIC/FTC/TAF : + 261/mm³ (+/- 162)

DTG + FTC/TDF : + 229/mm³ (+/- 174)

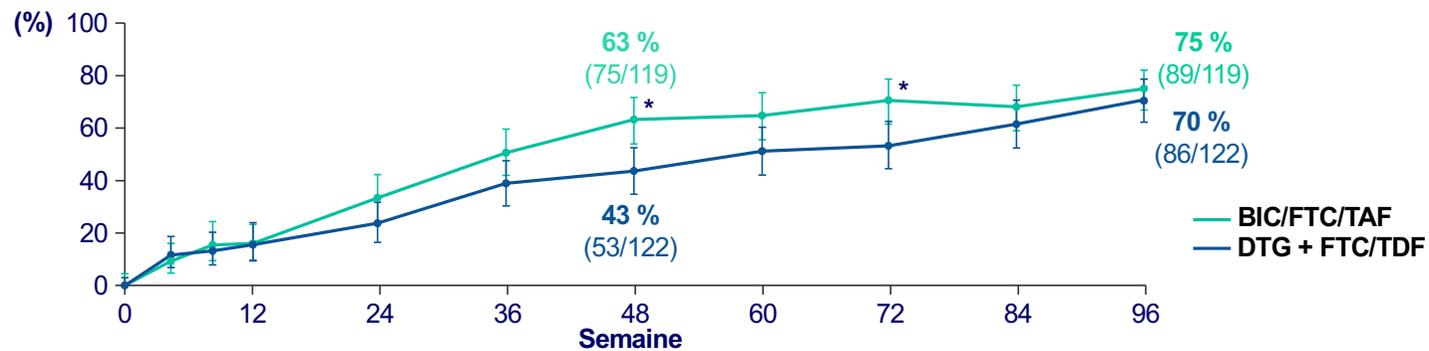


... de IAS 2023

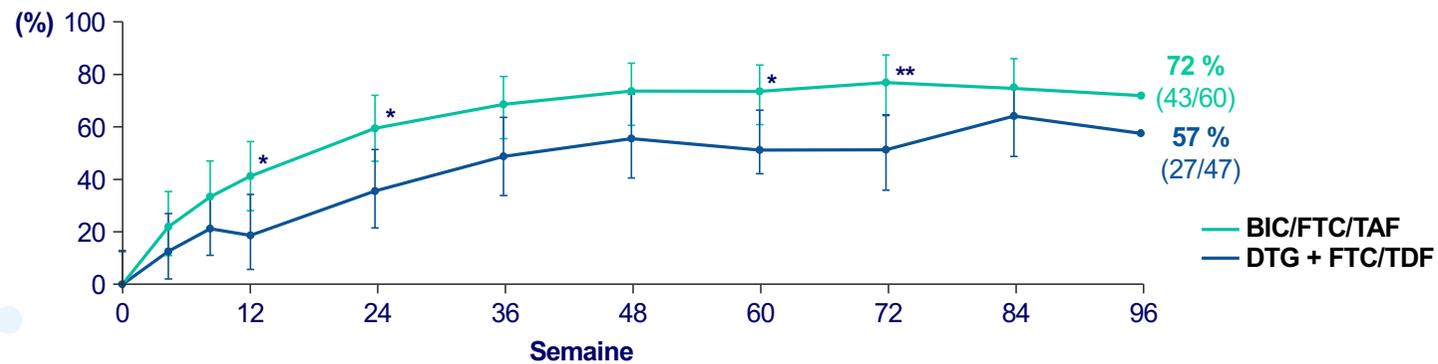
Essai ALLIANCE : BIC/FTC/TAF vs DTG + FTC/TDF en 1^{ère} ligne chez des patients co-infectés VIH/VHB - Résultats à S96 (3)

16

ADN VHB < 29 UI/ml



Normalisation ALAT (pour les patients avec ALAT > LSN à l'inclusion)



LSN = limite supérieure à la normale

* p < 0,05, ** p < 0,01

Avihingsanon A, IAS 2023, Abs. LBEPB13 ; Lancet HIV 2023

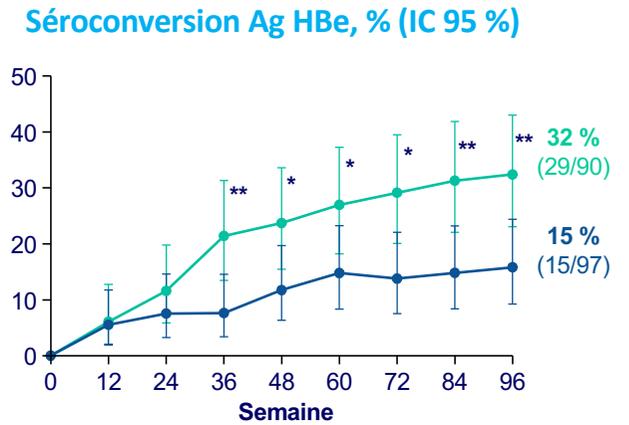
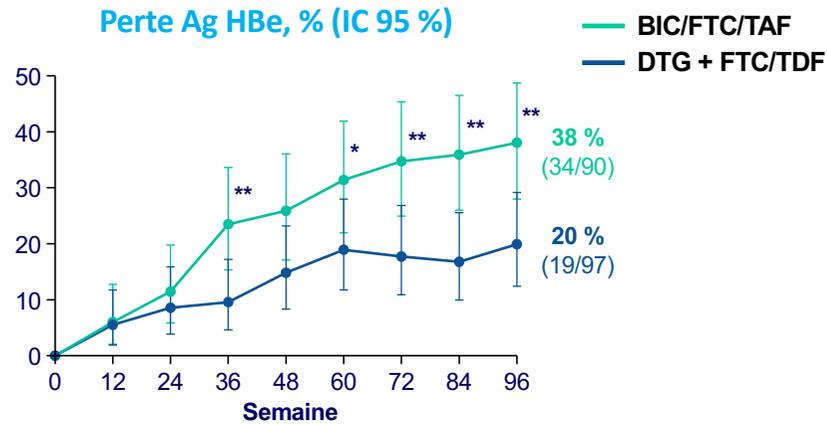


... de IAS 2023

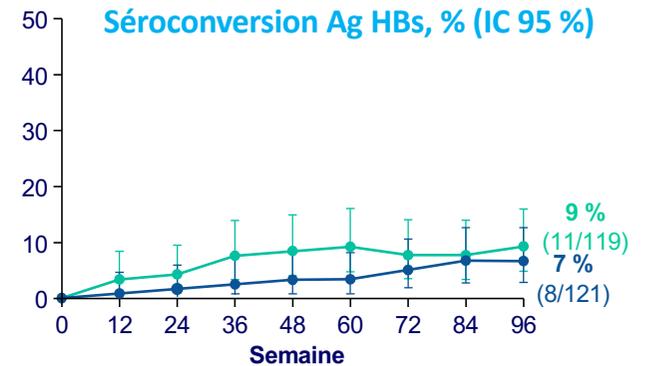
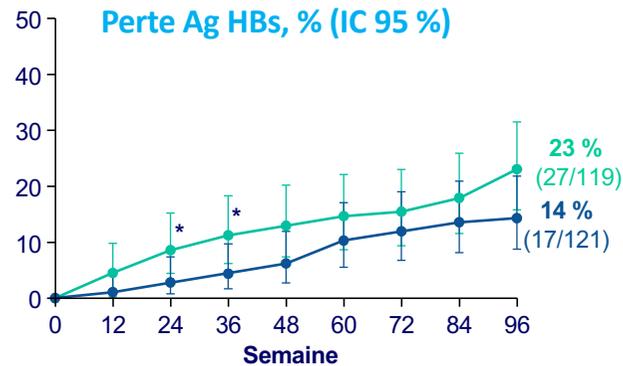
Essai ALLIANCE : BIC/FTC/TAF vs DTG + FTC/TDF en 1^{ère} ligne chez des patients co-infectés VIH/VHB - Résultats à S96 (4)

17

Evolution Ag HBe
(patients positifs
à l'inclusion)



Evolution Ag HBs



* p < 0,05, ** p < 0,01

Avihingsanon A, IAS 2023, Abs. LBEPB13 ; Lancet HIV 2023



CAB + RPV LA im dans la Clinique Ward 86 de San Francisco (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)

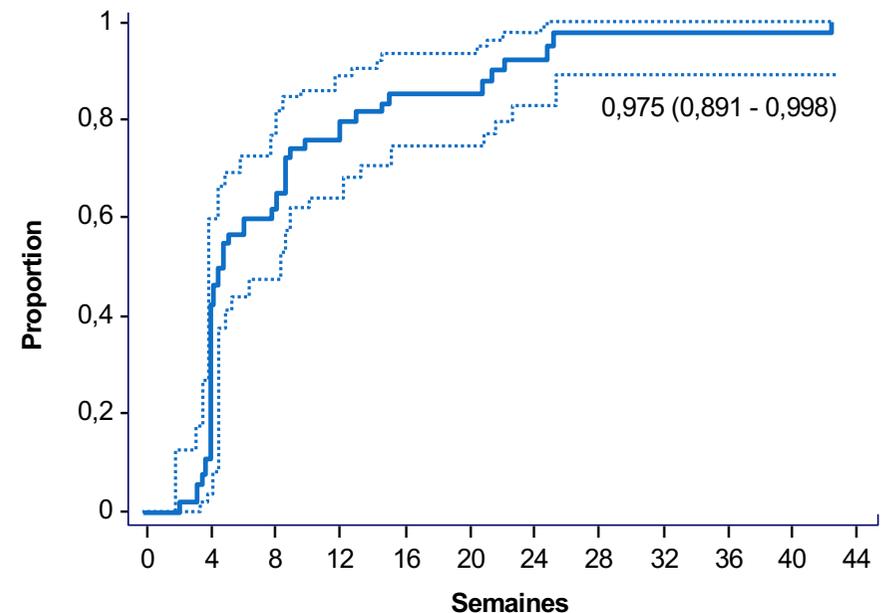


... de IAS 2023

CAB + RPV LA im dans la Clinique Ward 86 de San Francisco (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 log₁₀ c/ml à la visite 1 (CV à J0 : 214 540 c/ml → CV à S4 : 39 293 c/ml)
 - Emergence des mutations INNTI : Y181C et L100I
- Echec virologique 2
 - J0 mutation T97A dans intégrase
 - Réduction de la CV < 2 log₁₀ c/ml à la visite 1 (CV à J0 : 137 134 → CV à S4 : 4 371 c/ml)
 - Emergence des mutations E138K et R263K

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



Événements indésirables, biologie, poids sur 96 semaines

	BIC/FTC/TAF (n = 121)	DTG + FTC/TDF (n = 122)
COVID-19	38 %	36 %
Événements indésirables grade 3 ou 4	18%	17%
Événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement	1 %	0
Décès	2%	1%
Anomalies biologiques grade 3 ou 4	38 %	32 %
ALAT > 5 LSN	22 %	13 %
Evolution DFGe (Cockroft-Gault) médiane (IQR)	- 9,9 ml/min (- 21,6 ; - 0,6)	- 12,0 ml/min (- 17,7 ; - 5,3)
Evolution LDL-cholestérol, médiane (IQR)	+ 0,03 g/l (- 0,13 ; + 0,26)	- 0,14 g/l (- 0,33 ; + 0,05)
Evolution du poids, médiane (IQR)	+ 4,3 kg (+ 0,9 ; + 8,0)	+ 2,3 kg (- 0,5 ; + 5,7)



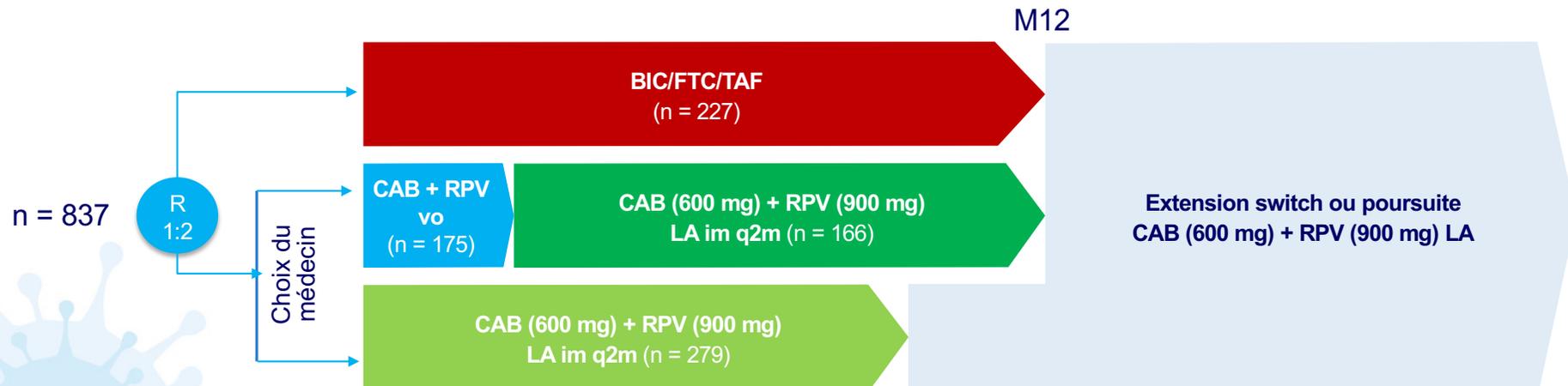
Switch



... de CROI 2023

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

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



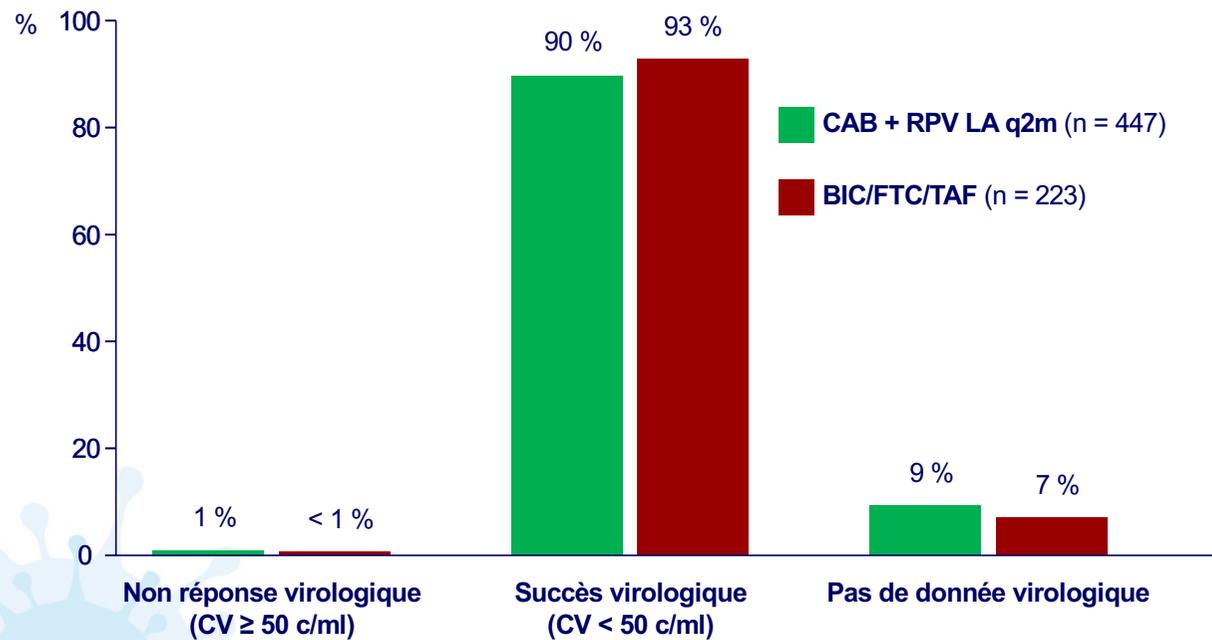
- **Caractéristiques des participants** : âge médian = 37 ans, femmes = 17 %, IMC médian = 26 kg/m²



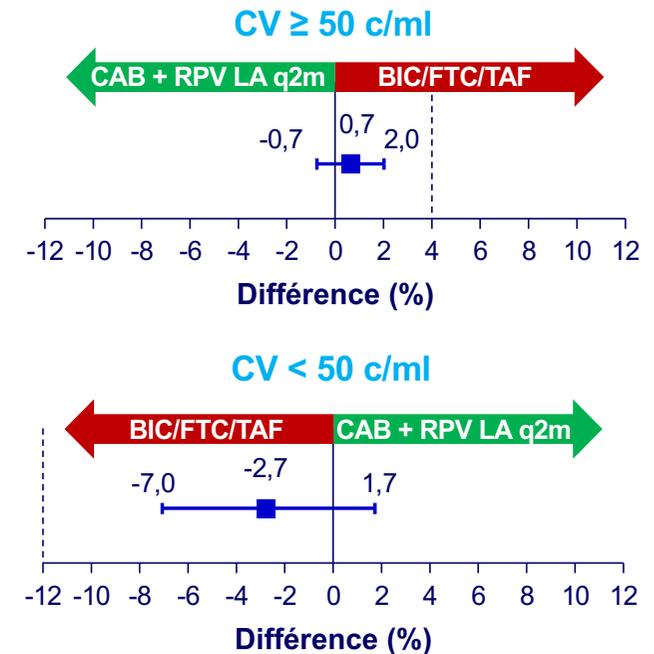
... de CROI 2023

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

Résultats virologiques à M12 (population ITTm-E)



Différence ajustée





... de CROI 2023

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	
H, Italie	21,5	B	Aucune	Aucune	M6	1 327 / 1 409	M230L	Q148R	3 / 3
H, Espagne	22,9	CRF01_AE	Aucune	G140G/R	M11	6 348 / 419	K101E	G118R	2 / 4
H, 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)

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

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

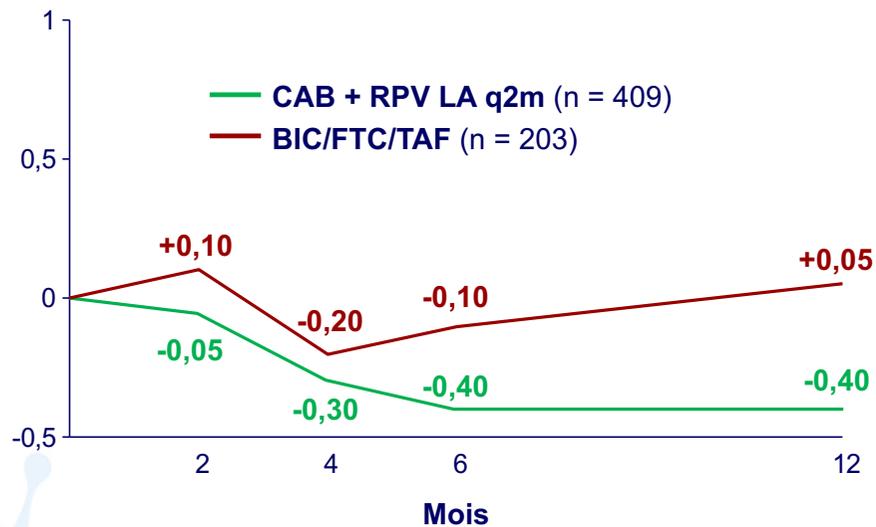
- Par ailleurs, 10 arrêts (2 %) pour réaction au site d'injection dans le bras CAB + RPV
- Amélioration significative du score de satisfaction du traitement dans le bras CAB + RPV par rapport au bras BIC/FTC/TAF



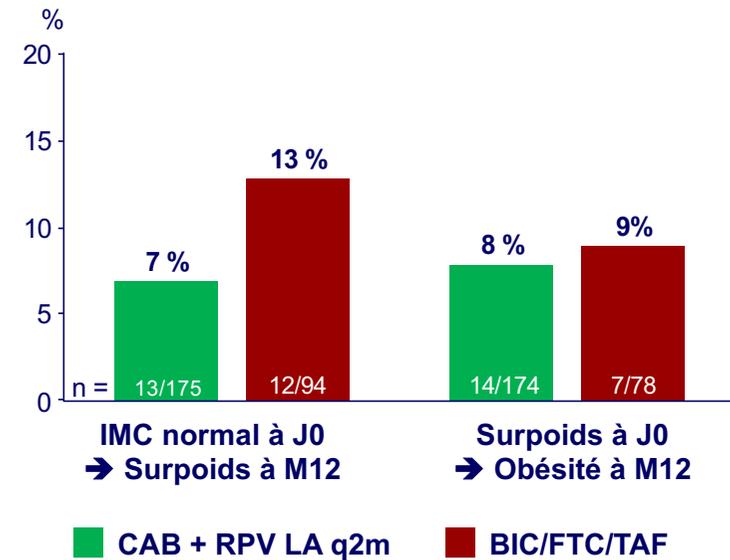
... de CROI 2023

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

Evolution du poids (kg)



% de participants avec aggravation de l'IMC





Prévention du VIH (PrEP) et des IST



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

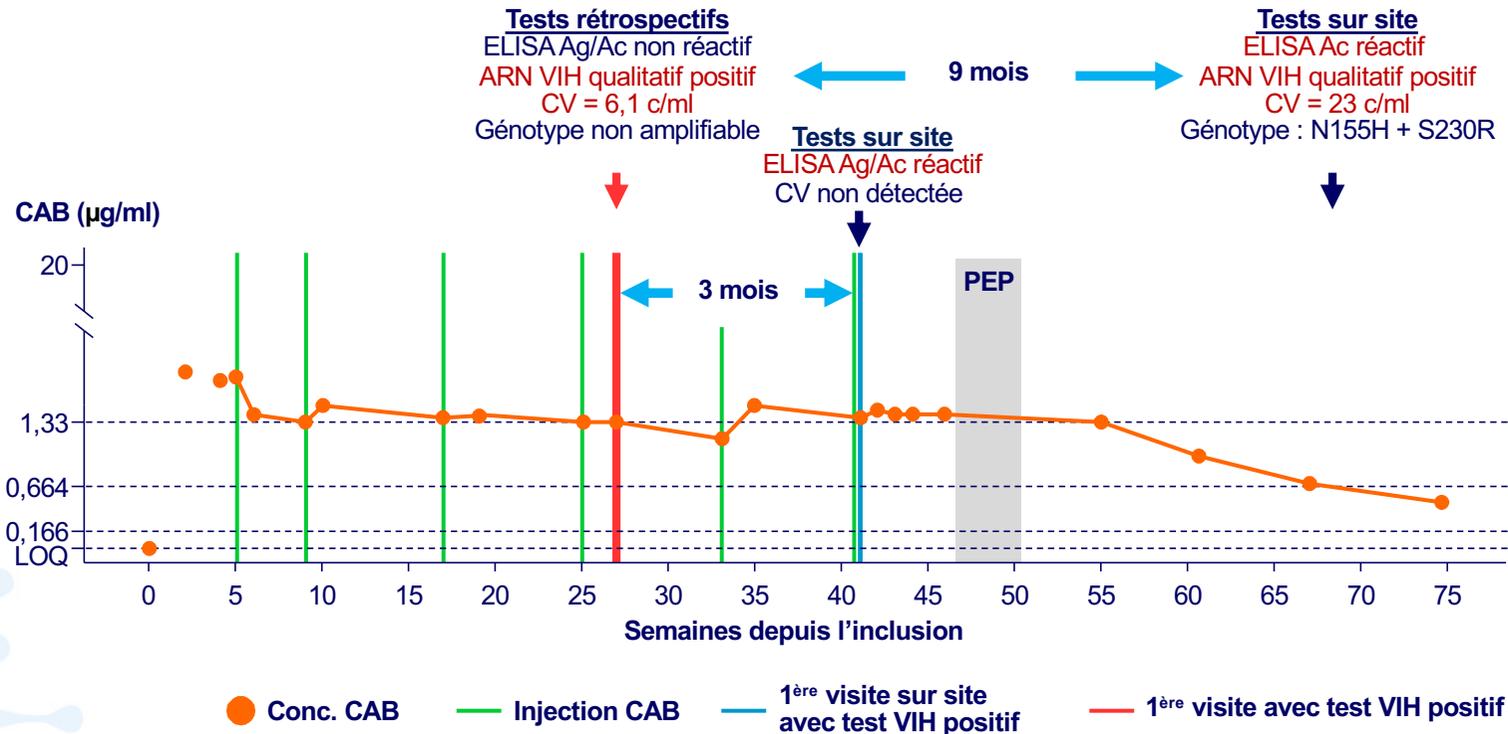
- HPTN 083 (HSH et population transgenre, n = 2 282 bras CAB) : 6 primo-infections malgré un bon respect du schéma des injections de CAB
- Définition d'un « syndrome » caractérisant les infections VIH incidentes au cours d'une PrEP long-acting : Syndrome Long-acting Early Viral Inhibition (LEVI)
- Détection 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



... de CROI 2023

Essai HPTN 083 : caractéristiques des infections incidentes sous PrEP avec CAB (2)

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



Essai HPTN 083 : caractéristiques des infections incidentes sous PrEP avec CAB (4)

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 symptômes rapportés
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)



Essai HPTN 083 : caractéristiques des infections incidentes sous PrEP avec CAB (5)

- **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

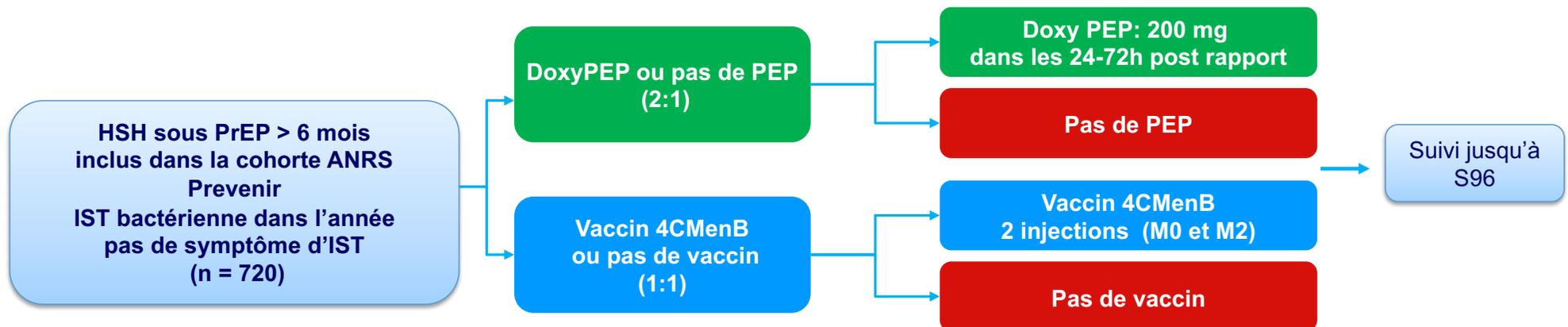




... de CROI 2023

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

- **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**
- Résultats de l'essai américain DOXYPEP communiqués en juillet 2022 : 65 % de réduction de l'incidence des IST (CT et syphilis ~ 80 % ; GC ~ 55 %)
- Le 2 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)





... de CROI 2023

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

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)
N 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
N rapports sans préservatif (dernier mois)	5 (3 - 10)	5 (2 - 10)	5 (2 - 10)	5 (3 - 10)
N 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

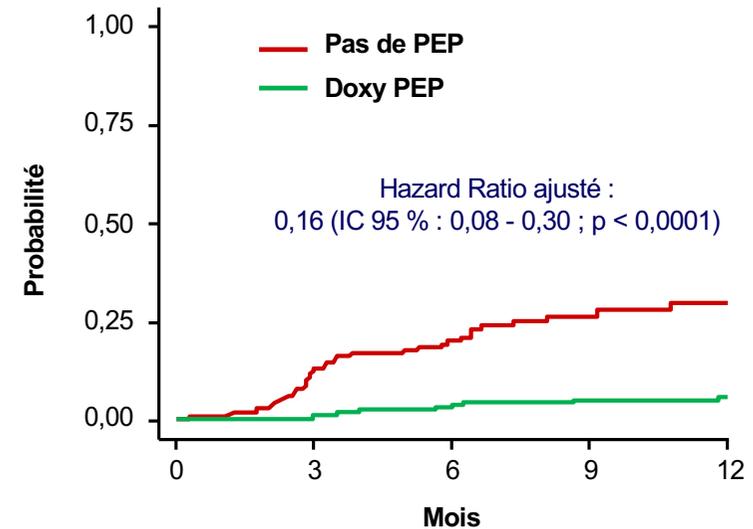


... de CROI 2023

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

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)



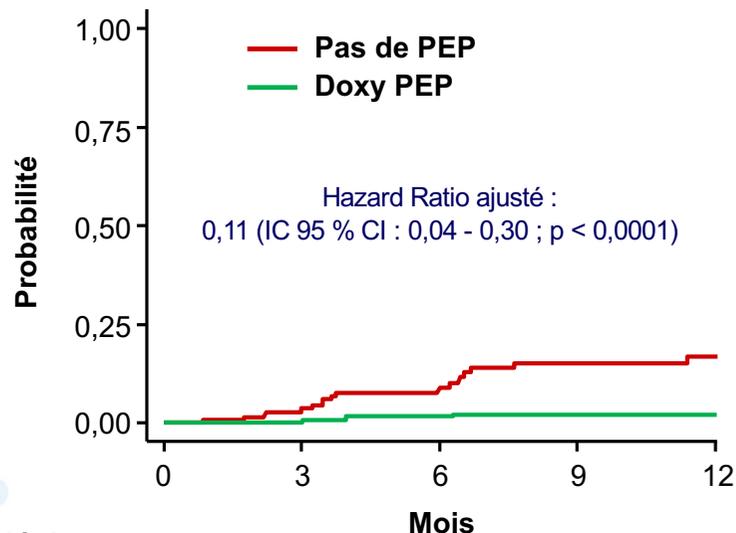
	N à risque				
	0	3	6	9	12
Pas de PEP	170	137	99	47	22
Doxy PEP	332	271	220	144	83



... de CROI 2023

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

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



N à risque

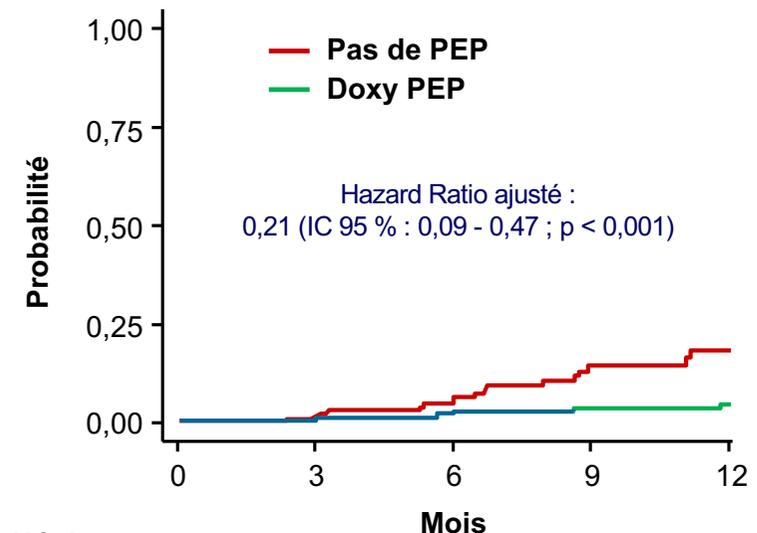
	0	3	6	9	12
Pas de PEP	170	139	105	58	30
Doxy PEP	332	274	223	147	86

26 participants infectés

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

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

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



N à risque

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

26 participants infectés

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

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

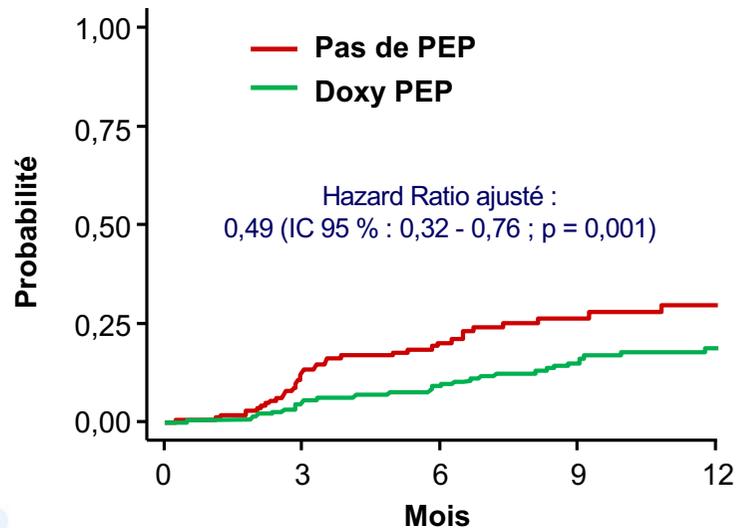
Molina J-M, CROI 2023, Abs. 119



... de CROI 2023

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

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



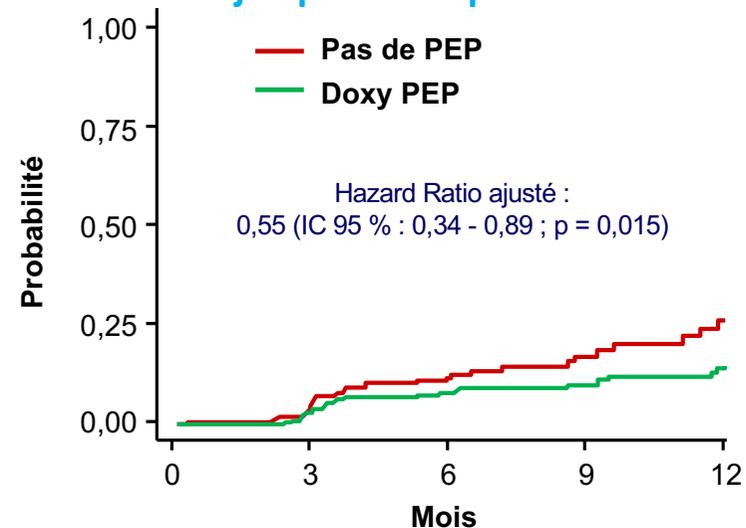
N à risque	0	3	6	9	12
Pas de PEP	170	125	90	47	20
Doxy PEP	332	259	201	128	66

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)



... de CROI 2023

Essai ANRS 174 Doxyvac : prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP (8)

Résistance de GC et CT à la tétracycline

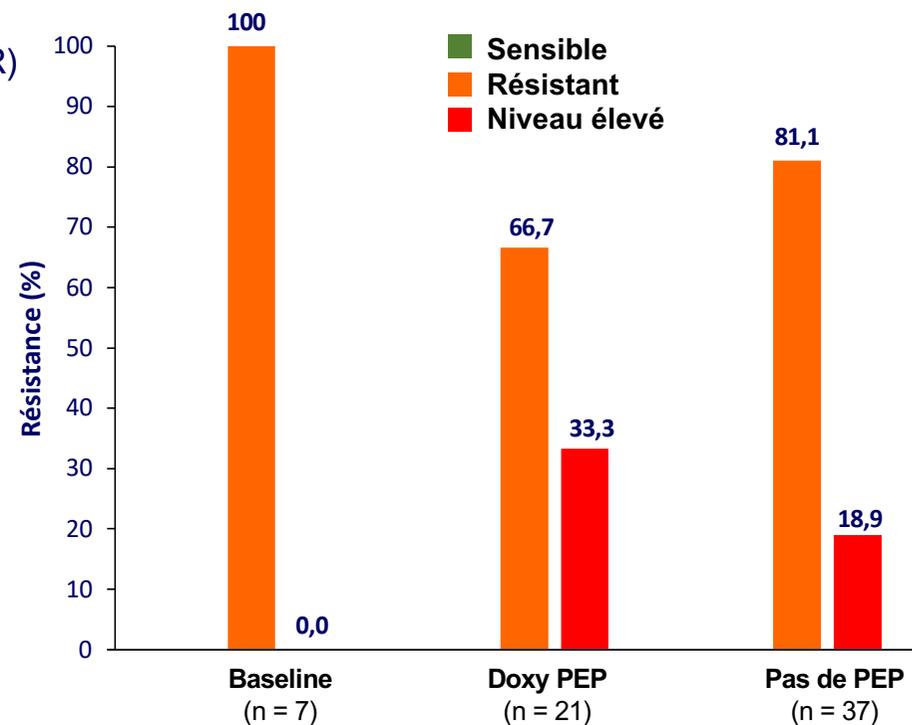
• GC

- 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



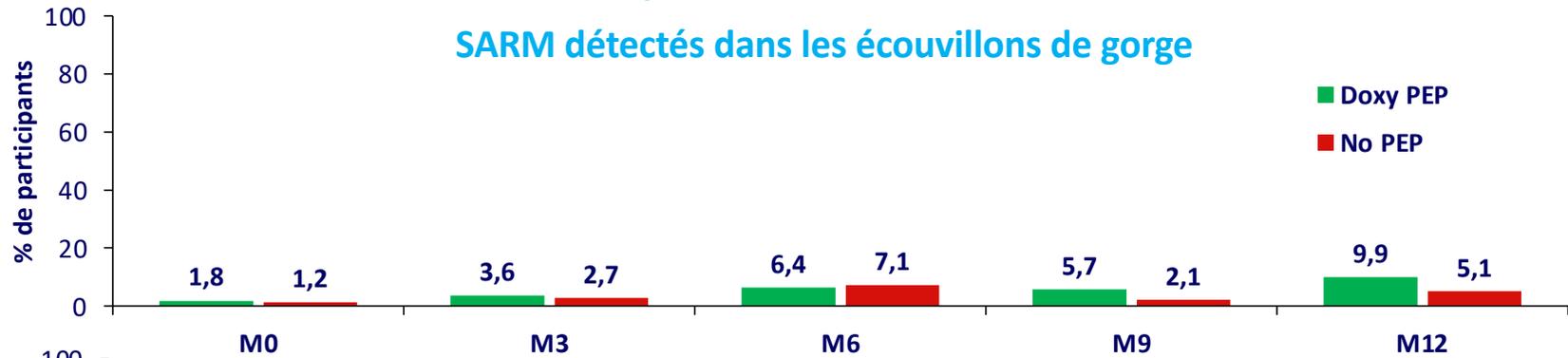


... de CROI 2023

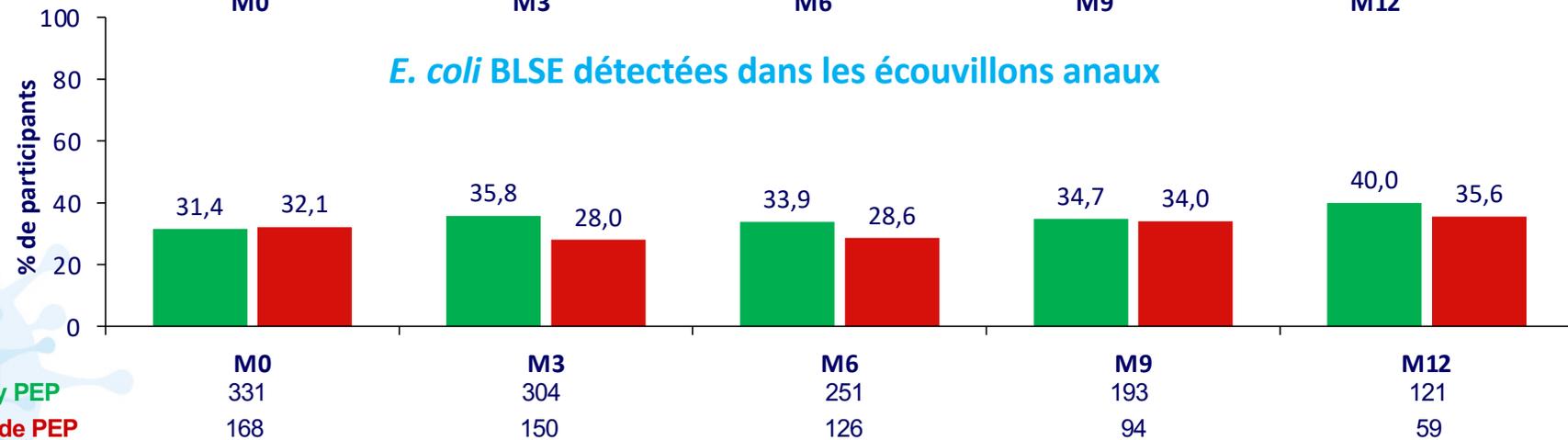
Essai ANRS 174 Doxyvac : prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP (9)

Analyse du microbiome

SARM détectés dans les écouvillons de gorge



E. coli BLSE détectées dans les écouvillons anaux



Molina J-M, CROI 2023, Abs. 119

L'espoir d'un vaccin

Etude américaine publiée en août 2023 prouve une bonne efficacité des vaccins anti méningococciques B comportant les vésicules de la membrane externe du méningocoque B, tels que le BEXSERO®.

En 2015 l'université de l'Oregon et celle de l'état de l'Oregon en 2016: vaccination de masse avec deux vaccins anti méningococciques B.

L'un comportant les vésicules de la membrane externe du méningocoque B et l'autre non (MenB-FHbp)
Le MenB-4C (BEXSERO®). semble plus efficace que le MenB-FHbp, avec 2 fois moins de cas quelque soit l'âge

Ces résultats montrent bien que les vaccins à base des vésicules de la membrane externe du méningocoque B peuvent offrir une protection contre la gonorrhée.

15760 Personnes
vaccinées, 19.3 ans
par le MenB-4C

Efficacité de 47 %
chez les 18-29
ans.

Efficacité de 59 %
chez les 18 à 19 ans

Le vaccin MenB-4C semble avoir une meilleure efficacité chez les personnes de moins de 30 ans.

Robison SG, Lemman RF. Association of Group B Meningococcal Vaccine Receipt With Reduced Gonorrhoea Incidence Among University Students. *JAMA Netw Open.* 2023;6(8):e2331742. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.31742





Prévention cardio-vasculaire

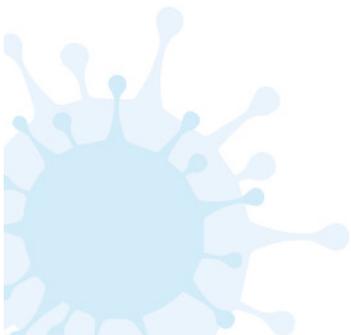


... de IAS 2023

REPRIEVE : pitavastatine chez les patients VIH+ (1)

64

- **Contexte** : les statines réduisent le taux de LDL-cholestérol et ont d'autres effets bénéfiques sur le plan cardiovasculaire :
 - Anti-inflammatoire
 - Anti-thrombotique
 - Immunomodulateur
 - Réduction du stress oxydatif
 - Amélioration de la fonction endothéliale et du tonus vasculaire
 - Stabilisation de plaque
- La pitavastatine est une statine ayant une activité d'intensité modérée et des propriétés anti-inflammatoires





... de IAS 2023

65

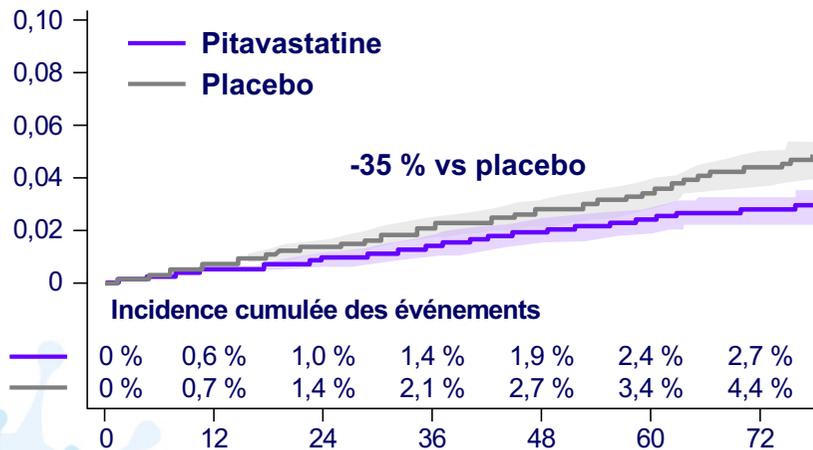
REPRIEVE : pitavastatine chez les patients VIH+ (2)

- **Critères d'inclusion**
 - Infection VIH, sous traitement ARV stable, CD4 > 100/mm³, âge 40 à 75 ans, pas de maladie cardiovasculaire athérosclérotique
 - Score de risque de maladie cardiovasculaire athérosclérotique (MCVA) faible ou modéré :
 - < 7,5 % et LDL-cholestérol < 190 mg/dl
 - 7,5 à 10 % et LDL-cholestérol < 160 mg/dl
 - > 10 % et ≤ 15 % et LDL-cholestérol < 130 mg/dl
- 7 769 patients randomisés 1:1 entre pitavastatine 4 mg x 1/jour vs placebo
- **Critère de jugement principal clinique** : événement cardiovasculaire majeur
 - Décès de cause cardiovasculaire
 - Infarctus du myocarde
 - Angor instable
 - Accident ischémique cérébral transitoire ou AVC
 - Revascularisation artérielle
 - Artérite périphérique
- **Caractéristiques à l'inclusion** : âge médian : 50 ans ; 69 % d'hommes ; score de risque médian : 4,5 ; LDL-cholestérol médian : 108 mg/dl

REPRIEVE : pitavastatine chez les patients VIH+ (3)

- Après une durée médiane de suivi de 5,1 ans, le comité Indépendant a recommandé l'arrêt prématuré de l'essai en raison d'une efficacité démontrée

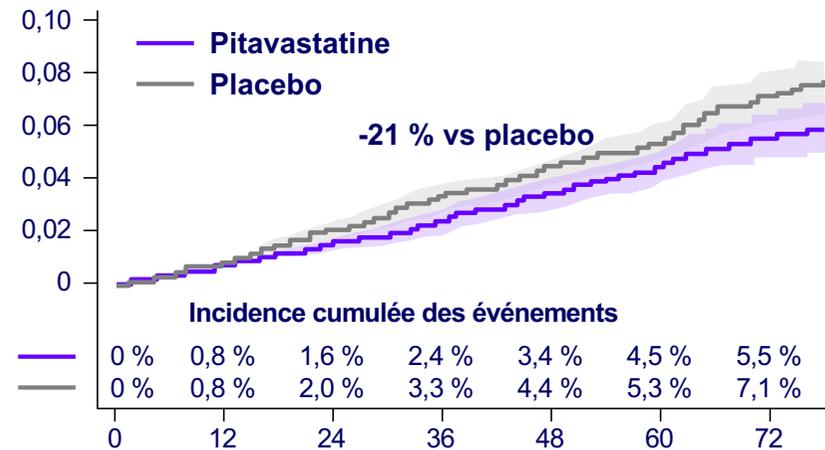
Délai de survenue du 1^{er} événement CV majeur



N à risque

Pitavastatine	3 888	3 647	3 475	3 364	2 997	1 947	1 052
Placebo	3 881	3 693	3 506	3 356	2 997	2 182	959

Délai de survenue du 1^{er} événement CV majeur ou décès



N à risque

Pitavastatine	3 888	3 647	3 475	3 364	2 998	1 948	1 027
Placebo	3 881	3 693	3 506	3 356	2 997	1 975	919



... de IAS 2023

REPRIEVE : pitavastatine chez les patients VIH+ (4)

Modèles de Cox proportionnels stratifiés sur le sexe et les CD4 au screening

	n	Pitavastatine Incidence/1000 PA (# événements)	n	Placebo Incidence/1000 PA (#événements)	Hazard Ratio (IC 95 %)	p
1^{er} événement CV majeur						
Modèle de Cox proportionnel stratifié (A)	3 888	4,8 (89)	3 881	7,3 (136)	0,65 (0,48-0,90)	0,002
Ajustement sur score MCVA (B)	3 888	4,8 (89)	3 881	7,3 (136)	0,66 (0,48-0,90)	0,002
Ajustement sur de multiples autres facteurs (C)	3 885	4,8 (89)	3 874	7,3 (136)	0,66 (0,48-0,91)	0,003
1^{er} événement CV majeur ou Décès						
Modèle de Cox proportionnel stratifié (A)	3 888	9,2 (170)	3 881	11,6 (216)	0,79 (0,65-0,96)	-
Ajustement sur score MCVA (B)	3 888	9,2 (170)	3 881	11,6 (216)	0,79 (0,64-0,96)	-
Ajustement sur de multiples autres facteurs (C)	3 888	9,2 (170)	3 874	11,7 (216)	0,80 (0,65-0,98)	-

0,5 0,7 1 2

Hazard ratio
(IC 95 %)

A : groupe de traitement (pitavastatine ou placebo) comme seule covariable

B : ajustement sur le score de risque MCVA

C : ajustement sur score de risque MCVA, âge, race, tabac, hypertension, LDL-c au screening, nadir de CD4, durée totale du traitement ARV et région

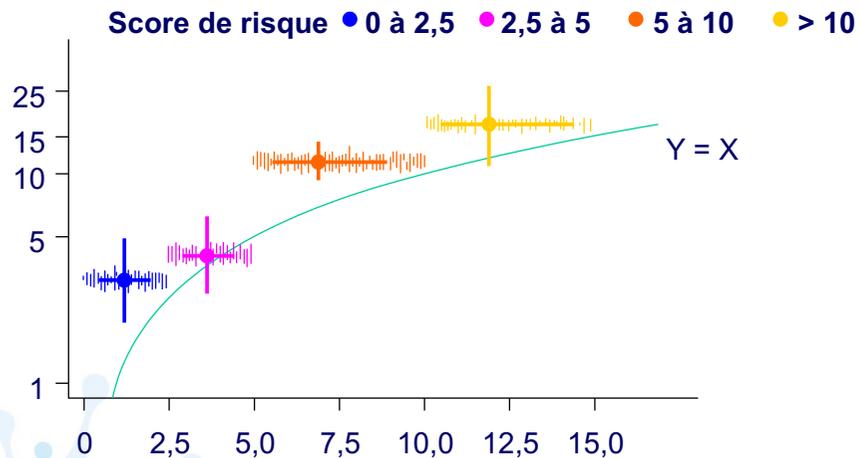


... de IAS 2023

REPRIEVE : pitavastatine chez les patients VIH+ (5)

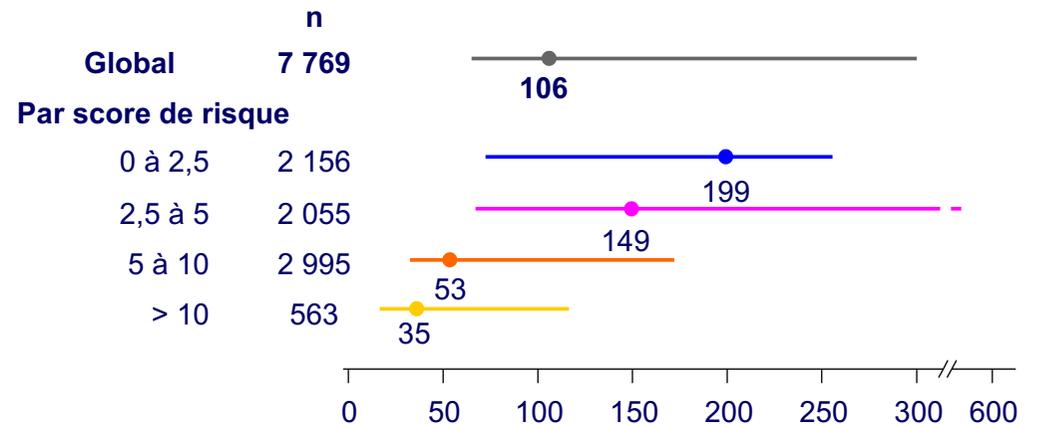
68

Incidence estimée des événements cardiovasculaires majeurs/1 000 p-a (IC 95 %) dans le groupe placebo



Score de risque MCVA à l'inclusion (%), médiane (P10-P90)

Nombre (IC 95 %) devant être traités pendant 5 ans pour prévenir 1 événement cardiovasculaire majeur



Estimation par modèles de Cox proportionnels (calcul basé sur une réduction globale de 35 % des événements CV majeurs avec la pitavastatine)

Grinspoon S, IAS 2023, SY0601 et NEJM July 23, 2023



... de IAS 2023

REPRIEVE : pitavastatine chez les patients VIH+ (6)

69

- **Réduction du LDL-cholestérol**
 - 30 % dans le groupe pitavastatine versus pas de modification du taux de LDL-cholestérol dans le groupe placebo
 - Effet durable dans le temps
 - Impact clinique (35 % de réduction des événements cardiovasculaires majeurs) plus élevé que anticipé (17 %) sur la seule réduction du LDL-cholestérol : autres mécanismes potentiels du bénéfice (anti-inflammatoire ?)
- **Evénements indésirables**
 - Evénements indésirables graves de même fréquence dans les 2 groupes
 - Symptômes d'ordre musculaire plus élevés dans le groupe pitavastatine, mais le plus souvent modérés (arrêt de pitavastatine : environ 1 %)
 - Incidence de survenue de diabète 5,3 % dans le groupe pitavastatine vs 4,0 % dans le groupe placebo
 - Pas d'effet sur la survenue de grade 3 d'élévation des ALAT ou de rhabdomyolyse
- **Conclusion** : le traitement par pitavastatine 4 mg x 1/jour prévient les événements cardiovasculaires majeurs chez les patients VIH+ avec risque CV faible ou modéré et LDL-cholestérol dans les valeurs normales