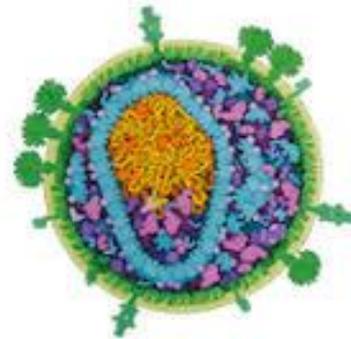
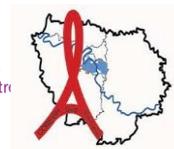


ACTUALITÉS SCIENTIFIQUES ET MÉDICALES SUR LE VIH/SIDA ET LES HÉPATITES



CROI
Conference on Retroviruses
and Opportunistic Infections

11 avril 2019



NOUVEAUTES VIROLOGIQUES : DIAGNOSTIC, RESISTANCE et CURE

Constance DELAUGERRE

COREVIH IDF EST



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

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



Schéma du programme

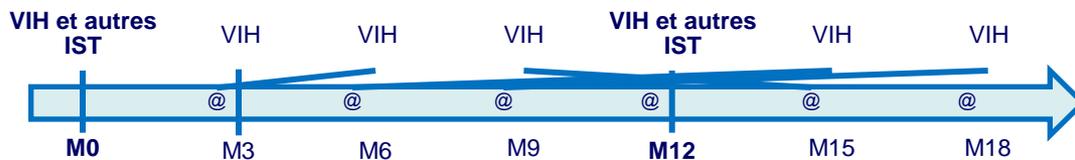


Diagramme des participants

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

Caractéristiques des participants qui ont renvoyé leurs échantillons

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

Résultats : sérologies

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

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

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

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

Résultats : IST bactériennes

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

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

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

En cas de résultats négatifs



e-mail

56,2 %



SMS

33,4 %



Courrier postal

10,4 %

En cas de résultats positifs



Téléphone

53,8 %



SMS demandant de
contacter le centre

39,5 %



Médecin

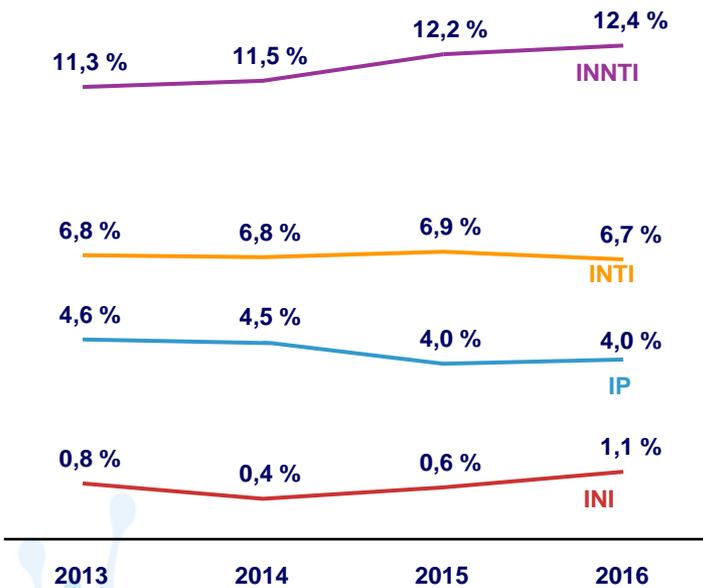
6,7 %

• Conclusions

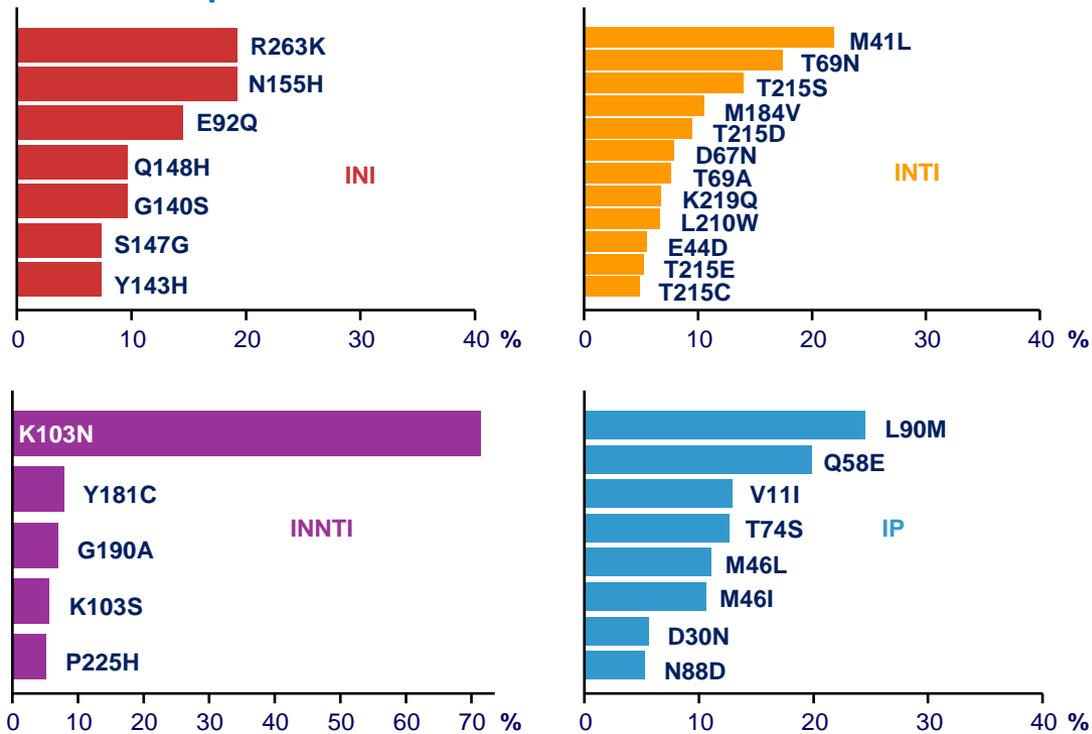
- La stratégie d'auto-prélèvement à domicile pour la recherche d'IST est attractive, acceptable et faisable pour la population ciblée
- MemoDepistages a permis de découvrir de nombreuses IST :
 - 7 infections VIH (0,7 %)
 - Nombre élevé d'IST bactériennes au niveau anal et oral qui n'auraient pas été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

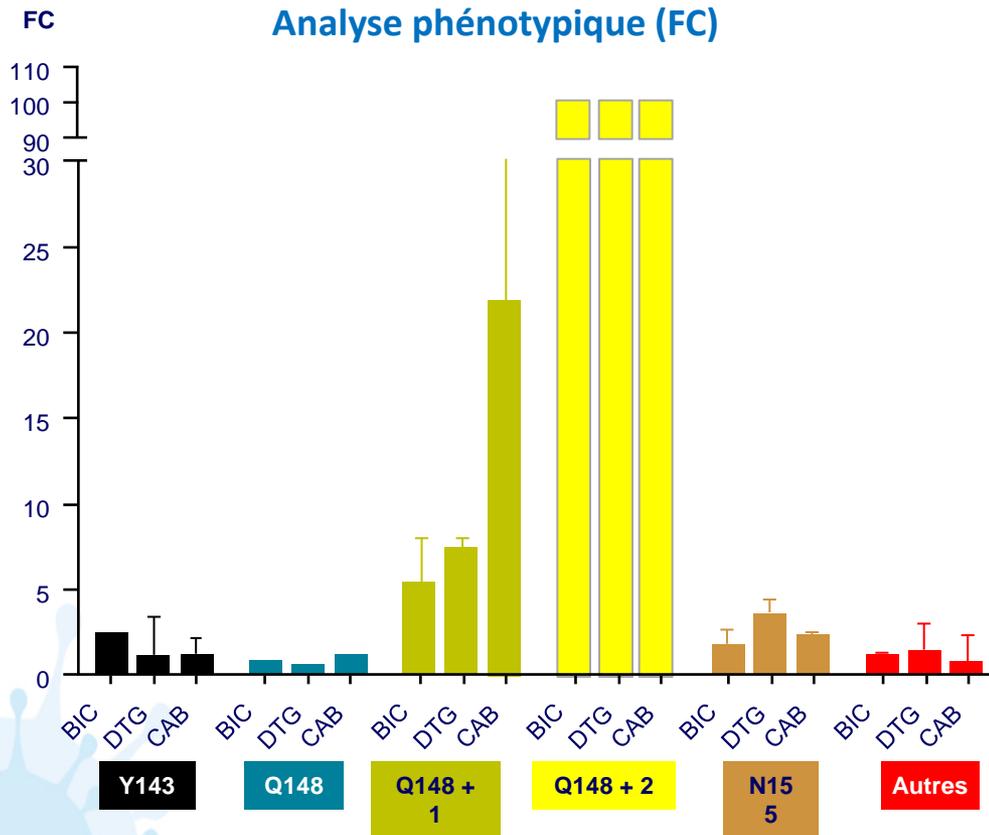
Prévalence de la résistance transmise aux Etats-Unis sur la période 2013 - 2016 (2)

Prévalence de la résistance transmise par classe d'ARV



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





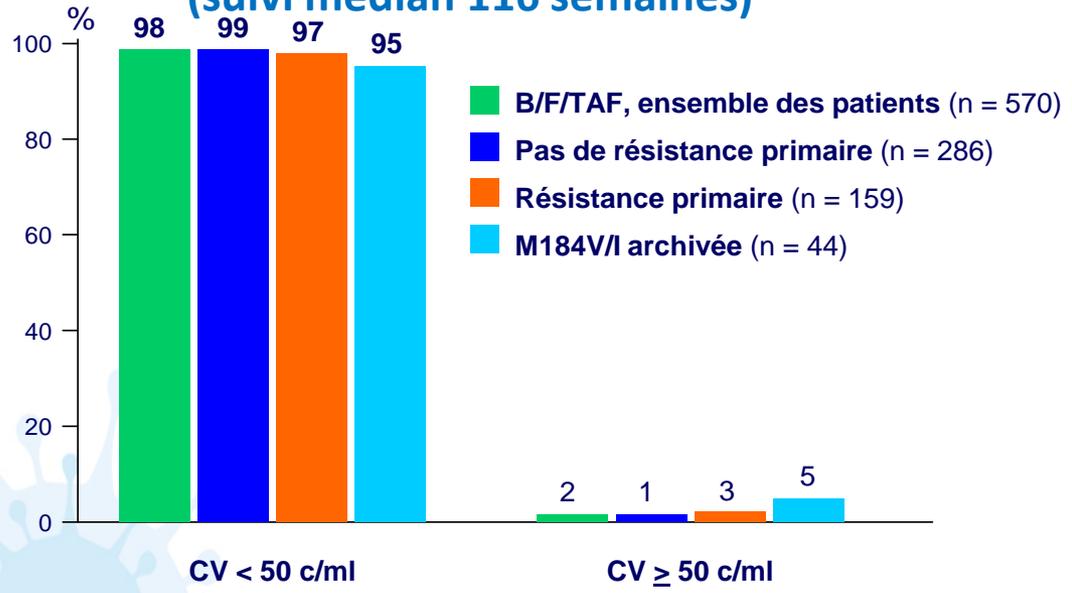
- Patients et méthode**

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

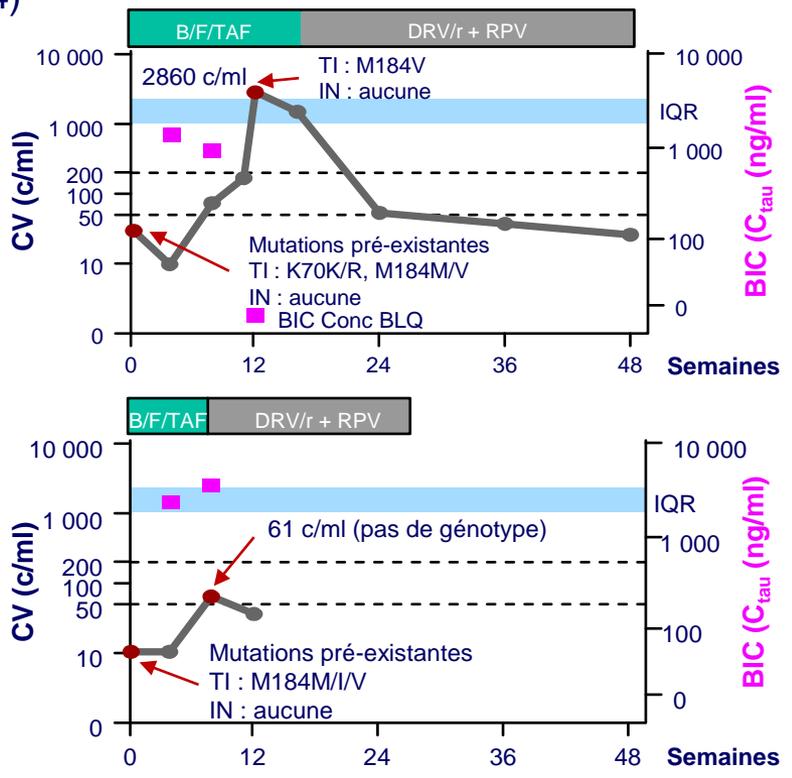
- Conclusion :** profil phénotypique similaire entre les INI de 2^{ème} génération à l'exception du CAB plus impacté par le profil Q148 + 1 mutation que BIC ou DTG (FC 20 - 30 vs FC 5 - 7)

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

Dernière CV disponible après switch (suivi médian 116 semaines)



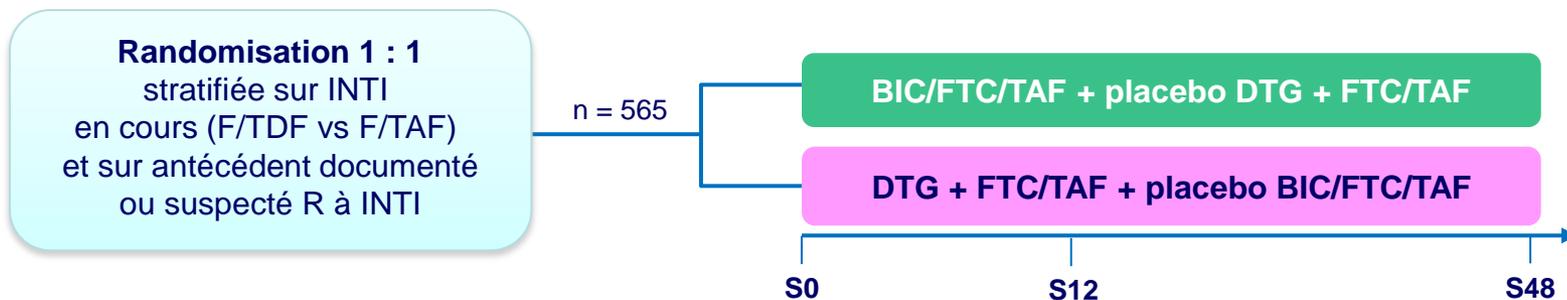
2 EV chez patients avec M184V archivée



Andreatta K, CROI 2019, Abs. 552

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

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



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

Caractéristiques des patients

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

CV < 50 c/ml à S12

(données aveuglées - Comité Indépendant)

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

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

** CV : 59 c/ml avec resuppression ultérieure

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

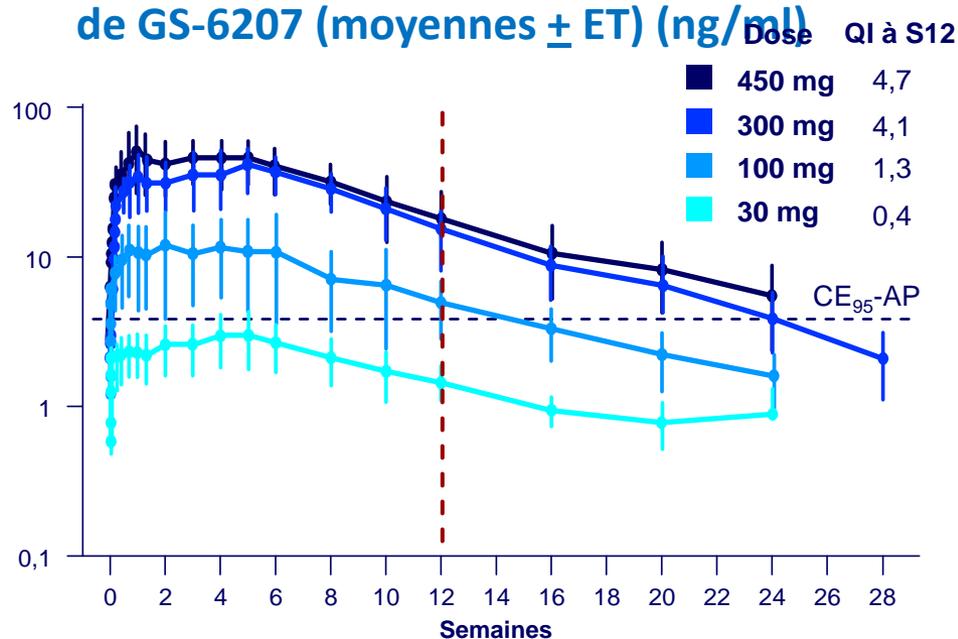
- **L'étude se poursuit avec analyse à S48 du critère principal (non-infériorité de B/F/TAF)**

Activité antivirale sur les VIH-1 résistants aux autres ARV

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

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

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



Avec doses de GS-6207 \geq 100 mg : concentrations plasmatiques à S12 $>$ CE₉₅-AP = 3,87 ng/ml

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

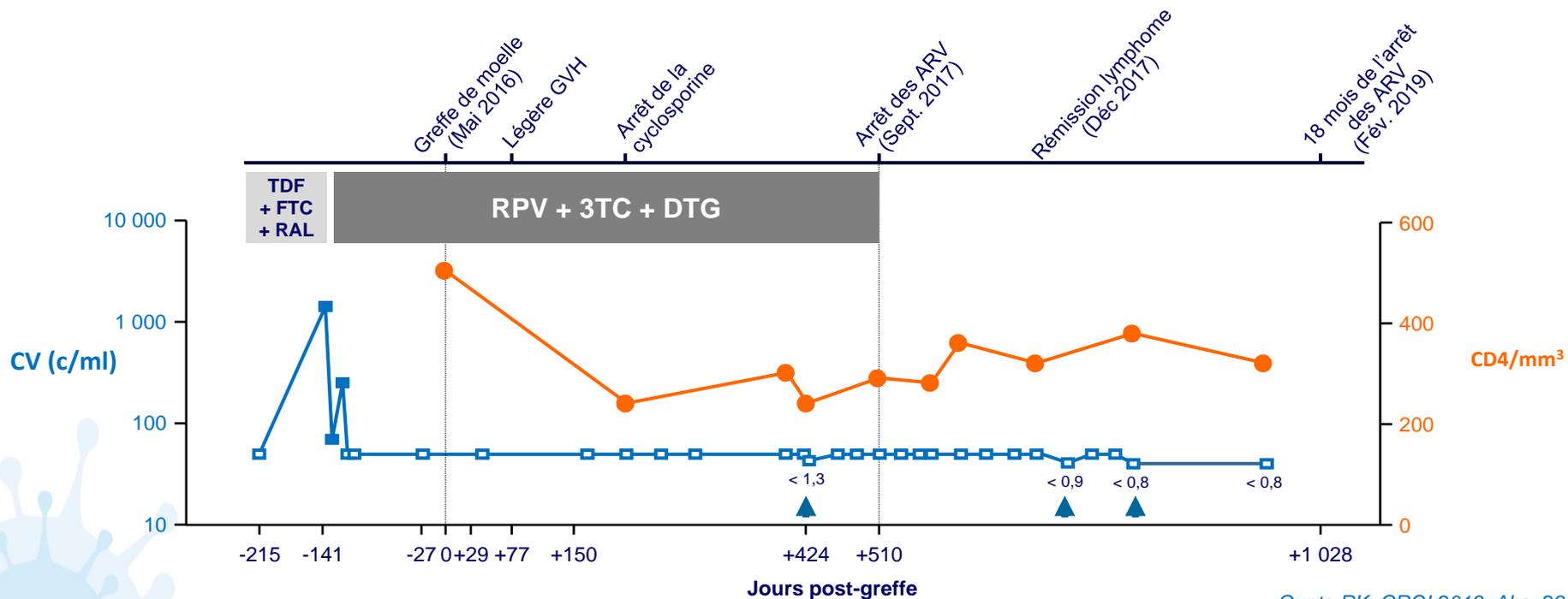
	30 mg (n = 8)	100 mg (n = 8)	300 mg (n = 8)	450 mg (n = 8)
ASC _{inf} (h.ng/ml)	7 740 (8,3)	27 600 (41,7)	86 300 (18,5)	111 000 (25,7)
C _{max} (ng/ml)	3,2 (39,8)	14,7 (58,4)	47,9 (27,7)	58,4 (22,9)
T _{1/2} (jours)	35,5 (31,5 - 40,2)	30,2 (23,6 - 48,2)	43,1 (26,5 - 46,5)	39,9 (32,8 - 46,8)

• Conclusions

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

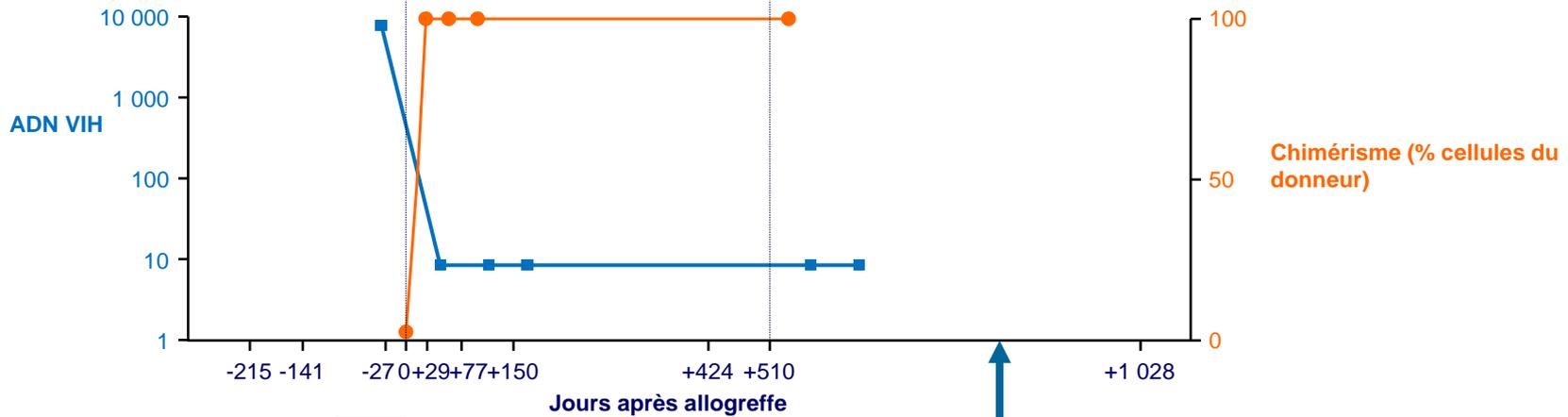
2^{ème} cas de rémission prolongée du VIH après une greffe de moelle d'un donneur homozygote CCR5 delta 32 (1)

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



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

ADN VIH (c/10⁶ PBMC)



Chimiothérapie
LACE
αCD52
MTX
Cyclosporine A

UIPM < 0,286

UIPM < 0,309

UIPM < 0,063

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

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

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

Patient de Londres

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

→ Rémission prolongée
avec durée de suivi de 18 mois

Patient de Berlin (Timothy Brown)

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

→ Rémission prolongée
avec durée de suivi de 10 ans

• Conclusions

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