

JNI 18^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

du mercredi 21 au vendredi 23 juin 2017
Palais du Grand Large, Saint-Malo



Saint-Malo
et la région Bretagne



Best of en infectiologie

VIH

Pr Pierre DELOBEL
CHU de Toulouse



**Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation
(loi du 04/03/2002) :**

Intervenant : DELOBEL Pierre

Titre : Best of Infectiologie VIH

 L'orateur ne
souhaite pas
répondre

- | | | | |
|--|---|---|---|
|  | Consultant ou membre d'un conseil scientifique | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
|  | Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
|  | Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
<i>BMS, Gilead, MSD, Janssen</i> | <input checked="" type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON |
|  | Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique
<i>Etudes GEMINI-1 et ATLAS (ViiV)</i> | <input checked="" type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON |

RESERVOIRS DU VIH

Sustained virologic control in SIV⁺ macaques after antiretroviral and $\alpha_4\beta_7$ antibody therapy

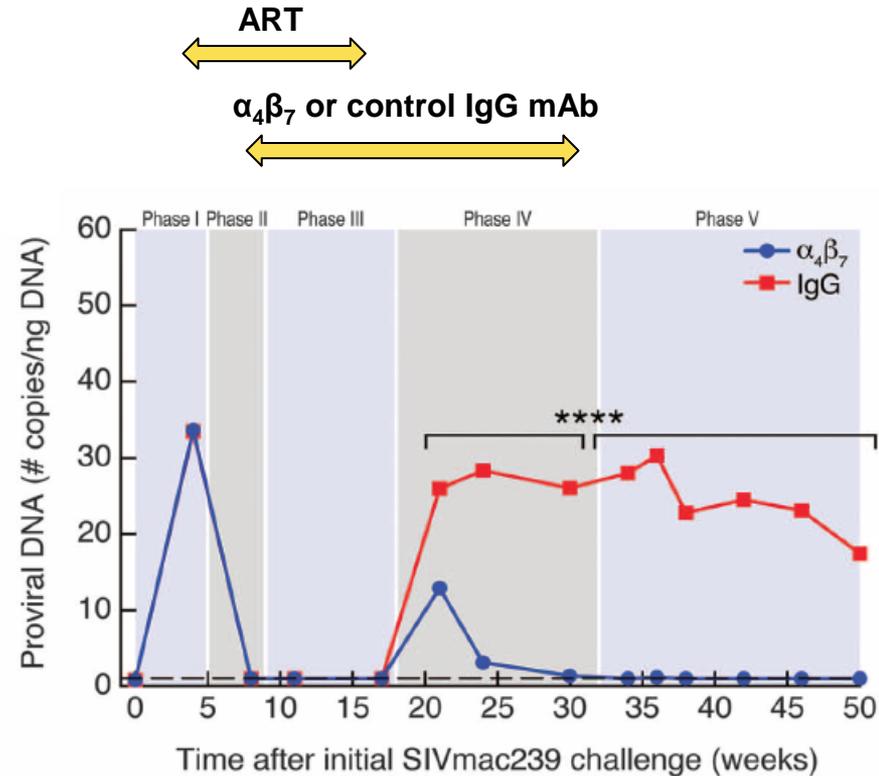
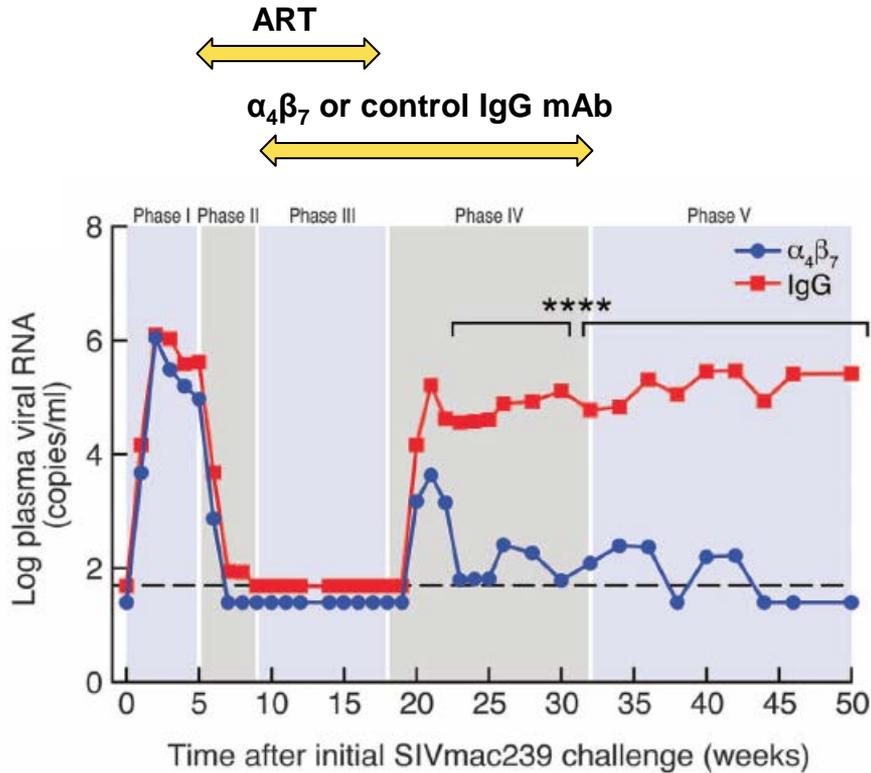


14 OCTOBER 2016 • VOL 354 ISSUE 6309

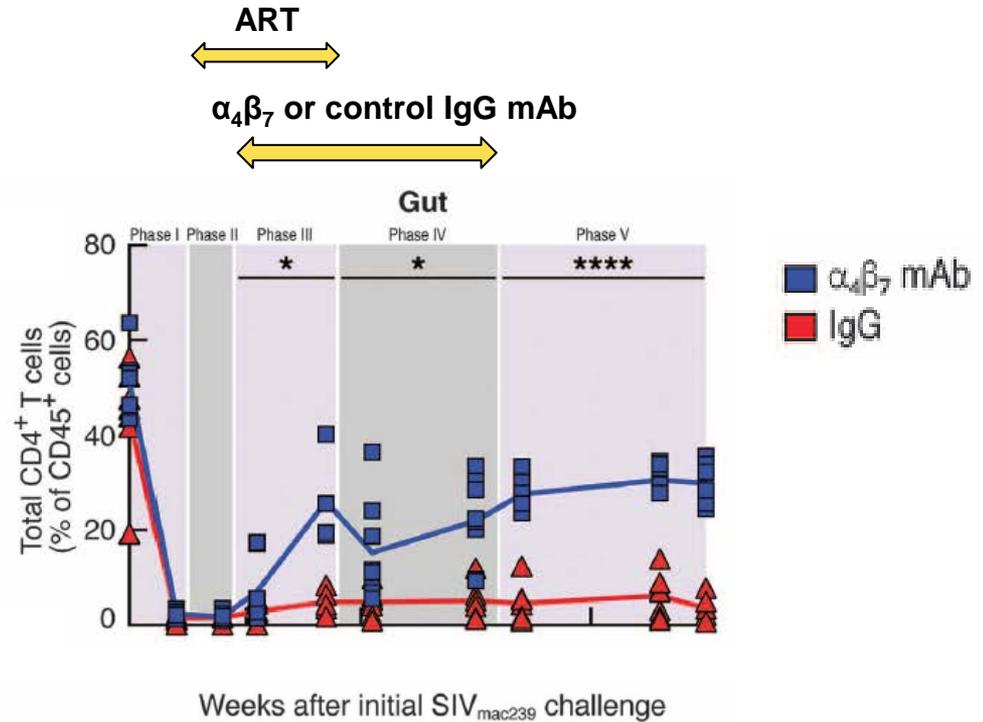
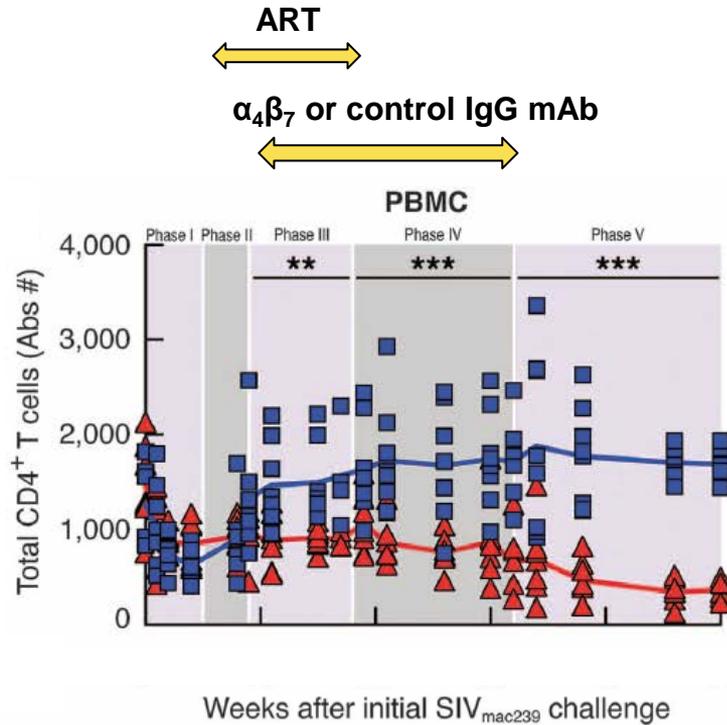
- $\alpha_4\beta_7$: intégrine impliquée dans le homing intestinal des lymphocytes
- mAb anti- $\alpha_4\beta_7$: Vedolizumab, développé dans le traitement des MICI
- Intestin: réservoir important du VIH

=> Effet d'un traitement par anti- $\alpha_4\beta_7$ dans le modèle macaque infecté par SIV?

RESERVOIRS DU VIH



RESERVOIRS DU VIH



RESERVOIRS DU VIH

- **Effet d'un traitement par mAb anti- $\alpha 4\beta 7$ dans le modèle SIVmac:**
 - **absence ou très faible rebond viral, réduction de l'ADN proviral,**
 - **restauration des T CD4⁺ dans le sang et l'intestin**

alors que le mAb anti- $\alpha 4\beta 7$ bloque le recrutement intestinal des T CD4⁺ $\alpha 4\beta 7$ ⁺

⇒ **Mécanisme d'action ??**

Effet anti-viral direct ?

Les virions VIH peuvent exprimer $\alpha 4\beta 7$, intégré dans la membrane virale lors du bourgeonnement des virions à partir de la membrane cellulaire des T CD4⁺ intestinaux

⇒ **Reproductibilité chez l'homme?**

Essai pilote en cours : n=40 PVVIH sous ARV (NCT02788175)

RESERVOIRS DU VIH

CD32a is a marker of a CD4 T-cell HIV reservoir harbouring replication-competent proviruses

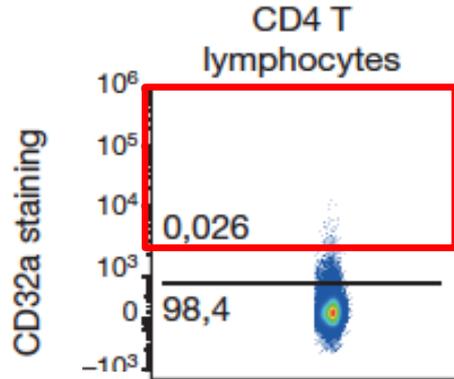
Benjamin Descours^{1*}, Gaël Petitjean^{1*}, José-Luis López-Zaragoza^{2,3,4}, Timothée Bruel^{2,5}, Raoul Raffel¹, Christina Psomas⁶, Jacques Reynes⁶, Christine Lacabartz^{2,3,4}, Yves Levy^{2,3,4}, Olivier Schwartz^{2,5}, Jean Daniel Lelievre^{2,3,4} & Moncef Benkirane¹

Nature. 2017 Mar 23;543(7646):564-567

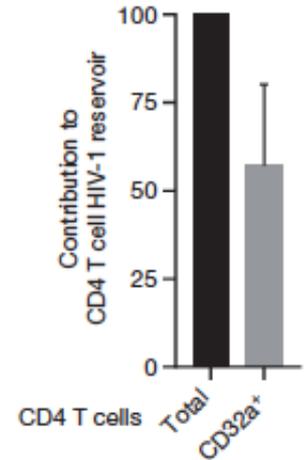
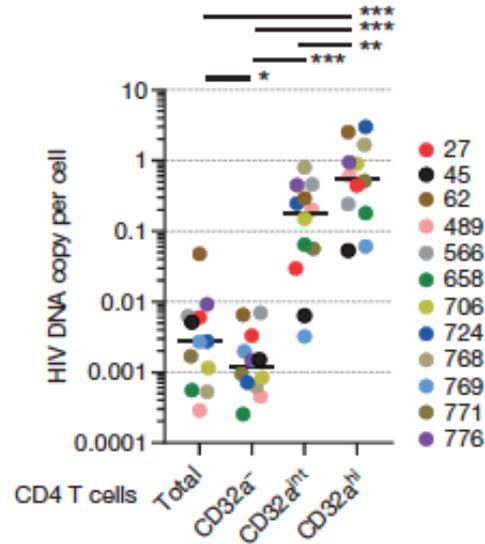
- **Identification de CD32a comme marqueur surexprimé par les T CD4⁺ infectés quiescents *ex vivo* lors d'un screening du transcriptome**
- **CD32a Fcγ RII: récepteur de faible affinité au Fc des IgG**
 - ⇒ présent sur les cellules myéloïdes (dendritiques, macrophages, polynucléaires...)
 - ⇒ normalement absent sur les lymphocytes T

RESERVOIRS DU VIH

- Une très faible fraction des T CD4⁺ est CD32a^{high} chez les PVVIH sous ARV:
≈ **0,01%** des T CD4⁺ du sang



- Mais une fraction très enrichie en ADN VIH-1:
× **1000** soit **0.5-1 copie ADN VIH/cellule**
≈ **50%** du réservoir VIH des T CD4⁺



RESERVOIRS DU VIH

- **Population T CD4⁺ CD32a⁺ : une fraction importante du réservoir VIH inducible**

Perspectives:

- ⇒ **Données dans le sang:**

Quid dans les tissus lymphoïdes, les muqueuses (intestin)...?

- ⇒ **Cible thérapeutique pour détruire les cellules réservoirs du VIH?**

Traitement par mAb anti-CD32a?

Mais CD32a est très exprimé sur les cellules myéloïdes...

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL: NRTIs

=> **Effet résiduel des NRTIs malgré la présence de mutations de résistance?**

- Toxicité des NRTIs
- Résistance fréquente
- Coût

⇒ **Stratégies d'épargne de NRTIs:** combinaisons INNTI / IP / INI

Activité résiduelle des NRTIs en présence de mutations ?

Lamivudine et M184V

=> action anti-virale résiduelle? fitness diminué des virus mutants?

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL: NRTIs

Boosted protease inhibitor monotherapy versus boosted protease inhibitor plus lamivudine dual therapy as second-line maintenance treatment for HIV-1-infected patients in sub-Saharan Africa (ANRS12 286/MOBIDIP): a multicentre, randomised, parallel, open-label, superiority trial

*Laura Ciaffi, Sinata Koulla-Shiro, Adrien Bruno Sawadogo, Cheik Tidiane Ndour, Sabrina Eymard-Duvernay, Pretty Rosereine Mbouyap, Liliane Ayangma, Jacques Zoungrana, Ndeye Fatou Ngom Gueye, Mohamadou Diallo, Suzanne Izard, Guillaume Bado, Coumba Toure Kane, Avelin Fobang Aghokeng, Martine Peeters, Pierre Marie Girard, Vincent Le Moing, Jacques Reynes, Eric Delaporte for the MOBIDIP study group**

Patients en succès de seconde ligne d'ARV par 2 NRTIs + IP/r après échec de 2 NRTIs + NNRTI
⇒ **Traitement de maintenance: mono-IP vs bithérapie IP + 3TC**

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL: NRTIs

	Monotherapy with BPI (n=133)	BPI plus lamivudine (n=132)	Total (n=265)
First-line drugs			
Zidovudine plus lamivudine plus efavirenz or nevirapine	110 (83%)	109 (83%)	219 (83%)
Stavudine plus lamivudine plus efavirenz or nevirapine	23 (17%)	23 (17%)	46 (17%)
Duration of first-line treatment (months)	50 (33-69)	50 (34-68)	50 (33-68)
Second-line drugs			
Lamivudine plus tenofovir plus boosted lopinavir	40 (30%)	44 (33%)	84 (32%)
Abacavir plus didanosine plus boosted lopinavir	37 (28%)	44 (33%)	81 (31%)
Lamivudine plus tenofovir plus boosted darunavir	56 (42%)	44 (33%)	100 (38%)
Duration of second-line treatment (months)	37 (30-47)	38 (30-47)	37 (30-47)
Viral characteristics at first-line treatment failure[§]			
Circulating recombinant form O2_AG	80 (61%)	64 (49%)	144 (55%)
≥1 TAMs	90 (68%)	77 (59%)	167 (63%)
≥3 TAMs	42 (32%)	35 (27%)	77 (29%)
M184V mutation	125 (95%)	127 (97%)	252 (96%)

Table 1: Baseline characteristics

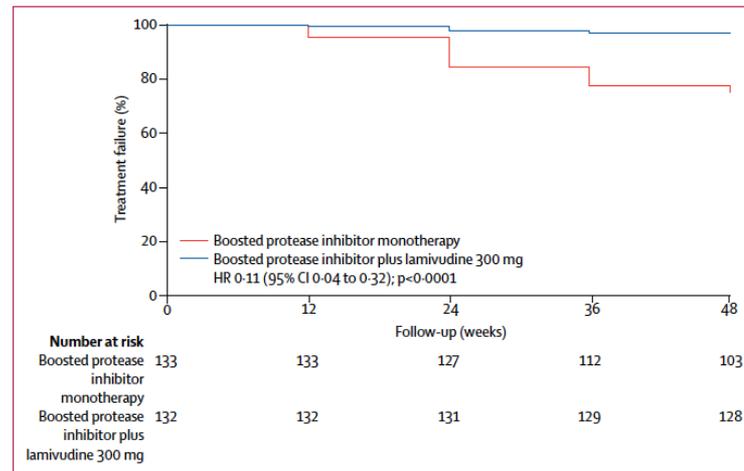


Figure 2: Treatment failure in intention-to-treat population

	Monotherapy with BPI (n=133)	BPI plus lamivudine (n=132)	Treatment difference (95% CI)	Relative risk (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
Confirmed viral load >500 copies per mL	28 (21%)	3 (2%)	--	--	--
Reintroduction of the NRTI backbone for other causes	2 (12%)	0	--	--	--
Died or lost to follow-up	3 (2%)	1 (1%)	--	--	--
Number of failures (95% CI)	33 (24.8%; 17.7 to 33.0)	4 (3%; 0.8 to 7.6)	21.8 (13.9 to 29.7)*	8.2 (3.0 to 22.5)	10.6 (3.6 to 42.1)
Median time to failure (weeks)	24 (24-36)	24 (16-30)	--	--	--

Data are n (%), proportion (95% CI), or median (IQR). --data not available. BPI=boosted protease inhibitor. NRTI=nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *p<0.0001.

Table 2: Primary endpoint stratified by failure definition

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL: NRTIs

Nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance and outcomes from second-line antiretroviral therapy in the public health approach: an observational analysis within the randomised, open-label, EARNEST trial

*Nicholas I Paton, Cissy Kityo, Jennifer Thompson, Immaculate Nankya, Leonard Bagenda, Anne Hoppe, James Hakim, Andrew Kambugu, Joep J van Oosterhout, Mary Kiconco, Silvia Bertagnolio, Philippa J Easterbrook, Peter Mugenyi, A Sarah Walker, for the Europe Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy (EARNEST) Trial Team**

Patients en échec d'ARV de 2 NRTI + NNRTI

⇒ **Traitement de 2^{ème} ligne: 2-3 NRTIs + IP vs bithérapie IP + INI vs mono-IP**

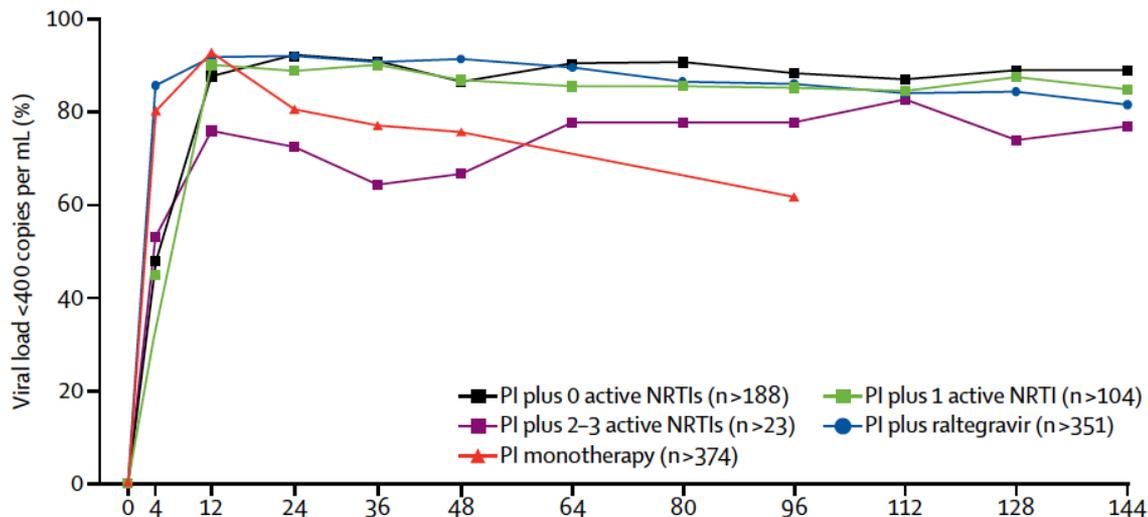
TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL: NRTIs

	Total	Number of predicted-active NRTIs in second-line regimen			
		0	1	≥2	
Baseline genotype results available	391	230	128	33	
GSS of prescribed NRTIs	0-25 (0-1; 0-3)	0 (0-0.25; 0-0.5)	1 (0.5-1; 0.5-1.25)	2 (2-2; 1-3)	
Country					
Malawi*	37 (9%)	17 (7%)	8 (6%)	12 (36%)	
Uganda	253 (65%)	154 (67%)	87 (68%)	12 (36%)	
Zimbabwe	84 (21%)	56 (24%)	21 (16%)	7 (21%)	
Kenya	17 (4%)	3 (1%)	12 (9%)	2 (6%)	
Age (years)	37 (31-43)	37 (31-43)	37 (31-45)	36 (24-41)	
Years on first line ART	4.0 (2.8-5.4)	4.1 (2.9-5.5)	4.2 (2.7-5.3)	2.8 (2.3-5.0)	
Viral load (copies per mL)	68 359 (23 200-181 887)	83 634 (34 800-222 514)	47 733 (13 683-94 293)	113 982 (10 683-325 122)	
>100 000	158 (40%)	110 (48%)	29 (23%)	19 (58%)	
CD4 (cells per µL)	69 (28-136)	47 (21-98)	116 (64-183)	91 (50-177)	
≤100	247 (63%)	174 (76%)	54 (42%)	19 (58%)	

Number of NRTI mutations	4 (2-5)	5 (4-5)	2 (2-3)	0 (0-1)
Any NRTI mutation	370 (95%)	230 (100%)	128 (100%)	12 (36%)
Any TAM1 mutations	211 (54%)	173 (75%)	38 (30%)	0
Any TAM2 mutations	220 (56%)	159 (69%)	60 (47%)	1 (3%)
Most common NRTI mutations				
Met184Val	355 (91%)	217 (94%)	126 (98%)	12 (36%)
Met41Leu	170 (43%)	158 (69%)	12 (9%)	0
Thr215Tyr	167 (43%)	137 (60%)	30 (23%)	0
Asp67Asn	150 (38%)	126 (55%)	24 (19%)	0
Lys70Arg	125 (32%)	81 (35%)	43 (34%)	1 (3%)
Leu210Trp	118 (30%)	110 (48%)	8 (6%)	0
Thr215Phe	97 (25%)	75 (33%)	22 (17%)	0
Lys219Gln	66 (17%)	42 (18%)	24 (19%)	0
Lys219Glu	44 (11%)	40 (17%)	4 (2%)	0
Lys65Arg	29 (7%)	25 (11%)	4 (2%)	0
Most common NRTI mutation pattern				
41Leu, 184Val, 210Trp, 215Tyr	40 (11%)	40 (17%)	0	0
184Val	38 (10%)	1	27	10
41Leu, 67Asn, 184Val, 210Trp, 215Tyr	26 (7%)	26	0	0
67Asn, 70Arg, 184Val, 219Gln	18 (5%)	1	17	0
184Val, 215Tyr	15 (4%)	0	15	0
First-line NRTIs used				
Zidovudine	275 (70%)	177 (80%)	86 (67%)	12 (36%)
Tenofovir	39 (10%)	19 (8%)	16 (13%)	4 (12%)
Initial second-line NRTIs prescribed				
Tenofovir, lamivudine/emtricitabine	279 (71%)	159 (69%)	105 (82%)	15 (45%)
Tenofovir, zidovudine, lamivudine/emtricitabine*	36 (9%)	17 (7%)	8 (6%)	11 (33%)
Abacavir, didanosine	51 (13%)	40 (17%)	5 (4%)	6 (18%)
Abacavir, lamivudine/emtricitabine	12 (3%)	9 (4%)	2 (2%)	1 (3%)
Zidovudine, lamivudine/emtricitabine	10 (3%)	2 (1%)	8 (6%)	0
Didanosine, lamivudine/emtricitabine	2 (1%)	2 (1%)	0	0
Zidovudine, didanosine	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL: NRTIs

=> Effet résiduel des NRTIs malgré la présence de mutations de résistance



TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL: NRTIs

⇒ **Intérêt de maintenir les NRTIs malgré la présence de mutations si le traitement ne comporte pas ≥ 2 autres ARV pleinement actifs** (Tashima et al. *Ann Intern Med* 2015)

⇒ **Intérêt du génotypage de la RT pour le passage en 2^{ème} ligne avec 2 NRTI + IP ?**

⇒ **Généralisation des résultats?**

Population étudiée: majoritairement 1^{ère} ligne **ZDV/3TC**

Extrapolation à **TDF/FTC** en 1^{ère} ligne ?

Extrapolation au sous-type B?

Etudes MOBIDIP et EARNEST: en faveur d'un effet résiduel des NRTIs malgré la présence de mutations de résistance

Safety and Efficacy of a Dapivirine Vaginal Ring for HIV Prevention in Women

A. Nel, N. van Niekerk, S. Kapiga, L.-G. Bekker, C. Gama, K. Gill, A. Kamali, P. Kotze, C. Louw, Z. Mabude, N. Miti, S. Kusemererwa, H. Tempelman, H. Carstens, B. Devlin, M. Isaacs, M. Malherbe, W. Mans, J. Nuttall, M. Russell, S. Ntshela, M. Smit, L. Solai, P. Spence, J. Steytler, K. Windle, M. Borremans, S. Ressler, J. Van Roey, W. Parys, T. Vangeneugden, B. Van Baelen, and Z. Rosenberg, for the Ring Study Team*

N=1959 femmes

Afrique du Sud et Ouganda

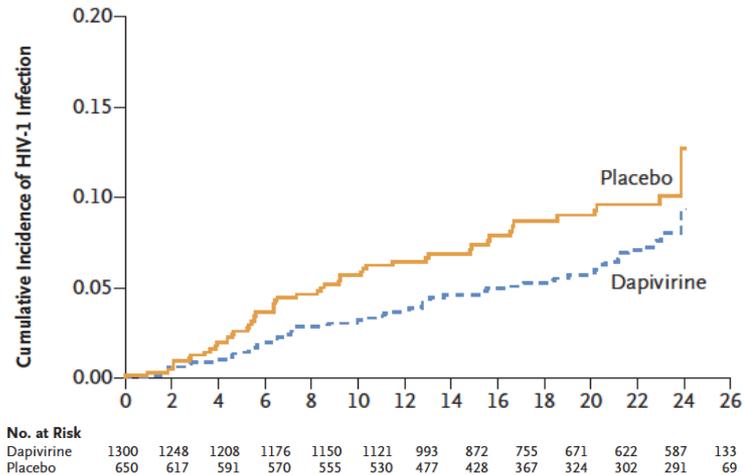
Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women

J.M. Baeten, T. Palanee-Phillips, E.R. Brown, K. Schwartz, L.E. Soto-Torres, V. Govender, N.M. Mgodi, F. Matovu Kiweewa, G. Nair, F. Mhlanga, S. Siva, L.-G. Bekker, N. Jeenarain, Z. Gaffoor, F. Martinson, B. Makanani, A. Pather, L. Naidoo, M. Husnik, B.A. Richardson, U.M. Parikh, J.W. Mellors, M.A. Marzinke, C.W. Hendrix, A. van der Straten, G. Ramjee, Z.M. Chirenje, C. Nakabiito, T.E. Taha, J. Jones, A. Mayo, R. Scheckter, J. Berthiaume, E. Livant, C. Jacobson, P. Ndase, R. White, K. Patterson, D. Germuga, B. Galaska, K. Bunge, D. Singh, D.W. Szydlo, E.T. Montgomery, B.S. Mensch, K. Torjesen, C.I. Grossman, N. Chakhtoura, A. Nel, Z. Rosenberg, I. McGowan, and S. Hillier, for the MTN-020-ASPIRE Study Team*

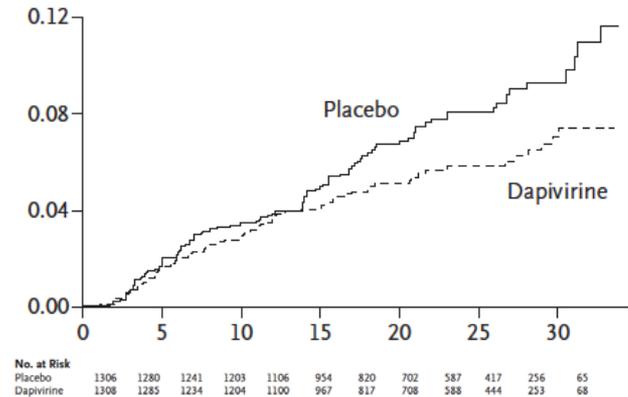
N= 2629 femmes

Malawi, Afrique du Sud,
Ouganda, Zimbabwe

PreP



Incidence annuelle 4.1% vs 6.1%
 ↘ 31% [1-52] dapivirine vs placebo
 Pas d'impact de l'âge



Incidence annuelle 3.3% vs 4.5%
 ↘ 27% [1-46] dapivirine vs placebo
 ↘ 56% [31-71] chez plus de 21 ans
 Lié à l'observance

Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission

M.S. Cohen, Y.Q. Chen, M. McCauley, T. Gamble, M.C. Hosseinipour, N. Kumarasamy, J.G. Hakim, J. Kumwenda, B. Grinsztejn, J.H.S. Pilotto, S.V. Godbole, S. Chariyalertsak, B.R. Santos, K.H. Mayer, I.F. Hoffman, S.H. Eshleman, E. Piwowar-Manning, L. Cottle, X.C. Zhang, J. Makhema, L.A. Mills, R. Panchia, S. Faesen, J. Eron, J. Gallant, D. Havlir, S. Swindells, V. Elharrar, D. Burns, T.E. Taha, K. Nielsen-Saines, D.D. Celentano, M. Essex, S.E. Hudelson, A.D. Redd, and T.R. Fleming, for the HPTN 052 Study Team*

HPTN 052: traitement immédiat vs différé

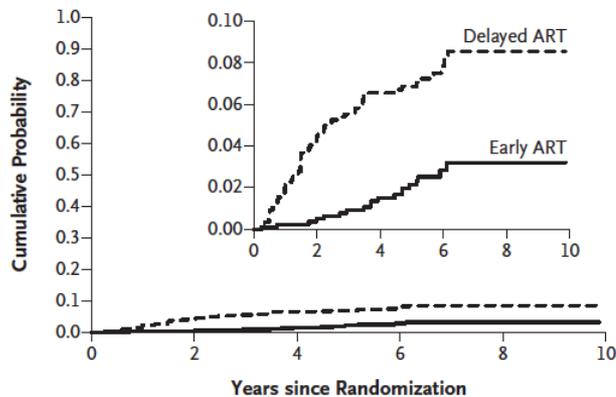
1763 couples hétérosexuels

analyse intermédiaire après 1 an ½

➤ 96% transmission si traitement immédiat

⇒ Traitement immédiat pour tous les participants:
analyse finale

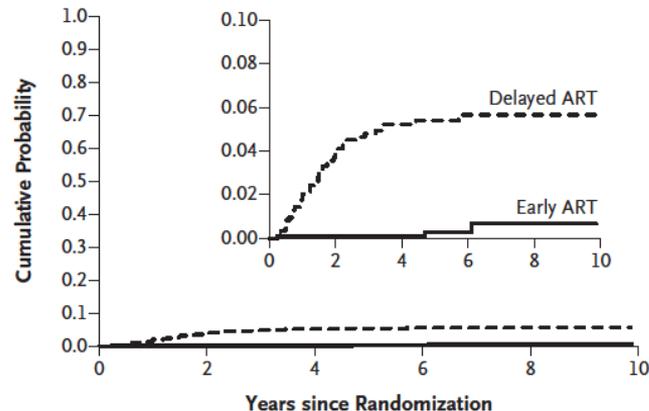
A All Partner Infections



No. at Risk

Early ART	903	808	746	697	645	569	263	95	28	26	1
Delayed ART	890	792	715	663	611	536	269	99	21	19	2

B Linked Partner Infections



No. at Risk

Early ART	903	808	746	697	645	569	263	95	28	26	1
Delayed ART	890	792	715	663	611	536	269	99	21	19	2

Dans le groupe TT précoce:

3 cas d'infection liée phylogénétiquement avec le virus du partenaire habituel

Mais aucun cas survenu après l'obtention de l'indétectabilité

Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy

Allison J. Rodger, MD; Valentina Cambiano, PhD; Tina Bruun, RN; Pietro Vernazza, MD; Simon Collins; Jan van Lunzen, PhD; Giulio Maria Corbelli; Vicente Estrada, MD; Anna Maria Geretti, MD; Apostolos Beloukas, PhD; David Asboe, FRCP; Pompeyo Viciano, MD; Félix Gutiérrez, MD; Bonaventura Clotet, PhD; Christian Pradier, MD; Jan Gerstoft, MD; Rainer Weber, MD; Katarina Westling, MD; Gilles Wandeler, MD; Jan M. Prins, PhD; Armin Rieger, MD; Marcel Stoeckle, MD; Tim Kummerle, PhD; Teresa Bini, MD; Adriana Ammassari, MD; Richard Gilson, MD; Ivanka Krznaric, PhD; Matti Ristola, PhD; Robert Zangerle, MD; Pia Handberg, RN; Antonio Antela, PhD; Sris Allan, FRCP; Andrew N. Phillips, PhD; Jens Lundgren, MD; for the PARTNER Study Group

Etude PARTNER:

- Couples de statut VIH+ / VIH-: 548 couples H/F et 340 HSH
- CV < 200 copies/ml sous ARV
- Rapports non protégés
- 2010-2014

11 contaminations par le VIH
chez 10 HSH et 1 H/F

Etude phylogénétique:
aucun cas lié avec le virus du
partenaire habituel

Rodger *et al.* JAMA 2016

18^{es} JNI, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

Figure 1. Rate of HIV Transmission According to Sexual Behavior Reported by the HIV-Negative Partner

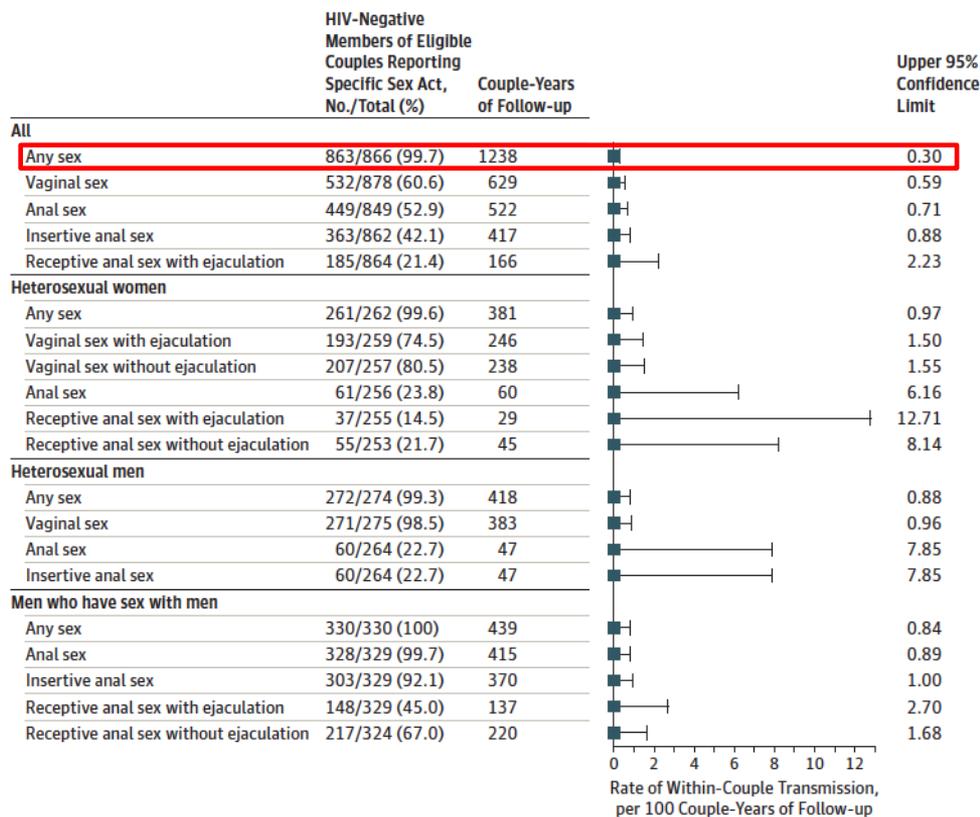


Tableau 1 : Etudes observationnelles et essai clinique évaluant l'impact du traitement antirétroviral (TARV) sur le risque de transmission du VIH chez les couples sérodifférents (A) hétérosexuels et (B) d'hommes

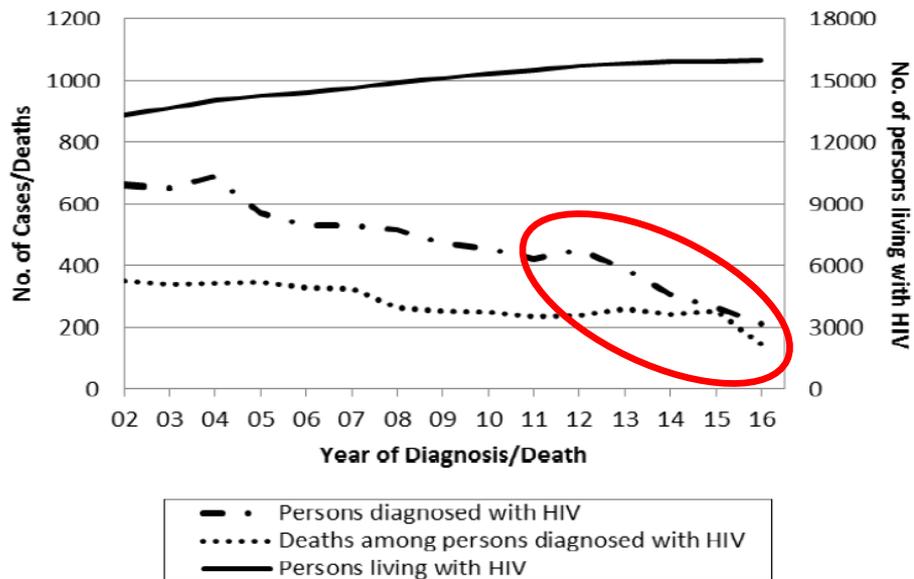
1 ^{er} auteur, année de publication (référence)	Nombre de couples	Partenaire séropositif pas sous TARV		Partenaire séropositif sous TARV		Partenaire séropositif sous TARV depuis >6 mois et/ou avec une charge virale indétectable	
		Temps de suivi (personnes-années)	Nb transmissions	Temps de suivi (personnes-années)	Nb transmissions	Nb transmissions	Nombres estimés d'actes sexuels non protégés par un préservatif**
(A) Melo, 2008 (28)	93	106	6	90	0	0	8 329
Del Romero, 2010 (29)	648	863	5	417	0	0	10 286
Donnell, 2010 (30)	3381	4 558	102	273	1	0	1 324
Reynolds, 2011 (31)	250	459	42	54	0	0	805
Apondi, 2011 (32)	62	--	N--	184	1*	1*	4 266
Mujugira, 2016 (33)	1573	2 644	55	168	3	0	2 551
Rodger, 2016 (34)	548	--	--	799	0	0	35 940
Cohen, 2016 (35-37)	1763	1 889	38	6 620	8	0	84 679
Total	8338	10 519	248	8 605	13	1*	148 180
(B) Rodger, 2016 (34)	340	--	--	439	0	0	22 273
Grulich, 2015 (38, 39)	152	--	--	150	0	0	5 905
Total	492	--	--	589	0	0	28 178

-- : Pas de couple où le partenaire séropositif était sous TARV

* Ce cas de transmission est survenu dans les 12 mois suivant l'initiation du TARV, les données de l'étude ne permettent pas de déterminer si la transmission est survenue avant ou après que la charge virale du partenaire ne devienne indétectable, ni si la transmission est survenue dans les six premiers mois de TARV ou plus tard ; ** Pour les couples hétérosexuels, les nombres estimés comprennent les actes sexuels où le préservatif n'a pas été utilisé ou le préservatif n'a pas fonctionné

TasP & PreP

Diagnoses of HIV infection, HIV deaths and persons living with HIV by year, San Francisco, 2002-2016*



Getting to Zero



POPULATION HEALTH DIVISION
SAN FRANCISCO DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH

Protecting and Promoting Health and Equity

Nouveaux cas d'infection VIH:
2012-2015

↘ 44% à San Francisco

↘ 4% aux USA

Synthèse

➤ Réservoirs :

- anti- $\alpha 4\beta 7$ dans le modèle SIV mac: guérison fonctionnelle? à *confirmer chez l'homme*
- Réservoir dans les T CD4⁺ CD32a⁺ : *applications thérapeutiques?*

➤ NRTIs:

- Effet résiduel des NRTIS malgré la présence de mutations de résistance

➤ PreP:

- Anneau vaginal de Dapivirine: effet protecteur $\approx 30\%$

➤ TasP:

- Confirmation de l'effet protecteur du traitement ARV dans les couples H/F et HSH

=> Bénéfice d'une prévention diversifiée sur l'évolution de l'épidémie VIH

Merci de votre attention