

Poitiers

et la région Nouvelle Aquitaine Palais des Congrès du Futuroscope

du mercredi 9 septembre 2020 au vendredi 11 septembre 2020







Best Of VIH Juin 2019 – Sept. 2020

Dr Laurent HOCQUELOUX CHR d'Orléans





Poitiers

et la région Nouvelle Aquitaine Palais des Congrès du Futuroscope







du mercredi 9 septembre 2020 au vendredi 11 septembre 2020

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

Intervenant: HOCQUELOUX Laurent

Titre: Best Of VIH

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique













Poitiers
et la région Nouvelle Aquitaine
Palais des Congrès du Futuroscope







du mercredi 9 septembre 2020 au vendredi 11 septembre 2020

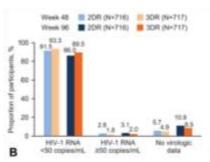
Déclaration d'intérêts de 2014 à 2019

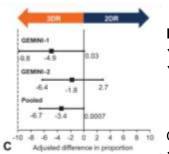
- Intérêts financiers (dans l'ordre décroissant): ViiV Healthcare, Gilead Sciences, MSD,
 Mylan, Janssen
- Liens durables ou permanents : Gilead Sciences, MSD, ViiV Healthcare
- Interventions ponctuelles: Gilead Sciences, MSD, Mylan, ViiV Healthcare
- Intérêts indirects : aucun.



Bithérapie DTG/3TC (naïfs / prétraités)

Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment–Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials





GEMINI:

- ☐ Phase 3, double-aveugle
- ☐ Patients naïfs d'ARV (CV<500000 cp/ml)
- Non-infériorité sur CV<50 à S48 (△10%)</p>
- □ 1433 patients (1:1) DTG + 3TC vs DTG + TDF/FTC

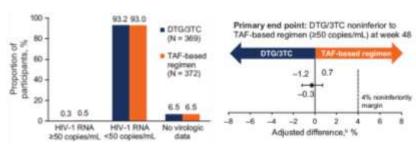
Points communs:

- NI démontrée
- Absence de mutation si échec virologique

Quelques différences :

- Marqueurs os/rein : favorable (Gemini)
- ✓ Lipides : diminution (Gemini)
- ✓ Insulino-R : diminution (Tango)
- ✓ El lié au ttmt (moins dans Gemini, plus dans Tango)

Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/
Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a
Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for
Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living
With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3,
Randomized, Noninferiority TANGO Study



TANGO:

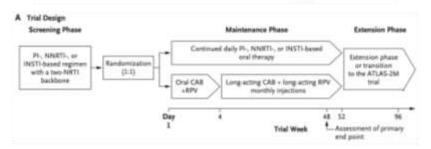
- ☐ Phase 3, ouverte
- □ Patients avec CV<50 cp/ml sous trithérapie contenant du TAF</p>
- Non-infériorité sur CV>50 à S48 (△4%)
- ☐ 741 patients (1:1) DTG/3TC vs trithérapie



J Acquir Immune Defic Syndr 2020;83:310–318. Clin Infect Dis 2020 Jan 6:ciz1243.

Bithérapie CAB/RPV injectable

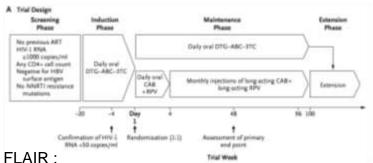
Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression



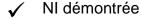
ATLAS:

- Phase 3 ouverte
- CV<50 depuis > 6 mois (méd. 52 mois)
- Non-infériorité sur CV>50 à S48 (△6%)
- 616 patients (1:1)

Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection



- Phase 3 ouverte
- CV<50 après 20 sem. trithérapie orale
- Non-infériorité sur CV>50 à S48 (△6%)
- 566 patients (1:1)



- El plus fréquents avec CAB/RPV (liés aux injections) mais peu d'arrêts (<1%) et 86-91% préfèrent les injections
 - Quelques résistances en cas d'échec

N Engl J Med 2020;382:1112-1123. N Enal J Med 2020:382:1124-1135.



Bithérapie CAB/RPV injectable

Echecs virologiques confirmés dans ATLAS et FLAIR, bras CAB LA + RPV LA (N = 6)

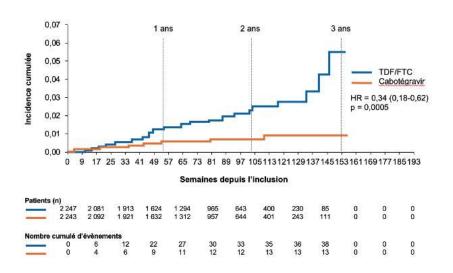
Sex, Country, HIV subtype	Baseline RNA or DNA genotype RAMs		Suspected VF	HIV RNA (c/mL)	Plasma genotype RAMs at SVF		Fold change in
	NNRTI	INSTI	(SVF)	SVF / CVF	NNRTI	INSTI	sensitivity at SVF *
F, Russia, A/ <mark>A1</mark>	E138E/A	L74I	W8	79 166 / 25 745	E138A	L74I	RPV 2.4 CAB 0.8
F, France, AG	V108I, E138K	None	W12	695 / 258	V108I, E138K	None	RPV 3.7 CAB 1.2
M, Russia, A/ <mark>A1</mark>	None	L74I	W20	544 / 1 841	E138E/K	N155H, L74I	RPV 6.5 CAB 2.7
F, Russia, <mark>A1</mark>	None	<mark>L741</mark>	W20	373 / 456	E138E/A/K/T	L74I, Q148R	RPV 7.1 CAB 5.2
M, Russia, <mark>A1</mark>	None	<mark>L741</mark>	W28	287 / 299	K101E	L74I, G140R	RPV 2.6 CAB 6.7
F, Russia, <mark>A1</mark>	None	L741	W48	488 / 440	E138K	L74I, Q148R	RPV 1.0 CAB 9.4

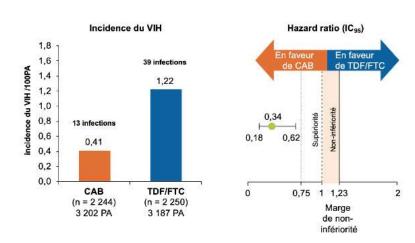


^{*} Le DTG (2 fois par jour) reste toujours efficace

CAB injectable en PrEP

 HPTN-083: 4566 HSH (88%) et transgenre (12%) randomisés (1:1) pour CAB IM + placebo oral ou TDF/FTC oral + placebo IM





- Analyse des résistances en cours; moindre efficacité TDF/FTC possiblement liée à inobservance
- Entre 0-40 sem. prise de poids sous CAB (+1,54 kg) > TDF/FTC (-0,51 kg), P<0,001



Prise de poids

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 29, 2019

VOL. 381 NO. 9

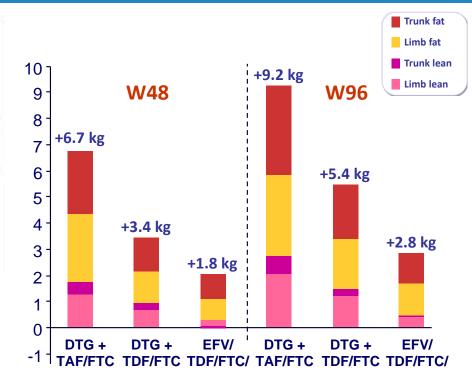
Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV

W.D.F. Venter, M. Moorhouse, S. Sokhela, L. Fairlie, N. Mashabane, M. Masenya, C. Serenata, G. Akpomiernie, A. Qavi, N. Chandiwana, S. Norris, M. Chersich, P. Clayden, E. Abrams, N. Arulappan, A. Vos, K. McCann, B. Simmons, and A. Hill

Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1

The NAMSAL ANRS 12313 Study Group*

- Objectifs principaux : NI des stratégies (DTG versus EFV <u>+</u> TAF) dans des pays à revenus limités (Afrique du Sud, Cameroun); NI démontrée
- Fait marquant : prise de poids (femmes / DTG + TAF)

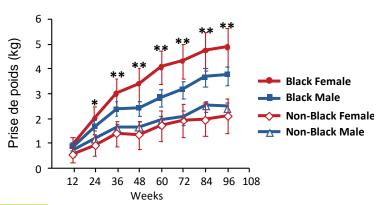




Prise de poids

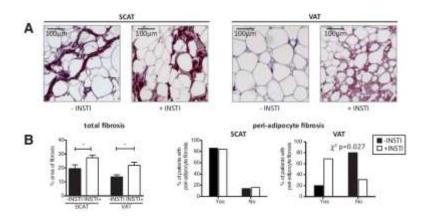
Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials

- Données de 8 RCT, >10000 pts-année (naïfs)
- FdR multiples : CD4 bas, CV élevée, absence de toxicomanie, sexe féminin, « race noire » et les ARV...



The Integrase Inhibitors Dolutegravir and Raltegravir Exert Proadipogenic and Profibrotic Effects and Induce Insulin Resistance in Human/Simian Adipose Tissue and Human Adipocytes

« Dolutegravir and raltegravir can directly impact adipocytes and adipose tissue. These INSTIs induced adipogenesis, lipogenesis, oxidative stress, fibrosis, and insulin resistance. »





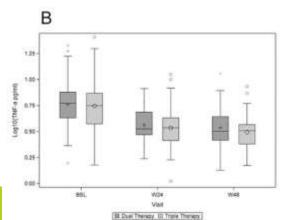
Clin Infect Dis 2019; Oct 14:ciz999. Clin Infect Dis 2020; Mar 13:ciaa259.

Inflammation

RESEARCH ARTICLE

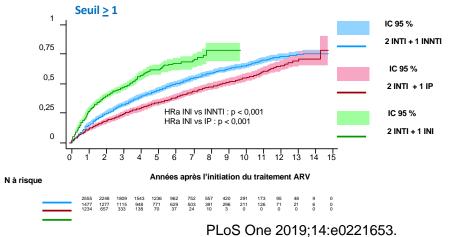
Inflammatory biomarker levels over 48 weeks with dual vs triple lopinavir/ritonavir-based therapy: Substudy of a randomized trial

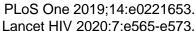
- Sous-étude de GARDEL (172 pts)
- Mesures à BL, S24 et S48 de : hsCRP, IL-6, MCP-1, TNF, D-dimères et sCD14
- ⇒ Amélioration MCP-1, TNF, D-dimères liée à virosuppression, pas d'effet du bras de traitement



Effects of first-line antiretroviral therapy on the CD4/CD8 ratio and CD8 cell counts in CoRIS: a prospective multicentre cohort study

- Cohorte prospective espagnole analysant l'évolution des CD4, CD8 et ratio sous ARV
- 6804 pts, suivi médian 49 mois, soit 37149 pts-année
- ⇒ Effet bénéfique des INSTI (classe / baisse des CD8), surtout la 1ère année, indépendamment des NRTI associés





Tuberculose

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

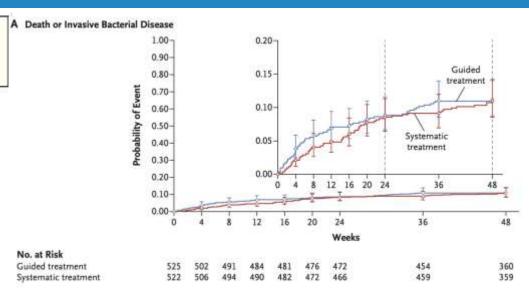
SYTABLISHED IN 1812

JUNE 18, 2020

VOL. 382 NO. 25

Systematic or Test-Guided Treatment for Tuberculosis in HIV-Infected Adults

- Problématique : diagnostic / thérapeutique / pronostic de la tuberculose chez les patients
 <100 CD4/mm3 dans les pays à faibles revenus (Afrique sub-sah., Asie)
- 1047 pts naïfs d'ARV débutant 2 NRTI + EFV randomisés (1:1) pour anti-BK systématiques (quadri 2 mois puis bi 4 mois) ou seulement si screening positif (Xpert MTB/RIF, lipoarabinomannan urinaire et RX thorax)



- Traitement anti-BK débuté dans 99,8 (bras syst.) versus 17,7% (bras guidé)
- Mortalité toute cause / infections bactériennes invasives à S24 (objectif principal) et S48 non différente
- Diminution des El grade 3-4 (tous / liés aux traitements)

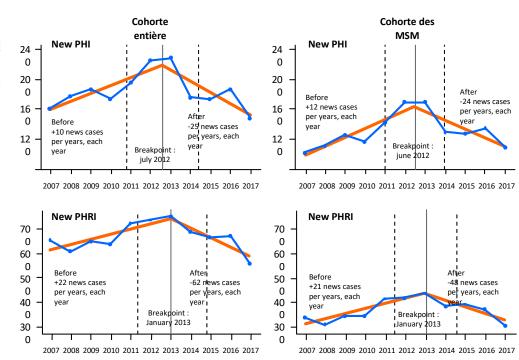
JNE

NEJM 2020:382:2397-2410.

Objectifs OMS et incidence

Reaching the Second and Third Joint United Nations Programme on HIV/AIDS 90-90-90 Targets Is Accompanied by a Dramatic Reduction in Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection and in Recent HIV Infections in a Large French Nationwide HIV Cohort

- ARV quelques soient les CD4 en France depuis 2013
- 2ème et 3ème objectifs OMS atteints en 2014 et 2013
- Etude longitudinale sur les primo-infections (PHI) et/ou infections récentes (CD4 ≥ 500 au diagnostic, PRHI) entre 2007 et 2017 dans la cohort Dat'AIDS cohort (61 822 pts)





TasP et U=U

Effect of Universal Testing and Treatment on HIV Incidence — HPTN 071 (PopART)

Contexte: 2013 à 2018, 21 communautés à forte prévalence du VIH (21%), en Zambie / Afrique du Sud, randomisée pour:

- groupe A (prévention + traitement ARV universel), n=12671
- groupe B (prévention + traitement ARV selon les recommandations locales [universel depuis 2016]), n=13404
- ou groupe C (prise en charge standard), n=12399

Objectif principal : incidence des nouvelles infections à VIH 12 à 36 mois après l'intervention

Objectif secondaire: % PVVIH avec CV<400 cp/ml

Résultats:

- Incidence globale = 1,4 pour 100 personne-année
- Baisse de l'incidence de 30% entre B et C (p=0,006) mais seulement 7% (p=NS) entre A et C
- % PVVIH avec CV<400 cp/ml = 72%, 68% et 60% pour les groupes A, B, et C respectivement

Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study

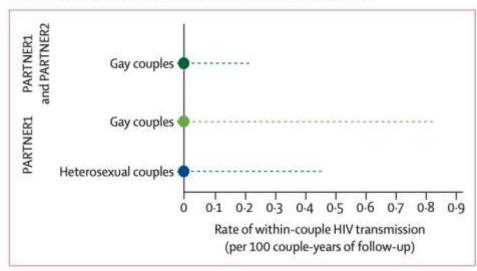


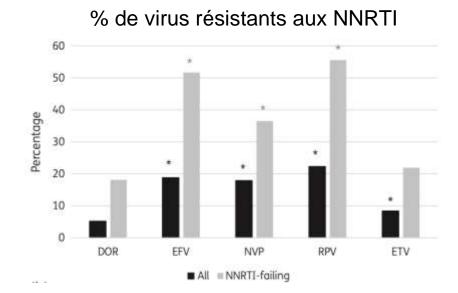
Figure 3: Upper 95% CI limit around estimated rate of zero HIV transmissions through penetrative sex (vaginal or anal) at the end of PARTNER18 and PARTNER2



Résistance virologique

Prevalence of doravirine-associated resistance mutations in HIV-1-infected antiretroviral-experienced patients from two large databases in France and Italy

- Intérêt de la doravirine (DOR) : profil de résistance, moindre risque d'interactions médicamenteuses
- Profil de résistance (selon les règles de 2018) de 9189 séquences de virus chez des patients expérimentés dont 381 après échec de NNRTI (France et Italie, 2012-2017)
- ⇒ Confirmation du profil de résistance intéressant en cas d'échec





14

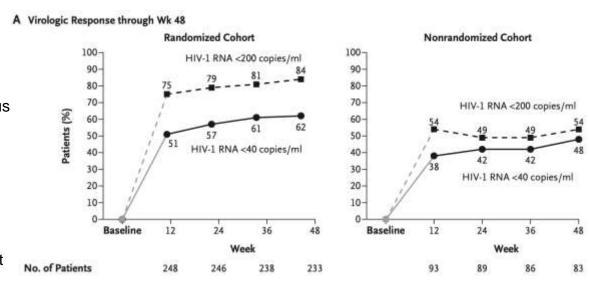
Multi-échecs

Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection

- Prodrogue du Temsavir (inhib. d'attachement),
 administrée ici en plus d'un traitement optimisé
 272 PVVIH dans la cohorte randomisée (3:1,
- Fostemsavir versus PCB, si il restait >=1 autre ARV efficace) et 99 dans la cohorte ouverte (plus aucun ARV efficace)
- Objectif principal / second. : △ CV à J8 / CV indétectable à S48

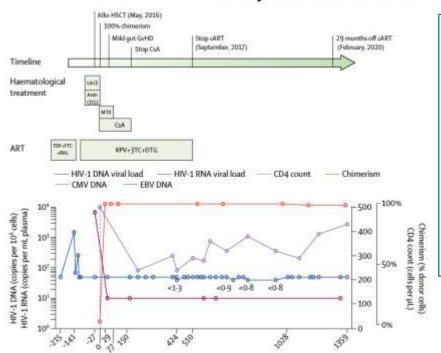
Résultats

- \checkmark \triangle CD4: +139 (rando) et +64 (non rando)
- √ VF: 43 et 70% de mutation (gp120: S375N et M426L)
- √ 7% d'arrêt pour EI



Guérison: 2ème cas

Evidence for HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report



Patient de Londres

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

Patient de Berlin

- Hétérozygote CCR5 delta 32
- Infection avec un virus R5
- Leucémie myéloïde aiguë
- 2 allogreffes de M.O.
- Irradiation totale
- Chimiothérapie de

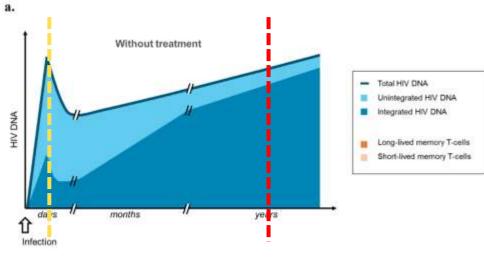
conditionnement lourde

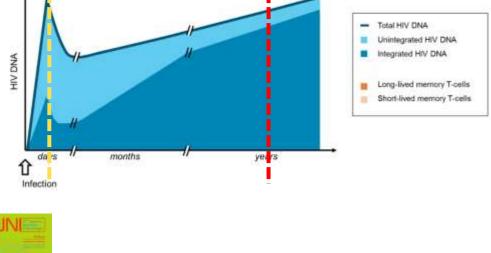
- Déplétion des cellules avec les globulines anti-thymocytes
- Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) modérée

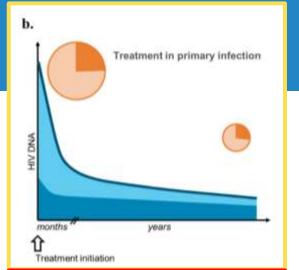
Réservoirs

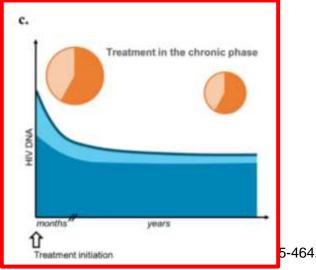
Increasing contribution of integrated forms to total HIV DNA in blood during HIV disease progression from primary infection

- 171 PVVIH des cohortes ANRS (SEROCO et PRIMO)
- Modélisation de l'évolution naturelle de l'ADN total et intégré, et de l'impact du traitement



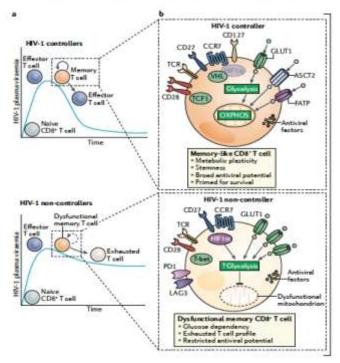


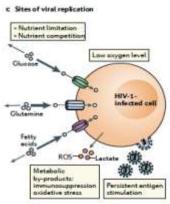




Immuno-métabolisme

Metabolic plasticity of HIV-specific CD8+ T cells is associated with enhanced antiviral potential and natural control of HIV-1 infection





- Les CD8 centrales mémoires des HIV contrôleurs (vs. non-contrôleurs) sont génétiquement programmées pour survivre et accroitre leur activité antivirale grâce à leur capacité d'utiliser plusieurs sources d'énergie (glycolyse / phosphorylation oxidative) en situation de stress
- Induire ce phénotype (en re-programmant les cellules, par ex. avec IL-15) peut rétablir leurs propriétés anti-virales
- Intervenir sur ces voies immuno-métaboliques pourrait : bloquer la réplication virale intracellulaire dans les CD4, réduire l'activation monocytaire-macrophagique, augmenter l'immunité cellulaire anti-K...

Merci pour votre attention



21es JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020