











Best of VIH 2020 (21)

Dr Alain Makinson
MCUPH Maladies Infectieuses
CHU et Faculté de Médecine Montpellier

Déclaration de liens d'intérêt

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

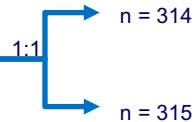
-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique : Gilead, MSD, Viiv  OUI
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents  OUI
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations  OUI
-  Investigateur principal d'une recherche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

BIC/FTC/TAF en 1^{ère} ligne de traitement à 4 ans

Patients naïfs de traitement

Essai 1489

- HLA-B*5701 négatif
- Absence d'infection chronique VHB
- DFG_{CG} ≥ 50 ml/min

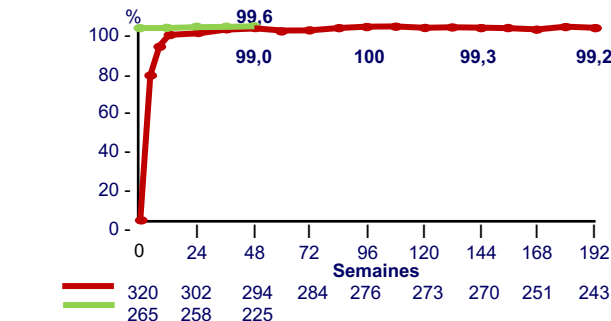
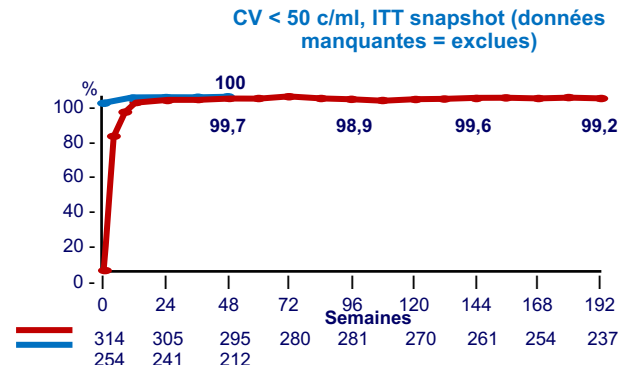
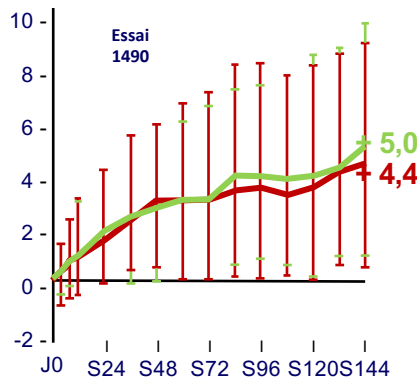
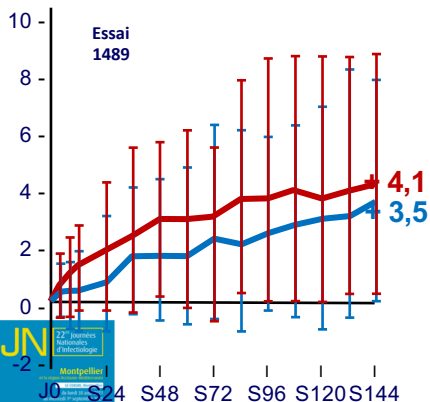
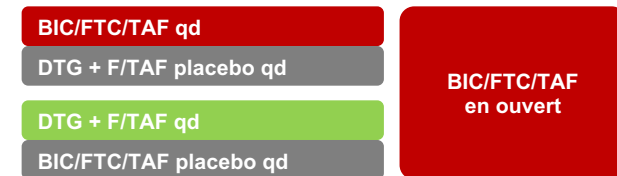
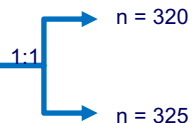


Critères d'exclusion pour les 2 essais :

- Résistance à FTC, TAF, ABC ou 3TC
- CV < 500 c/ml

Essai 1490

- Co-infection VHB ou VHC autorisée
- DFG_{CG} ≥ 30 ml/min



- BIC/FTC/TAF
- DTG/ABC/3TC → BIC/FTC/TAF
- DTG + FTC/TAF → BIC/FTC/TAF

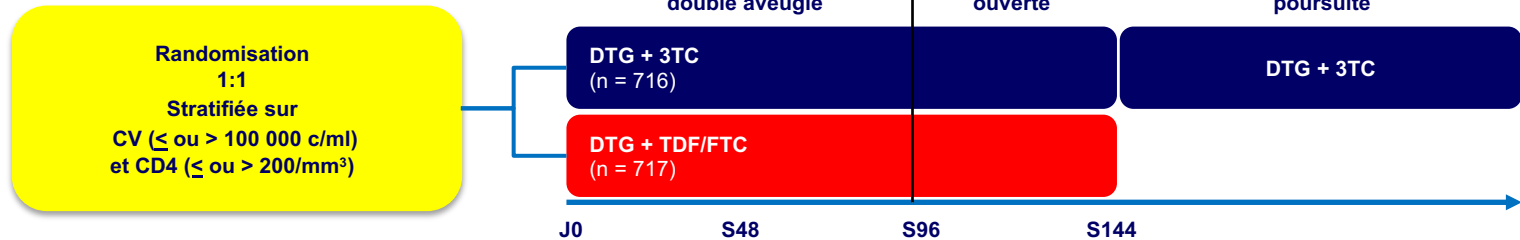


Essais GEMINI-1 et 2 : bithérapie DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC en 1^{ère} ligne – Résultats à S144 (PVVIH naïves d'ARV) (phase 3)

Non-infériorité démontrée à S48 (CV < 50 c/ml en ITT (snapshot)), donnée manquante = échec (*Cahn P. Lancet 2019*)

Différence, % (IC 95 %)

naïfs d'ARV
CV entre 1000 et 500 000
c/ml, pas de mutation de
résistance
Pas d'infection VHB, pas
de traitement VHC



CV < 50 c/ml à S144 selon sous-groupes (ITT-E snapshot, population poolée, non ajustée)

Sous-groupe		DTG + 3TC n/N (%)	DTG + TDF/FTC n/N (%)
Ensemble		584/716 (82)	599/717 (84)
CV à l'inclusion, c/ml	≤ 100 000 c/ml	469/576 (81)	471/564 (84)
	> 100 000 c/ml	115/140 (82)	128/153 (84)
CD4/mm³ à l'inclusion	≤ 200/mm ³	42/63 (67)	42/55 (76)
	> 200/mm ³	542/653 (83)	557/662 (84)
Sous-type VIH	A	74/86 (86)	72/78 (92)
	B	373/467 (80)	395/488 (81)
	< 35	337/420 (80)	340/408 (83)
Âge, années	35 - 50	193/231 (84)	193/229 (84)
	≥ 50	54/65 (82)	66/80 (83)
	Femme	84/113 (74)	82/98 (84)
Sexe	Homme	500/603 (83)	517/619 (84)

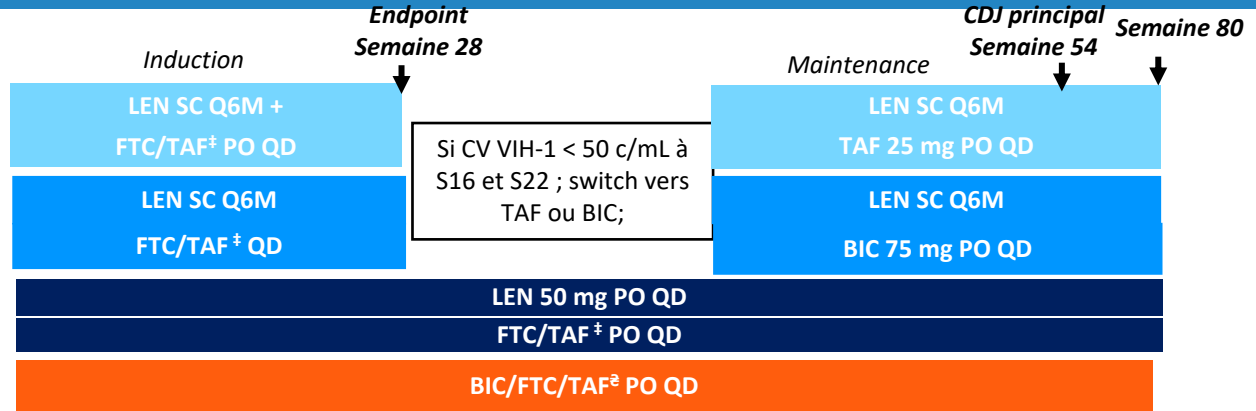
Pas de différence significative selon sous-groupe

CALIBRATE : Lenacapavir chez des PVVIH naïves d'ARV

Étude randomisée de phase II

PVVIH non traitées, CV VIH-1 ≥ 200 c/mL, CD4+ ≥ 200 cells/mm³, non VHC ou VHB (N = 182)

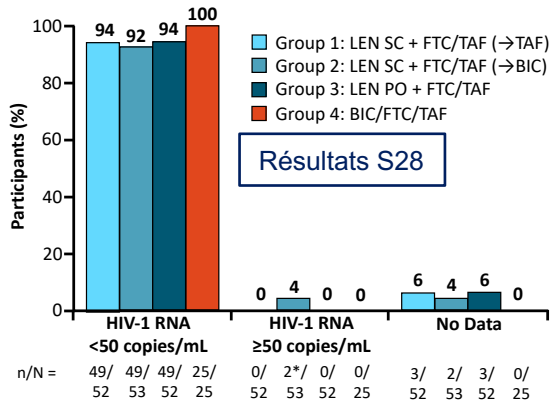
- Groupe 1* n=52
- Groupe 2* n=53
- Groupe 3† n=52
- Groupe 4 n=25



*LEN oral lead-in 600 mg Days 1 and 2, 300 mg Day 8; LEN 927 mg SC Day 15 and then Q6M.

†LEN 600 mg Days 1 and 2, then 50 mg from Day 3. [‡]FTC/TAF 200/25 mg. [‡]BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg.

Virologic Outcomes by FDA Snapshot (ITT)



*1 discontinuation due to not meeting a protocol criterion of HIV-1 RNA <50 c/mL prior to WK 28; 1 participant discontinued on Day 2.

Un participant sous LEN SC+FTC/TAF avec émergence de résistance à S10

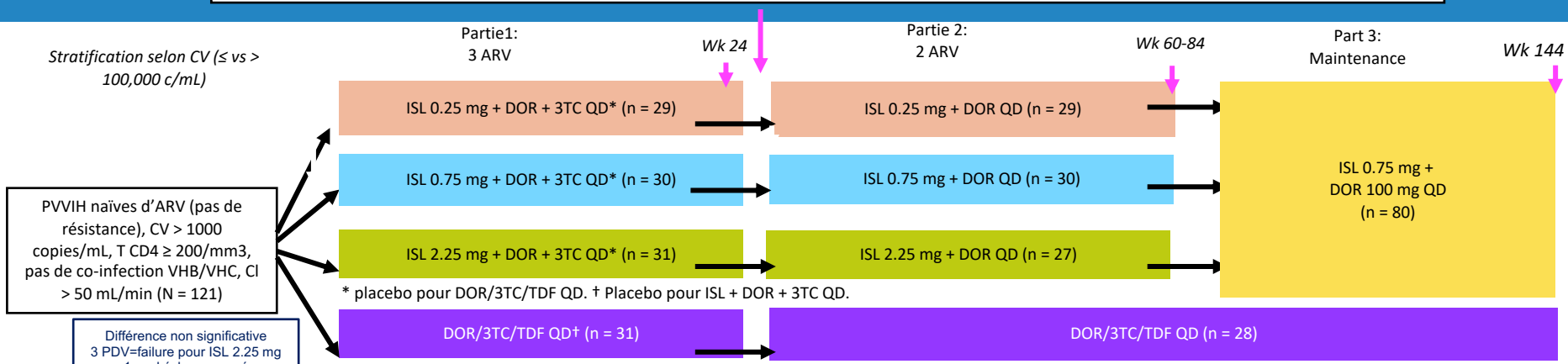
- CA: Q67H+K70R (LEN fold change=20)
- RT : M184V/I

Bonne tolérance du LEN :

- pas d'EI de grade 4, 11% de céphalées et de nausées
- EI au point d'injection 39%, (83% de gade 1, avec 2 arrêts)

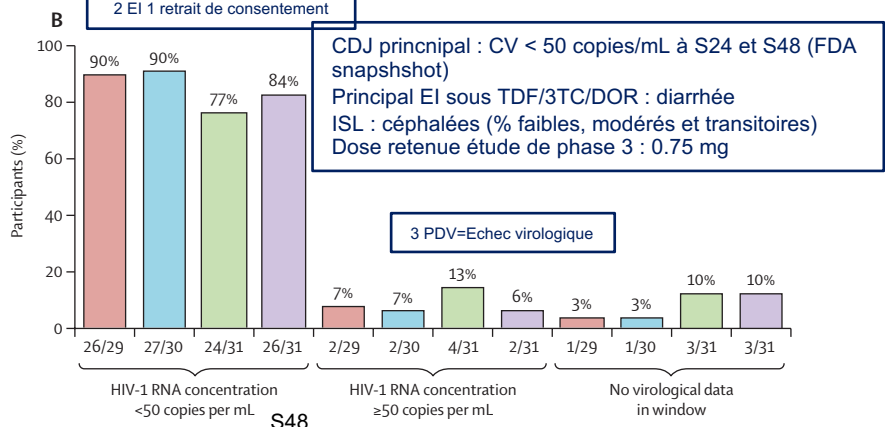
Islatravir +doravirine chez les PVVIH naïfs de traitement (phase 2b) (S48)

Si CV VIH <50 c/mL à S20 sans critère d'échec Si CV ≥50 c/mL à S20, poursuite partie 1 jusqu'à CV <50 c/mL et, transition à partie 2 en absence d'échec virologique



PVVIH naïves d'ARV (pas de résistance), CV > 1000 copies/mL, T CD4 ≥ 200/mm³, pas de co-infection VHB/VHC, CI > 50 mL/min (N = 121)

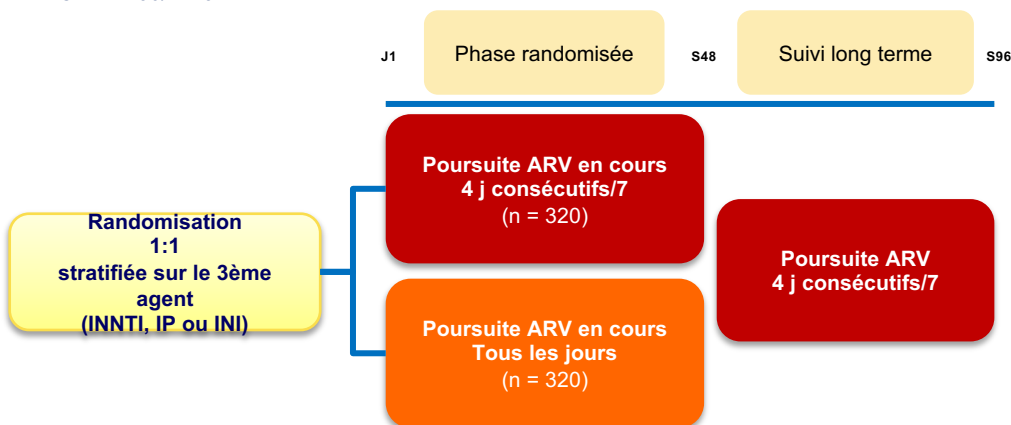
Différence non significative
3 PDV=échec pour ISL 2.25 mg
1 seul échec mesuré
2 EI 1 retrait de consentement



AE, n (%)	ISL 0.25 mg + DOR QD (n = 29)	ISL 0.75 mg + DOR QD (n = 30)	ISL 2.25 mg + DOR QD (n = 31)	DOR/3TC/TDF QD (n = 31)
EI attribués traitements	0	3 (10.0)	4 (12.9)	7 (22.6)
EIG	1 (3.4)	3 (10.0)	1 (3.2)	3 (9.7)
EIG traitement	0	0	0	1 (3.2)
Arrêt en raison d'un EI	0	0	2 (6.5) (diarrhée, réactivation VHB)	1 (3.2) Qt long congénital)
Décès	0	0	0	0

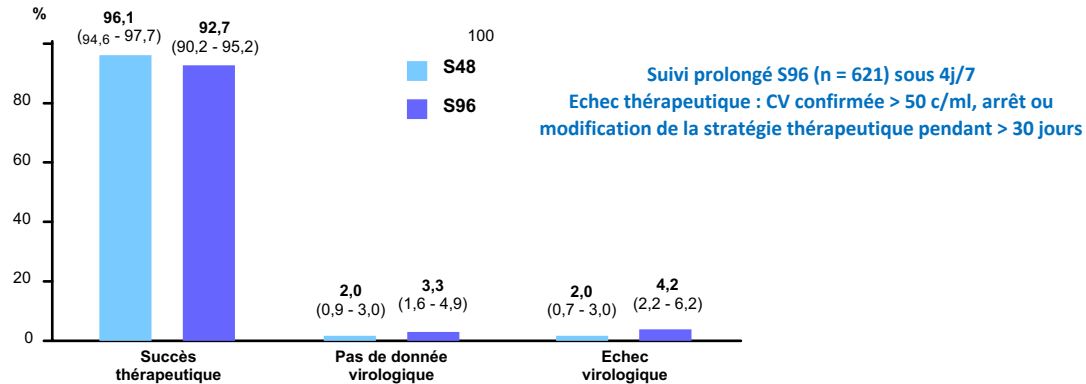
Essai ANRS-170 QUATUOR : traitement ARV 4j/7 en switch, résultats à S96 (1)

- PVVIH sous traitement ARV avec 2 INTI+ INNTI ou IP ou INI, stable ≥ 4 mois
- Sans résistance aux ARV en cours (génotype plasma historique ou ADN pré-inclusion)
- ≥ 3 CV < 50 c/ml < 12 derniers mois (≤ 1 blip avec CV < 200 c/ml)
- CD4 > 250 /mm³



	Total 4j/7 (n = 621)
Age, années, (médiane, IQR)	49 (41 - 55)
Hommes (%)	84,5
CD4/mm ³ , (médiane, IQR)	692 (532 - 884)
Durée de suppression virologique (CV < 50 c/ml) années, (médiane, IQR)	5,8 (3,4 - 9,7)
INTI à l'inclusion, (%)	
TDF-TAF/FTC	72,8
ABC/3TC	27,2
Troisième agent à l'inclusion, (%)	
INI (DTG/EVG/RAL)	48,3
INNTI (RPV/EFV/ETR)	46,1
IP (DRV/ATV/LPV)	5,6

Essai ANRS-170 QUATUOR : traitement ARV 4j/7 en switch, résultats à S96 (3)



Période de suivi	Echec virologique	Patients avec nouvelles mutations	Traitement à l'échec
J0-S48	6/318	3/6 : <ul style="list-style-type: none"> M184I, E138K, Y188L M184V, E138K, V179I, H221Y M184I, N155H 	<ul style="list-style-type: none"> TDF + FTC + RPV TDF + FTC + RPV ABC + 3TC + RAL
S48-S96	13/621	4/13 : <ul style="list-style-type: none"> M184I E138K, M184V M184I/M K65K/R, E138K/E, V179I, K219E, F227F/C 	<ul style="list-style-type: none"> TDF + FTC + EFV TDF + FTC + RPV TAF + FTC + EVG/c TAF + FTC + RPV

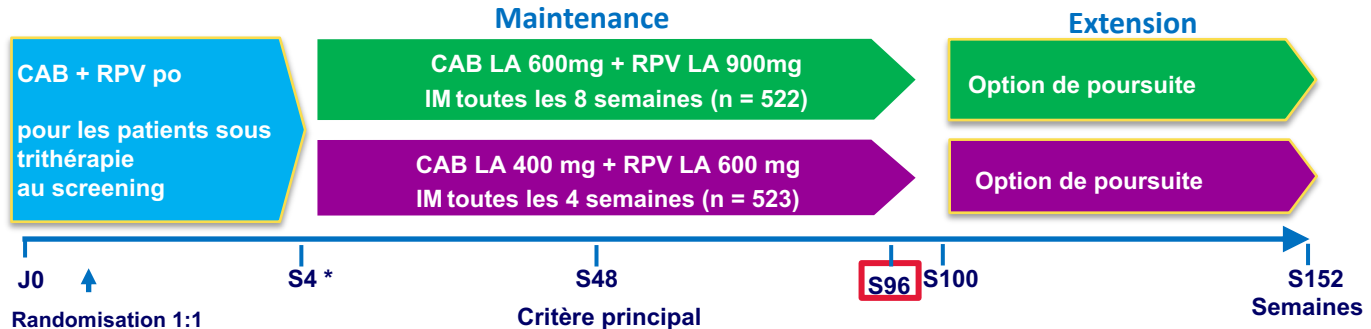
Essai ATLAS-2M : CAB LA + RPV LA IM en maintenance toutes les 4 vs 8 semaines - Résultats à S96 (1)

Screening

- Patients de l'essai ATLAS (CAB + RPV LA IM toutes les 4 semaines), n = 391
- OU
- Bras trithérapie orale ATLAS ou sous trithérapie, n = 654

Critères d'inclusion :

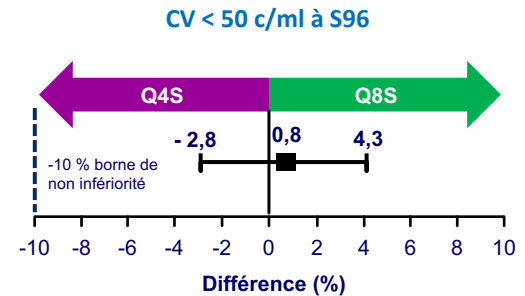
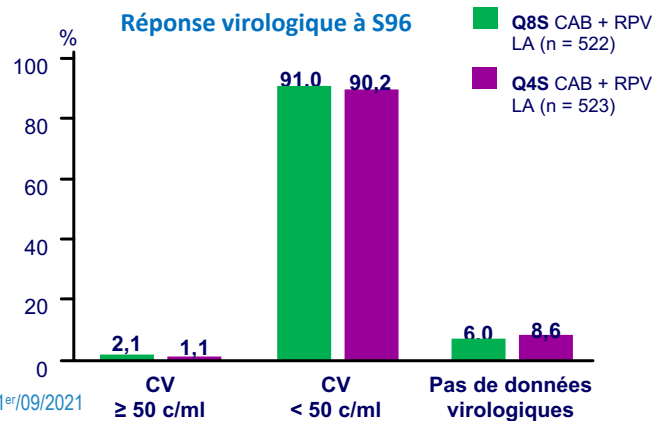
- CV < 50 c/ml
- Pas d'échec virologique antérieur
- Pas de résistance à INNTI ou INI



Stratifiée sur traitement antérieur ou non par CAB + RPV IM

* Pour les patients avec phase de CAB + RPV po, dose de charge CAB LA 600 mg + RPV LA 900 mg

- **Critère principal de jugement :** % CV \geq 50 c/ml à S48 (ITT-E, snapshot), borne de non infériorité : 4 %



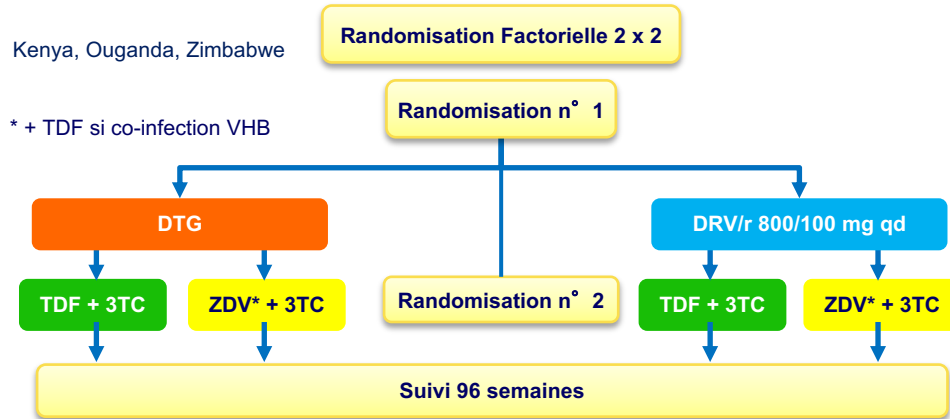
Essai ATLAS-2M : CAB LA + RPV LA IM en maintenance toutes les 4 vs 8 semaines - Résultats à S96 (2)

	n	EVC n (%)	EVC avec mutations RPV	Mutations RPV observées à l'échec	EVC avec mutations INI	Mutations INI observées à l'échec
Q8S	522	9 (1,7)	7/9	K101E, E138E/K, E138A, Y188L, Y181C	5/9	Q148R, N155H
Q4S	523	2 (0,4)	1/2	K101E, M230L	2/2	E138E/K, Q148R, N155N/H

	Arrêts pour EI n (dont S48-S96), %	Arrêts pour EI liés aux injections n (%)
Q8S	18 (+6), 3,4 %	7 (+1), 1,3 %
Q4S	19 (+6), 3,6 %	11 (+0), 2,1 %

Essai NADIA : DTG ou DRV/r, en association à TDF/3TC ou ZDV/3TC en échec de 2 INTI + INNTI (efficacité S48)(1)

1ère ligne TDF + 3TC/FTC + INNTI ≥ 6 mois, avec échec virologique CV ≥ 1000 c/ml au screening ET entre 4 semaines et 6 mois avant ou sur bilan de confirmation du screening



Critère de jugement principal : CV < 400 c/ml à S48 (ITT, snapshot), marge de non-infériorité : 12 %

Table 2. Efficacy Outcomes at Week 48.*

Outcome	Dolutegravir (N=235)	Darunavir (N=229)	Difference (95% CI)	P Value†
Primary outcome: HIV-1 RNA level, intention-to-treat population — no. (%)‡				
<400 copies/ml	212 (90.2)	210 (91.7)	-1.5 (-6.7 to 3.7)	0.58
≥400 copies/ml§	20 (8.5)	16 (7.0)	—	—
Secondary and other efficacy outcomes				
Viral load <50 copies/ml — no. (%)	190 (80.9)	182 (79.5)	1.4 (-5.9 to 8.6)	—

	DTG (n = 235)	DRV/r (n = 229)
Femmes	59,6 %	62 %
Age médian, années	33	35
Médiane CD4/mm ³ < 200/mm ³	189 53,2 %	202 49,3 %
CV médiane, log ₁₀ c/ml ≥ 100 000 c/ml	4,5 28,1 %	4,4 27,1 %
Résistance INTI à J0		
Mutation K65R/N	52,9 %	47,6 %
Mutation M184V/I	86,3 %	86,7 %
Résistance intermédiaire/élevée TDF	61,2 %	55,8 %
Résistance intermédiaire/élevée ZDV	19,8 %	17,0 %
Résistance intermédiaire/élevée 3TC	93,8 %	90,2 %

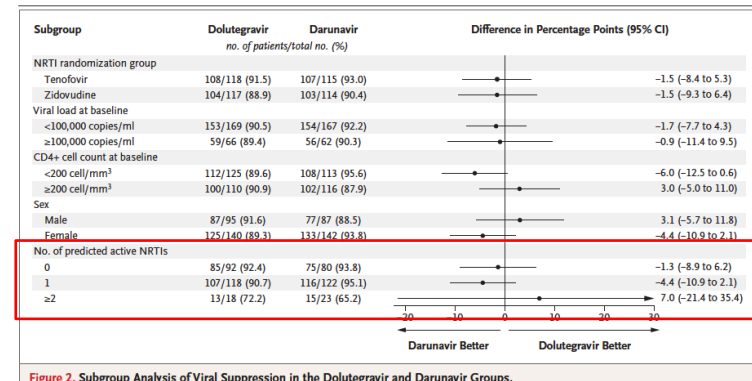
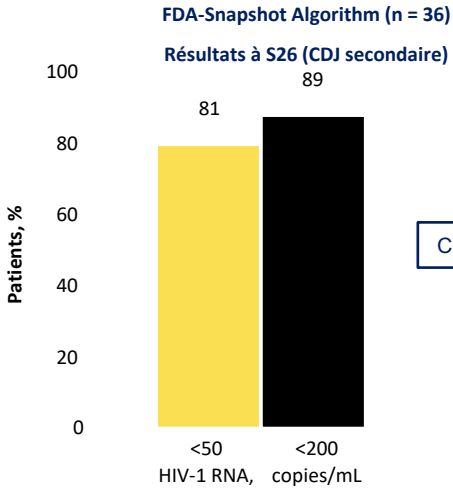
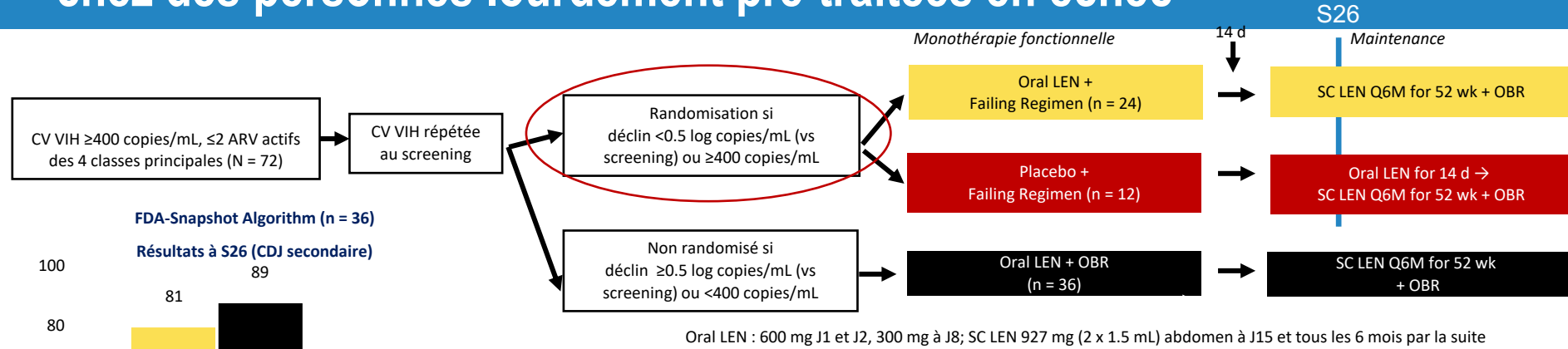


Figure 2. Subgroup Analysis of Viral Suppression in the Dolutegravir and Darunavir Groups.

CAPELLA: résultats à S26 du Lenacapavir (inhibiteur de capsid) SC chez des personnes lourdement pré-traitées en échec



Changement moyen CD4: +81 cells/mm3

4 patients avec émergence de mutations sont restés sous LEN : 3 sont devenus indétectables
Pas d'EI nécessitant une interruption thérapeutique
56% d'EI site d'injection, 28/40 de grade 1, et 2/40 grade 3 (absence de grade 4)

Outcome, n (%)	Randomized Cohort (n = 36)
Patients avec critères pour recherche de résistance génotypique*	11 (31)
Pas d'émergence de résistance au LEN	7 (19)
Émergence de résistance au LEN	4 (11)
▪ M66I	4
▪ Q67H	1
▪ K70N/R/S	1
▪ N74D	1

Efficacité et effets indésirables de l'inhibiteur d'attachement fostemsavir à S96 (patients en échec)

Etude randomisée :
272 patients en échec
• CV \geq 400 c/ml
• 1 ou 2 classes restant actives avec au moins 1 ARV commercialisé pleinement actif

Randomisation 3:1



Critère principal : réduction CV J8

-0,8 vs -0,2 log copies/ml

Traitement optimisé + FTR 600 mg bid

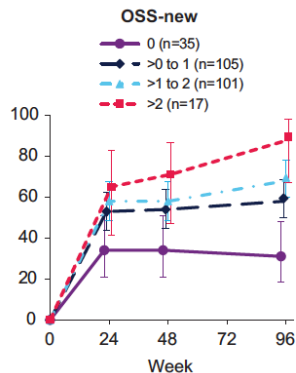
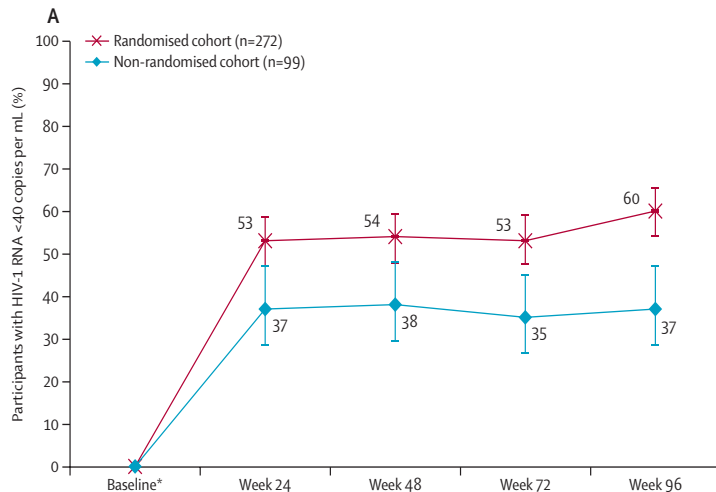
Optimisation possible ibalizumab (15%)

Cohorte non randomisée :
99 patients en échec
• CV \geq 400 c/ml
• Aucun ARV commercialisé pleinement actif

Pas de randomisation

J1 S48 S96

Fostemsavir : prodrogue du temsavir avec liaison gp120 et inhibition de conformation



OSS : overall sensitivity score-new (score cumulé) dans le back-bone

Number at risk	Baseline*	Week 24	Week 48	Week 72	Week 96
Randomised cohort (n)	..	247	228	217	213
Non-randomised cohort (n)	..	87	83	72	66

	Randomised cohort (n=272)	Non-randomised cohort (n=99)
Fully active antiretrovirals‡ in initial OBT		
0 agents	16 (6%)§	80 (81%)¶
1 agent	142 (52%)	19 (19%)¶
2 agents	114 (42%)	0
>2 agents	0	0



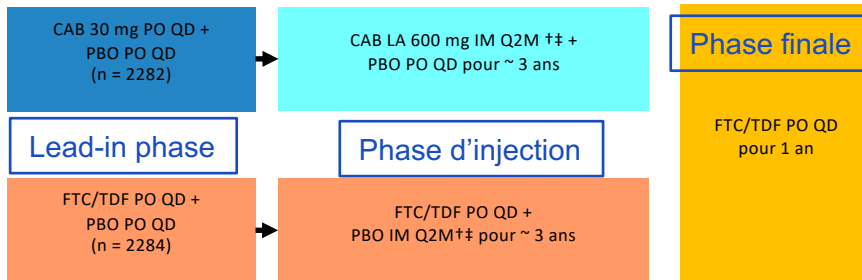
Cabotegravir pour la prévention du VIH (PrEP)

Semaine 5

Semaine 153

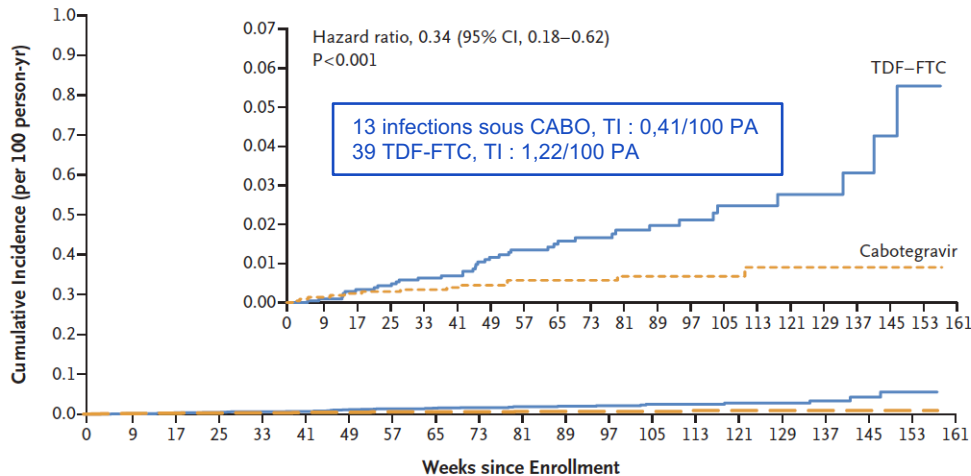
Randomisé, double-aveugle

HSH et Transgenre VIH- ≥ 18 ans à haut risque*; non VHB/VHC, cl creatine ≥ 60 mL, pas d'UDIV < 90 jours (N = 4566)



HPTN 083

A Incident HIV Infection



Infection VIH sous Cabotegravir :

- Groupe A : 4 infections avant prise médicamenteuse dont 1 avec résistance inhibiteur d'intégrase
- Groupe B : Pas d'exposition récente au CABO (n=5)
- Groupe C : infection avant injection de Cabo (n=3)
- Groupe D : sous Cabo avec bonne adhérence et C cabo (n=4)
- Groupe B, C, D : 9 tests de résistance, dont 4 avec des résistances aux inhibiteurs d'intégrases

Sous TDF/FTC, seulement 2/39 infections VIH avaient des Concentrations de TDF/FTC adéquates; 6 infections avec mutations nrti

- El grade 3 ou plus 33% (distribution similaire)
- El grave 5,3%, distribué de façon similaire
- Douleurs au sites d'injection :50 arrêts (2,4%) sous CABO-LA

No. at Risk	0	9	17	25	33	41	49	57	65	73	81	89	97	105	113	121	129	137	145	153	161
TDF-FTC	2281	2132	2081	2019	1913	1765	1624	1494	1295	1132	965	817	644	517	401	311	231	150	85	33	0
Cabotegravir	2280	2138	2091	2031	1920	1776	1633	1489	1315	1124	957	798	644	503	401	318	243	173	111	42	0

Etude ANRS PREVENIR : efficacité de la PrEP en continu et à la demande en vie réelle (5)

Etude de cohorte, en ouvert, région parisienne, début des inclusions mai 2017

Critères d'inclusion : adultes VIH- à risque, utilisation non systématique du préservatif, Clairance créatinine > 50 ml/mn, Ag HBs négatif si « à la demande »

- **Incidence globale du VIH : 0,11/100 p-a (IC 95 % : 0,04 - 0,23) (6 cas)**
- **Taux de sortie d'étude : 14,4/100 p-a**

Incidence du VIH (suivi médian de 22,1 mois et 5 633 personnes-année)

Traitement	Suivi participants-année	Incidence du VIH pour 100 participants-année (IC 95 %)	IRR (IC 95 %)
TDF/FTC en continu (n = 1 544)	2 583	0,12 (0,02 - 0,34)	0,99 (0,13 - 7,38)
TDF/FTC à la demande (n = 1 515)	2 554	0,12 (0,02 - 0,34)	

- **Infections VIH évitées estimées à 361 ***

* En appliquant un taux d'incidence de 6,6/100 p-a comme dans le bras placebo de l'essai ANRS Ipergay

- Population plus difficile à atteindre ou garder dans le soin : jeunes (18-24 ans), précaire, atcd troubles psychiatriques (Tassi et al. CROI 2021)

Dyslipidémie et switch TDF vers TAF (comobidités)

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Weight and Metabolic Changes After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide

A Cohort Study

Bernard Surial, MD*; Catrina Mugglin, MD, MSc*; Alexandra Calmy, MD, PhD; Matthias Cavassini, MD; Huldrych F. Günthard, MD; Marcel Stöckle, MD; Enos Bernasconi, MD; Patrick Schmid, MD; Philip E. Tarr, MD; Hansjakob Furrer, MD; Bruno Ledergerber, PhD; Gilles Wandeler, MD, MSc†, and Andri Rauch, MD†, and the Swiss HIV Cohort Study‡

Ann Intern Med 2021

- Cohorte suisse de 4375 PVVIH sous TDF > 6 mois (2016-2019)
- Médiane d'âge 50 ans, 26% de femmes
- 3484 (79,6%) switch vers TAF et 891 poursuite vers TDF
- Après 18 mois, switch vers TAF associé :
 - augmentation significative de la prise de poids (+ 1,7 kg vs 0,7 kg)
 - A une obésité accrue : 13,8% vs 8,4%
 - Augmentation significative du taux de Cholesterol total (ajusté) (0,25 mmol/L), HDL (0,12 mmol/L), LDL (0,12 mmol/L et TG (0,18 mmol/L) (mais pas du rapport CHT/HDL)
 - Pas d'isque accru de diabète

Quels impacts cliniques au long cours ?

Kaposi chez PVVIH avec contrôle immunovirologique (comorbidités)

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



CD4/CD8 Ratio and the Risk of Kaposi Sarcoma or Non-Hodgkin Lymphoma in the Context of Efficiently Treated Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: A Collaborative Analysis of 20 European Cohort Studies

Fabienne Caby,^{1,2} Marguerite Guiguet,² Laurence Weiss,³ Alan Winston,⁴ Jose M. Miro,⁵ Deborah Konopnicki,⁶ Vincent Le Moing,⁷ Fabrice Bonnet,⁴ Peter Reiss,⁸ Cristina Mussini,⁹ Isabelle Poizat-Martin,¹¹ Ninon Taylor,¹² Athanasios Skoutelis,¹³ Laurence Meyer,¹⁴ Cécile Goujard,¹⁵ Barbara Bartmeyer,¹⁶ Christoph Boesecke,¹⁷ Andrea Antinori,¹⁸ Eugenia Quiros-Roldan,¹⁹ Linda Wittkop,^{20,21} Casper Frederiksen,²² Antonella Castagna,²³ Maria Christine Thurnheer,²⁴ Veronica Svedhem,²⁵ Sophie Jose,²⁶ Dominique Costagliola,² Murielle Mary-Krause,² and Sophie Grabar^{2,27}; for the (CD4/CD8 ratio and cancer risk) project Working Group for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord

Low CD4/CD8 ratios were associated with KS risk (hazard ratio [HR] = 2.02 [95% confidence interval {CI} = 1.23–3.31]) when comparing CD4/CD8 = 0.3 to CD4/CD8 = 1)
Similar results with increased associations were found in PLWH with CD4 \geq 500/mm³ at virological control (HR = 3.27 [95% CI = 1.60–6.56] for KS)

A comparative study of classic and HIV-viremic and aviremic AIDS Kaposi sarcoma

David Séverin^a, Faiza Bessaoud^{c,*}, Nadia Meftah^d, Aurelie Du Thanh^a, Brigitte Tretarre^c, Bernard Guillot^a and Alain Makinson^b

See related paper on page 515



22^{es} JNI, Montpellier du 30/08 au 1^{er}/09/2021

Clinical Infectious Diseases

BRIEF REPORT

Recurrence and Occurrence of Kaposi's Sarcoma in Patients Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) and on Antiretroviral Therapy, Despite Suppressed HIV Viremia

Romain Palich,¹ Marianne Veyri,² Marc-Antoine Valantin,¹ Anne-Geneviève Marcelin,³ Amélie Guihot,⁴ Valérie Pourcher,¹ Aude Jary,³ Caroline Solas,⁵ Alain Makinson,⁶ Isabelle Poizat-Martin,⁷ Dominique Costagliola,⁸ Jean-Philippe Spano,² and Christine Katlama¹; for the CancerVIH Study Group

Troubles neurocognitifs chez les PVVIH (comorbidités)

Variable	People Living Without HIV (CONSTANCES cohort) (n, %) n = 1000	People Living With HIV (n, %) n = 200
Frascati criteria		
NCI	242 (24.2)	71 (35.5)
Asymptomatic neurocognitively impaired	192 (19.2)	49 (24.5)
Mild neurocognitive disorder	47 (4.7)	21 (10.5)
HIV-associated dementia	3 (0.3)	1 (0.5)
	-1.5 standard deviation of the norm cutoff classification	
NCI	93 (9.3%)	40 (20%)
Multivariate Normative Comparison^a		
NCI	60 (6.4%)	27 (14.6%)

Term "HIV-associated dementia" used despite the fact that individuals from CONSTANCES were not living with HIV, as defined in the Frascati criteria.

Abbreviations: CONSTANCES, Cohorte des consultants des Centres d'exams de santé; HIV, human immunodeficiency virus; NCI, neurocognitive impairment.

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Increased Prevalence of Neurocognitive Impairment in Aging People Living With Human Immunodeficiency Virus: The ANRS EP58 HAND 55–70 Study

Alain Makinson,^{1,2} Jonathan Dubois,² Sabrina Eymard-Duvernay,² Pascale Leclercq,⁴ Olivia Zaegel-Faucher,⁵ Louis Bernard,⁶ Matteo Vassallo,⁷ Claudine Barbat,⁸ Christian Gény,⁹ Eric Thouvenot,¹⁰ Dominique Costagliola,¹¹ Anna Ozguler,¹² Marie Zins,¹² Mélanie Simony,¹³ Jacques Reynes,¹² and Claudine Berr²

Table 3. Association Between Living With Human Immunodeficiency Virus and Cognitive Impairment Using Different Outcomes

Outcome	Unadjusted		Model 1 ^a		Model 2 ^b	
	OR [CI 95%]	LRT PValue	OR [CI 95%]	LRT PValue	OR [CI 95%]	LRT PValue
NCI Frascati (inferred)	1.74 [1.25–2.41]	.0011	1.74 [1.26–2.41]	.0002	1.50 [1.04–2.16]	.02
NCI Frascati (sensitivity analysis)	1.87 [1.30–2.70]	.0011	1.88 [1.30–2.71]	.001	1.84 [1.21–2.79]	.005
-1.5 standard deviation	2.47 [1.64–3.73]	<.0001	2.46 [1.65–3.70]	<.0001	2.24 [1.39–3.62]	.001
Multivariate normative comparison	2.45 [1.51–3.99]	.0006	2.44 [1.51–3.95]	<.0001	2.00 [1.13–3.50]	.008



En vous remerciant pour votre attention

- **Je remercie :**
 - Le meilleur de...
 - Clinical care options...
 - Pubmed....