



Meilleur de...

The 31th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Denver, Etats-Unis

CROI 2024

CROI 2024

Avec le soutien
institutionnel de



GILEAD

Du 3 au 6 mars 2024

Le contenu du compte rendu est sous la seule responsabilité du coordonnateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de son objectivité. Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un recueil de résumés de communications dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique.

L'équipe de rédaction

François Raffi
CHU Nantes



Jacques Reynes
CHU Montpellier



Charlotte Charpentier
CHU Bichat



Gilles Peytavin
CHU Bichat



Jade Ghosn
CHU Bichat



Déclaration publique de liens d'intérêts

- Laurent HOCQUELOUX : GILEAD, MSD et ViiV HEALTHCARE



I.	Epidémiologie	6 à 13
II.	Résistance	14 à 26
III.	Réservoir	27 à 43
IV.	Pharmacologie	44 à 51
V.	bNAbs	52 à 67
VI.	Traitements antirétroviraux	68 à 116
VII.	Mère - Enfant	117 à 136
VIII.	Co-morbidités	137 à 166
IX	Co-infections	167 à 179
X.	Prévention VIH (PEP - PrEP)	180 à 195
XI.	Prévention et traitement des IST	196 à 217

IV. Pharmacologie



PK de glécaprèvir/pibrentasvir LA im chez l'animal (1)

Rappels

- Plusieurs STR pangénotypiques de deux agents directs anti-VHC (DAA) approuvées sont utilisées :
 - Glecaprèvir / pibrentasvir (300 / 120 mg qd) pdt 8 sem. → RVS12 de 83 % à 98 %
 - Sofosbuvir / velpatasvir (400 / 100 mg qd) pdt 12 sem. → RVS12 de 89 % à 99 %
 - Sofosbuvir / daclatasvir (400 / 600 mg qd) pdt 12 sem. → RVS12 de 88 % à 98 %
- Les caractéristiques physicochimiques (solubilité) et PK (courte $t_{1/2}$ et C_{min} cibles po) font de glecaprèvir (GLE) et pibrentasvir (PIB) des candidats potentiels pour une formulation LA parentérale

- Objectif** : étudier la faisabilité d'une formulation GLE / PIB LA im chez le rat

Méthode : formulation des Long Acting injectables

GLE et PIB sont dissous dans un solvant non miscible à l'eau + solution aqueuse d'excipients



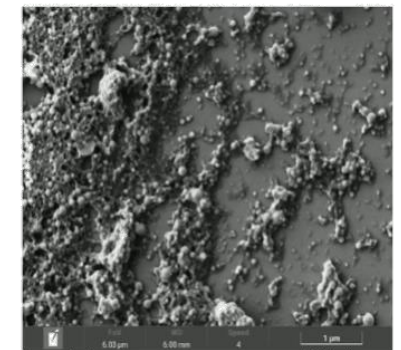
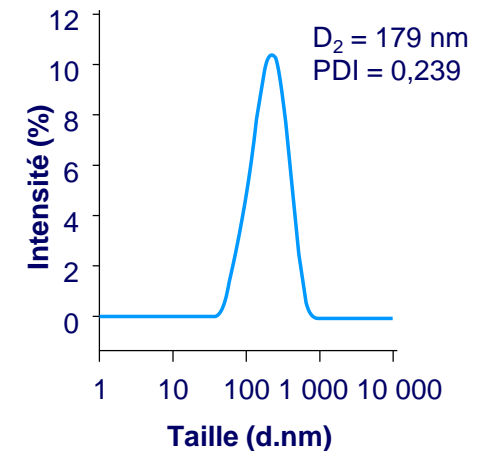
Agitation à haute énergie du mélange par sonication pour réaliser une émulsion



Volatilisation à sec de l'émulsion pour éliminer eau et solvant et générer une poudre contenant des nanoparticules de GLE et PIB solides



Reconstitution de la poudre dans une solution aqueuse réalisant ainsi une émulsion compatible avec im ou sc



VI. Traitements antirétroviraux

1. Schémas po qd
2. Schémas Long acting
3. Nouvelles molécules



VI. Traitements antirétroviraux

1. Schémas po qd



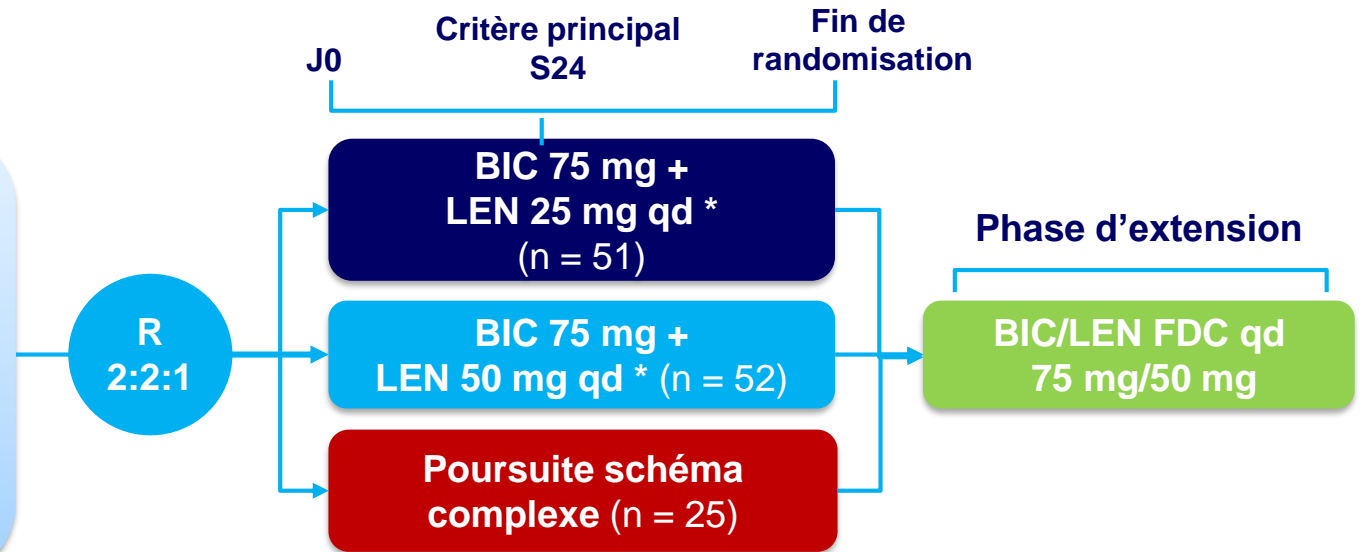
DOR/ISL (100/0,75 mg qd) en switch et mutations archivées

- **Analyse post-hoc examinant l'impact de la préexistence de mutations de résistance (RAM) archivées** dans le maintien de la suppression virologique sous DOR/ISL (100/0,75 mg) dans les essais de phase 3 P017 et P018. Les participants à ces essais devaient avoir à l'inclusion une CV < 50 c/ml et l'absence connue d'un échec thérapeutique ou de résistance à DOR
- **Une recherche de RAM dans l'ADN proviral** (GenoSure Archive[®] Assay Monogram Bioscience) de J0 a pu être réalisée pour 90 % des participants
- **Parmi les 889 participants ayant reçu DOR/ISL** avec des données de résistances disponibles
 - **M184I/V détectée chez 5,2 % (n = 46) des participants**
Aucun d'entre eux n'a développé après switch pour DOR/ISL de virémie significative (CV ≥ 200 c/ml confirmée) ou de « low-level viremia » (CV entre 50 et 200 c/ml)
 - **Des mutations aux INNTI ont été détectées chez 32,3 % (n = 287)**, dont V179A/D/E/I/L/M/T : 13,3 %, K103N/R/S : 7,3 %, E138A/G/K/Q : 5,2 %, V106A/I/M : 4,5 %, K101A/E/T : 2 % ;
2/287 (0,7 %) ont eu une virémie significative mais étaient inobservants (concentration indétectable d'ISL) et 3/287 ont présenté une « low-level viremia »
- **Conclusion** : absence d'impact de la présence de mutations archivées dans l'efficacité en switch de DOR/ISL (100/0,75 mg)

BIC + LEN po qd en simplification d'un schéma complexe : phase 2 de l'essai ARTISTRY-1 (1)

- **ARTISTRY-1** : essai randomisé, ouvert, phase 2/3
- **Schéma Phase 2**

- 128 adultes sous un schéma ARV complexe
 - IPb ou INNTI + ≥ 1 troisième agent autre que INTI
 - Ou schéma ≥ 2 cps/j ou nécessitant ≥ 2 prises/j
 - Ou schéma avec ARV parentéral (en excluant CAB/RPV) + ARV oraux
- CV < 50 c/ml depuis au moins 6 mois
- Pas d'exposition préalable à LEN, ni R à BIC, ni infection VHB, DFG ≥ 15 ml/min



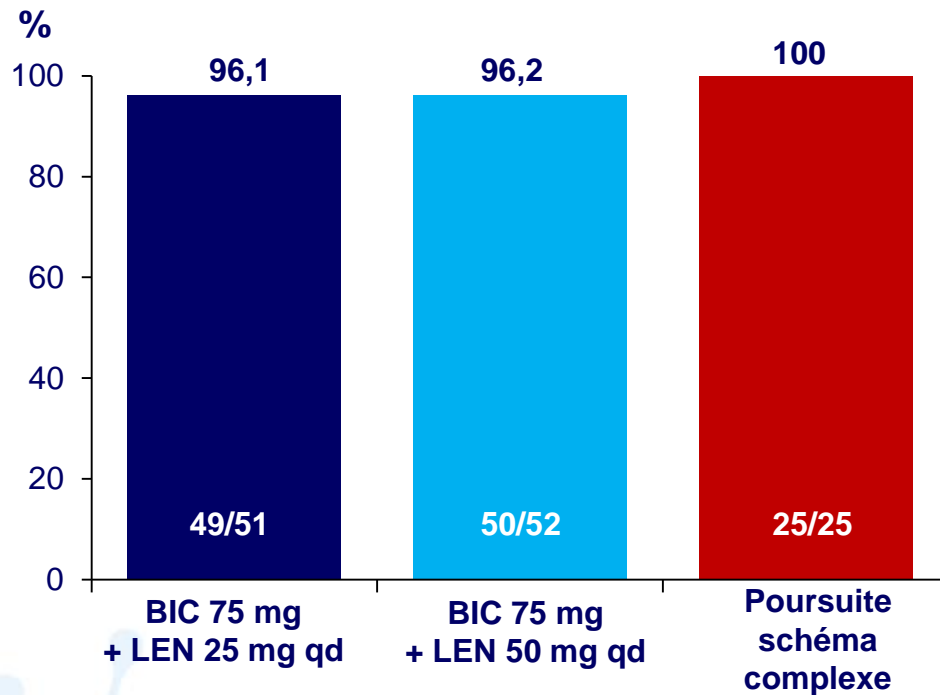
* LEN dose de charge 600 mg po J1 et J2

- **Caractéristiques initiales des participants**

- Age médian : 60 ans, femmes : 19 %
- Médiane ancienneté VIH : 27 ans ; Médiane CD4 : 610/mm³
- Raison du schéma complexe : 81 % pour historique de résistance
- Nombre médian de comprimés = 3 (63 % sous DRV/b + DTG \pm TAF/FTC ou INNTI)

BIC + LEN po qd en simplification d'un schéma complexe : phase 2 de l'essai ARTISTRY-1 (2)

CV < 50 c/ml à S24 (Snapshot)



- CV > 50 c/ml à S24 : 1 seul participant (sous BIC/LEN 50 mg)
 - CV < 50 c/ml au-delà de S24 sans modification de traitement
 - Pas de génotype/phénotype disponible car CV < 200 c/ml

Effets indésirables sur 24 semaines

	BIC 75 mg + LEN 25 mg (n = 51)	BIC 75 mg + LEN 50 mg (n = 52)	Poursuite (n = 25)
El liés au traitement	9 (18 %)	3 (6 %)	0
El sévères	2 (3,9 %)	1 (1,9 %)	2 (8 %)
El conduisant à arrêt du traitement	1 (2 %) Nausées à J1 grade 1	1 (1,9 %) Vomissements	0

- **Conclusion : poursuite du développement**
 - Choix BIC 75 mg + LEN 50 mg pour la phase 3
 - Développement d'une combinaison en 1 cp (STR)

VI. Traitements antirétroviraux

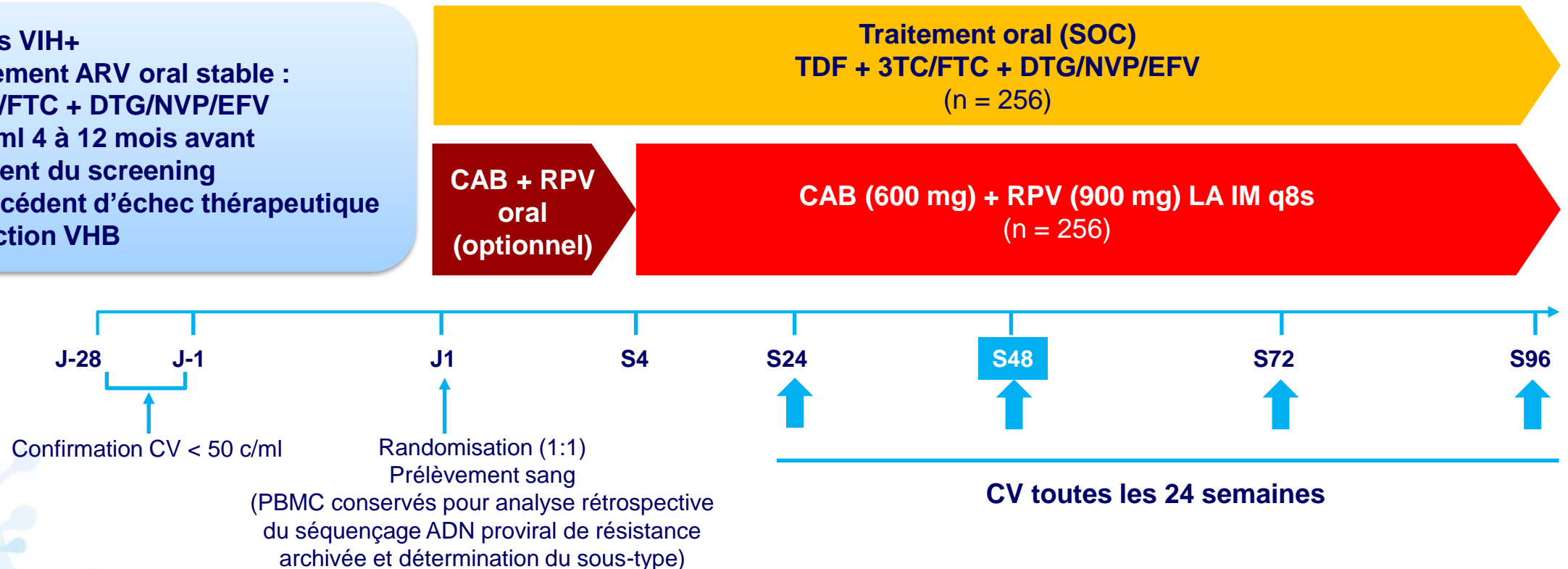
2. Schémas Long acting



CAB/RPV q8s comme stratégie de switch en Afrique : résultats S48 de l'essai CARES (1)

- Essai randomisé Phase 3b, ouvert, multicentrique, de non infériorité
- 8 sites Afrique sub-saharienne (Ouganda, Kenya, Afrique du Sud)
- 1 039 personnes screenées, 512 randomisées (527 exclusions dont 375 pour anti-HBc+ et 33 Ag HBs+)

- 512 adultes VIH+
- Sous traitement ARV oral stable : TDF + 3TC/FTC + DTG/NVP/EFV
- CV < 50 c/ml 4 à 12 mois avant et au moment du screening
- Pas d'antécédent d'échec thérapeutique
- Pas d'infection VHB



- **Critère principal** : % CV < 50 c/ml à S48 (Snapshot FDA), non infériorité sur population ITT (marge 10 %)

CAB/RPV q8s comme stratégie de switch en Afrique : résultats S48 de l'essai CARES (2)

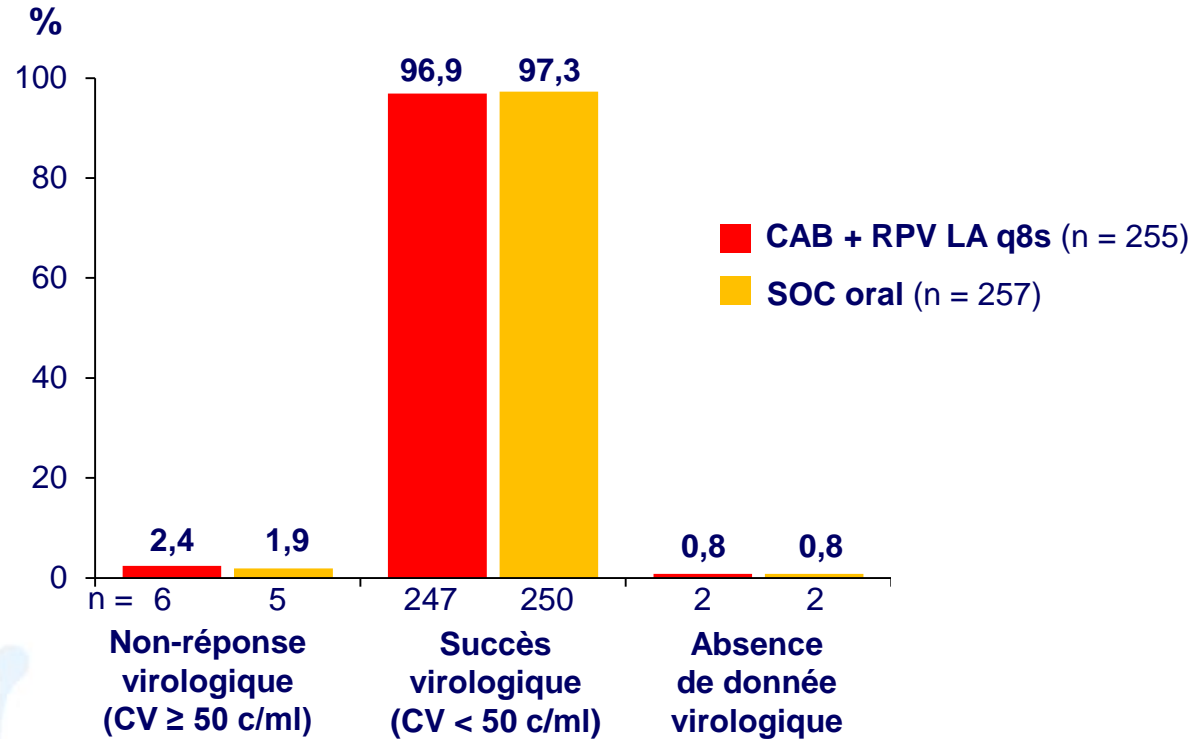
Caractéristiques à l'inclusion

	CAB + RPV LA (n = 256)	Traitement oral (SOC) (n = 257)	Total (n = 512)
Femmes	57 %	58 %	58 %
IMC ≥ 30 kg/m ²	22,4 %	19,8 %	21,1 %
Durée de 1 ^{ère} ligne ARV, médiane (IQR)	8 ans (4-13)	7 ans (4-13)	8 ans (4-13)
Exposition préalable à INNTI	73 %	74 %	74%
Traitement avec INI au screening	91 %	93 %	92 %
Traitement avec INNTI au screening	9 %	7 %	8 %
Analyse ADN J0 (sur PBMC conservés)			
Sous-type viral A1	56 %	57 %	56 %
Mutations de résistance à RPV	12,5 % (25/200)	14,7 % (26/177)	13,5 % (51/377)
Résistance intermédiaire/élevée* à RPV	8,5 % (17/200)	11,9 % (21/177)	10,1 % (38/377)
Mutations de résistance à CAB	15,8 % (15/95)	16,5 % (14/85)	16,1 % (29/180)
Résistance intermédiaire/élevée* à CAB	10,5 % (10/95)	5,9 % (5/85)	8,3 % (15/180)

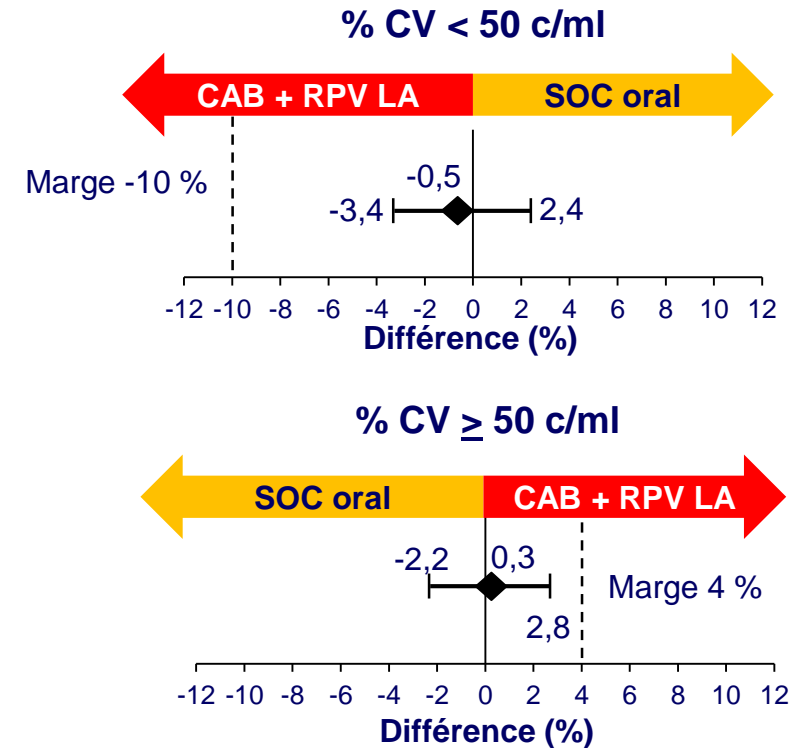
* Selon algorithme de Stanford

CAB/RPV q8s comme stratégie de switch en Afrique : résultats S48 de l'essai CARES (3)

Devenir virologique à S48



Différence ajustée (IC 95 %)

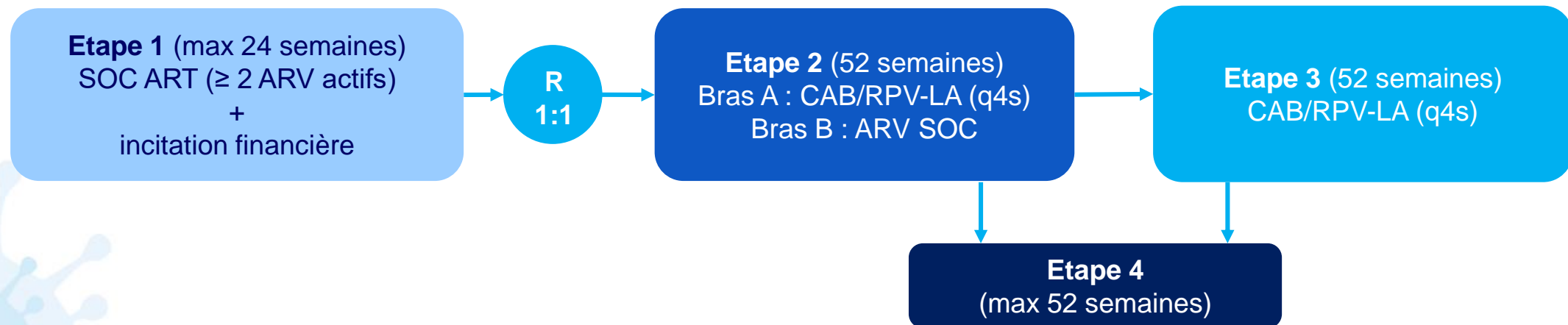


- **2 échecs virologiques dans le bras CAB + RPV LA, 0 dans le bras SOC oral :**
 - 1 confirmé (2 CV ≥ 200 c/ml) à S48 : 8 608 c/ml, pas d'injection retardée, sous-type A1, IMC 26 kg/m², pas de R à J0, émergence de R à RPV (V108I, E138K, V179L) et intermédiaire à CAB (E92V, N155H, L74M), re-suppression sous TDF/3TC/DTG
 - 1 non confirmé (décès avant re-test) à S48 : 44 984 c/ml, pas d'injection retardée, sous-type D, IMC 22 kg/m², à J0 : R faible RPV (K103N/S, E138A) et pas de mutation INI, à l'échec R faible RPV (K103N/S, V106A, E138A) et R élevée à CAB et intermédiaire à DTG (G118R)

CAB/RPV LA q4s chez les patients en difficulté d'observance : essai ACTG A5359 LATITUDE (1)

- **Essai ACTG** (Etats-Unis) randomisé, en ouvert
- **Comparaison** CAB/RPV LA im mensuel vs traitement ARV oral « Standard of Care » (SOC)
- **Inclusion de PVIH ayant eu des difficultés d'observance** (mauvaise réponse virologique après au moins 6 mois de traitement ARV oral, ou interruption de suivi clinique avec, au moins, 6 mois de non observance)
- **Non inclusion** : hépatite B, mutations de résistance aux INI ou à RPV dans historique ou au screening ; pas d'exclusion sur critère de CD4, CV, prise d'alcool/substance ou domicile instable

Schéma de l'étude



- **Critère principal** : échec du traitement défini comme la survenue d'un échec virologique confirmé ou d'un arrêt de traitement dans l'étape 2

Caractéristiques des patients (étapes 1 et 2)

J0 étape 1 (n = 434)

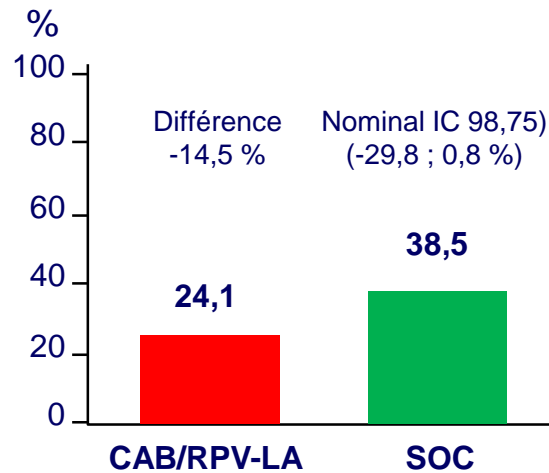
Age (ans), médiane (IQR)	40 (32-51)
Femme	30 %
Transgenre	5 %
Afro-américains	64 %
UDI présent ou passé	14 %
Ancienneté VIH, ans, médiane (IQR)	13 (7 - 21)
Critère de non observance	
Mauvaise réponse virologique	65 %
Perdu de vue	20 %
Les deux critères	15 %
CV à l'inclusion (c/ml)	
< 200	32 %
201 - 10 000	25 %
10 001 - 100 000	28 %
> 100 000	14 %
CD4, /mm ³ , médiane (IQR)	270 (116 - 498)

J0 étape 2 (n = 294)

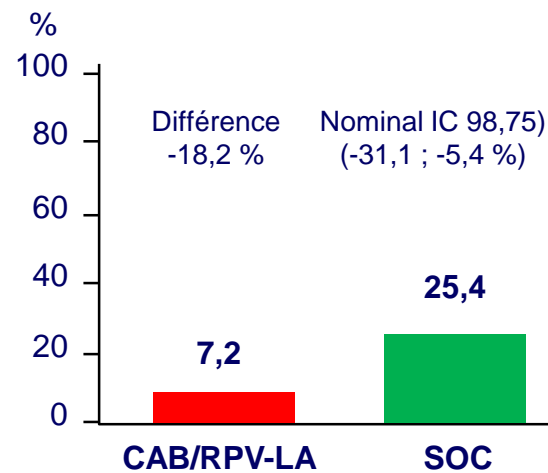
	CAB/RPV LA (n = 146)	SOC (n = 148)
CV à la randomisation > 200 c/ml	17 % (n = 24) ; dont 8 avec CV > 10 000 c/ml	7 %
CD4/mm ³ , médiane (IQR)	417 (198 - 688)	374 (198 - 605)

Résultats de l'analyse intermédiaire

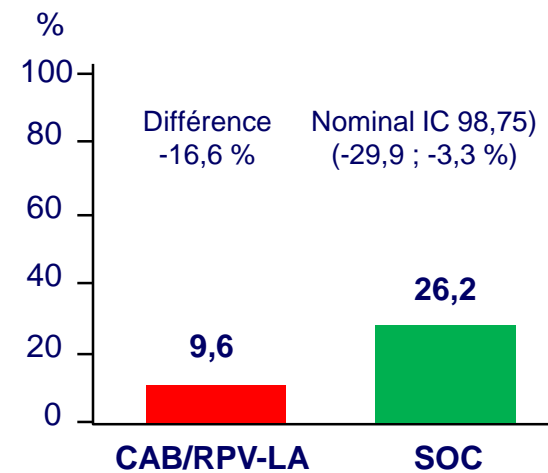
Critère principal : échec du traitement



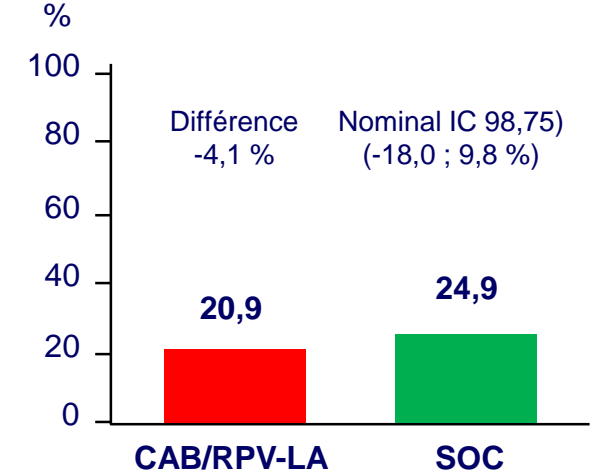
Echec virologique



Echec lié au traitement



Arrêt définitif du traitement



Nb participants

Echec	5	28		6	28		6	28			
Arrêt de Trt	23	19					3	1		25	30

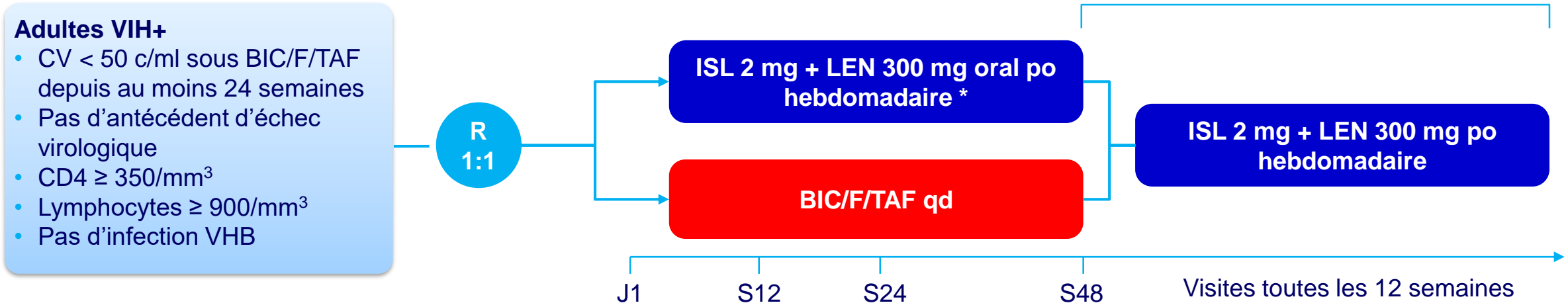
- Suite à ces résultats, le comité indépendant a recommandé en février 2024 l'arrêt de l'étape 2 et de proposer CAB/RPV LA à tous les participants

CAB + LEN LA : une série américaine

- **Objectif** : décrire l'efficacité et la tolérance d'un traitement ARV associant CAB im LA + LEN sc LA \pm d'autres ARV chez des PVVIH chez lesquels une bithérapie par CAB + RPV im LA n'est pas possible et qui ont des difficultés d'observance à un traitement ARV par voie orale
- **Méthode**
 - Revue de dossiers dans 4 cliniques de suivi de PVVIH
 - Critère d'inclusion : difficultés d'observance à un traitement ARV par voie orale \pm ATCD d'échec/résistance aux INNTI
 - Documentation de : CV à J0 de traitement ARV à base de LEN, ATCD de mutations de résistance aux INNTI et/ou aux INI, intervalle entre les injections de CAB im (4 ou 8 semaines), ajout ou non de RPV, IMC, réactions au site d'injection de LEN
- **Résultats**
 - 34 PVVIH ont reçu un traitement ARV à base de CAB + LEN (hommes 76 %, noirs 38 %, âge médian 47 ans, CAB administré toutes les 4 semaines (29 %) ou toutes les 8 semaines (71 %))
 - ATCD de mutations de résistance aux INNTI (19/34), aucun participant avec mutation majeure aux INI
 - Les motifs de prescription de RPV LA en plus de CAB + LEN étaient : CV élevée dans les 3 mois avant l'instauration du traitement ARV injectable (n = 3), déjà sous RPV im LA avec répllication virale persistante sous CAB + RPV (n = 4), autre raison (n = 1)
 - IMC > 30 kg/m² chez 7/33 participants (une donnée manquante)
 - VIH sous type B pour 27/28 et CRF02_AG pour 1/28 participant avec sous-type documenté
 - CV indétectable à J0 du traitement ARV à base de CAB + LEN : 16/34
 - **32/34 participants (94 %) ont obtenu ou maintenu une CV < 75 c/ml après une durée médiane de 8 semaines (IQR = 4 - 16) après instauration de LEN**
 - 44 % des participants ont rapporté des réactions au site d'injection de LEN (32 % grade 1, 12 % grade 2)

ISL + LEN po hebdomadaire en maintenance : résultats S24 de phase 2 (1)

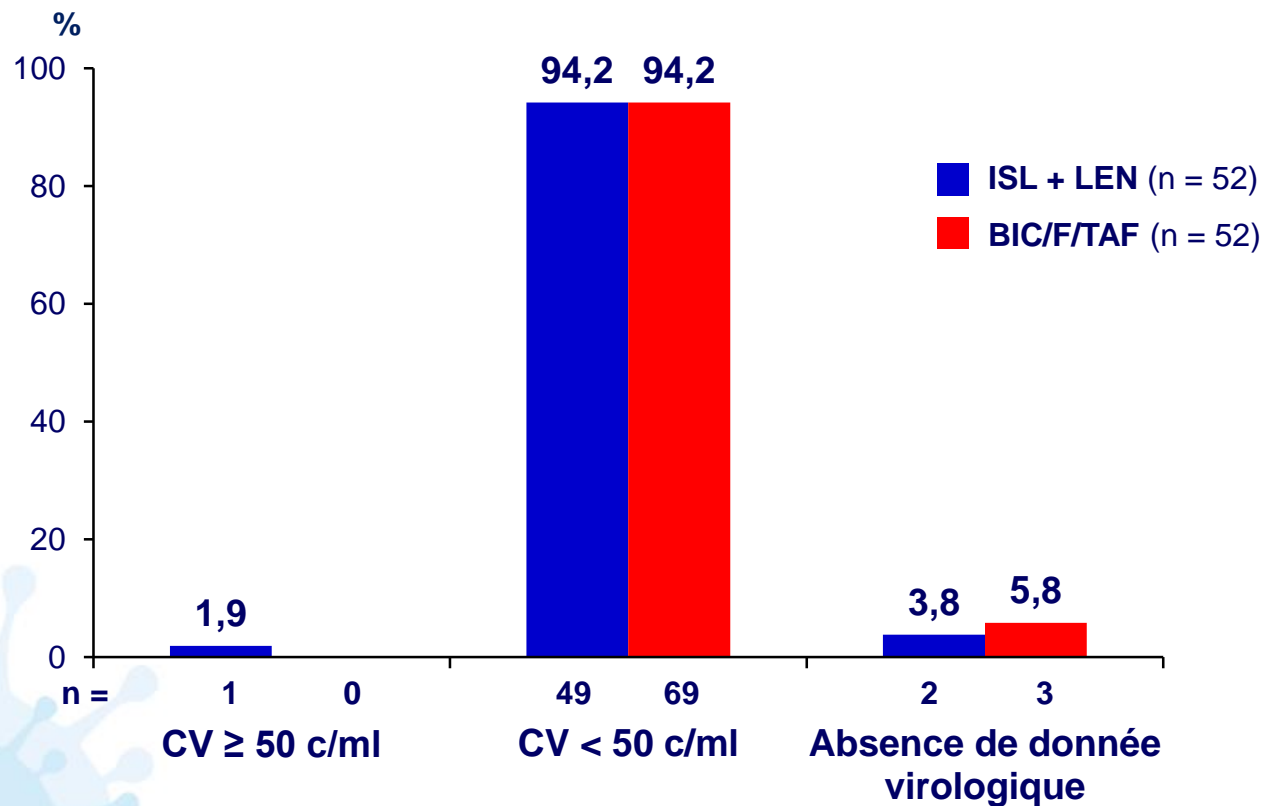
- Essai de phase 2, en ouvert, chez des PVVIH en succès virologique



* 600 mg po de LEN à J1 et J2 comme dose de charge

- **Critère principal** : proportion de patients avec CV > 50 c/ml à S24 (Snapshot FDA)
- **Caractéristiques des patients à l'inclusion (n = 104)**
 - Age médian : 40 ans, femmes : 18 %
 - Moyenne CD4/mm³ (DS) : 786 (249), moyenne lymphocytes totaux/mm³ (DS) : 1 940 (556)

Efficacité à S24



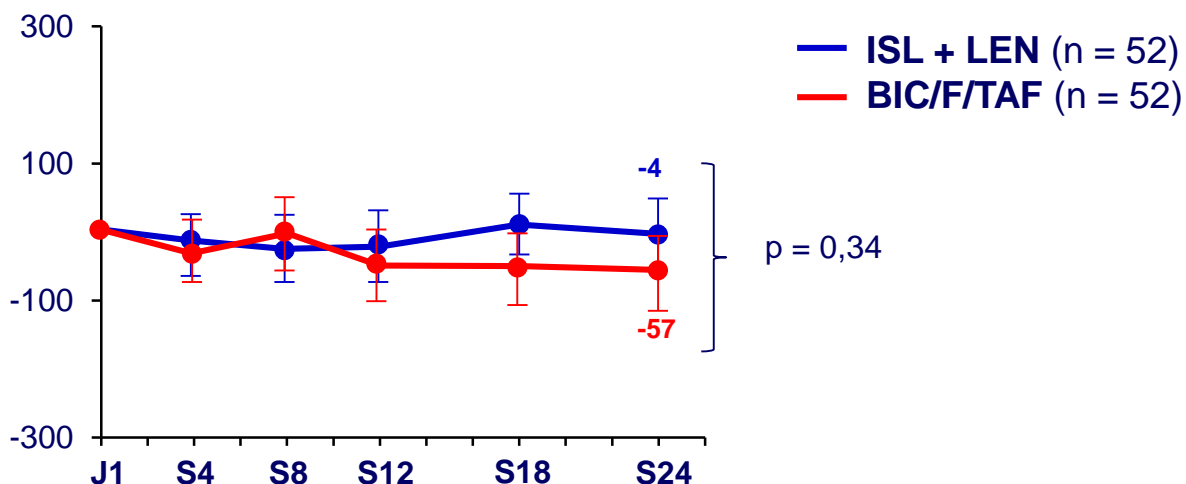
1 participant sous ISL + LEN avec CV > 50 c/ml à S24

	CV (c/ml)
Visite de sélection	< 50
J1	251
S24	64
S30	< 50

- Re-suppression virologique à S30 sans changement de traitement
- Taux plasmatiques adéquats d'ISL et de LEN
- Pas d'émergence de résistance détectée
- Patient resté sous le traitement de l'étude

Variation moyenne (IC 95 %) des CD4 et du nombre absolu de lymphocytes totaux jusqu'à S24

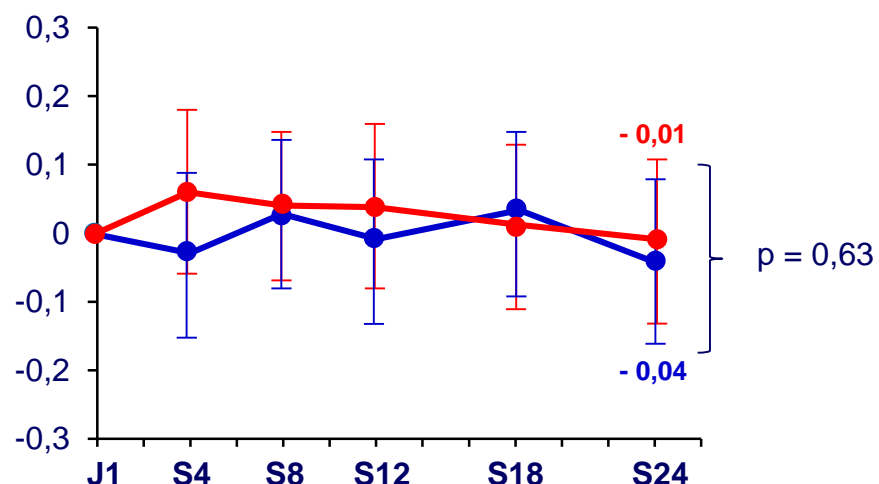
Variation des CD4/mm³



Valeurs moyennes

ISL + LEN	755	738	729	732	766	755
BIC/F/TAF	818	787	813	758	767	761

Variation du nombre absolu de lymphocytes (10³ µ/l)



Valeurs moyennes

ISL + LEN	1,94	1,93	1,97	1,94	1,98	1,92
BIC/F/TAF	1,95	1,97	1,99	1,99	1,97	1,96

- Pas de différence entre les 2 bras de traitement
- Aucun arrêt de traitement pour une baisse des CD4 ou des lymphocytes

VI. Traitements antirétroviraux

3. Nouvelles molécules



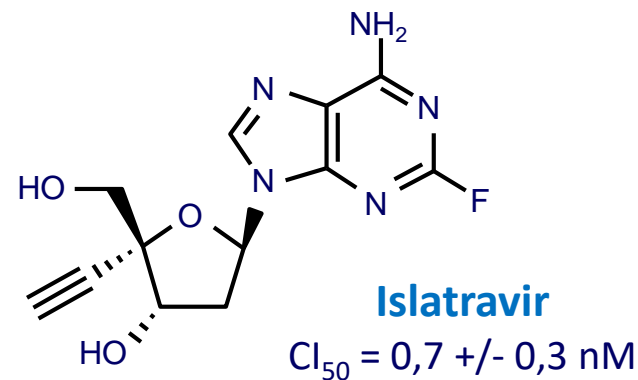
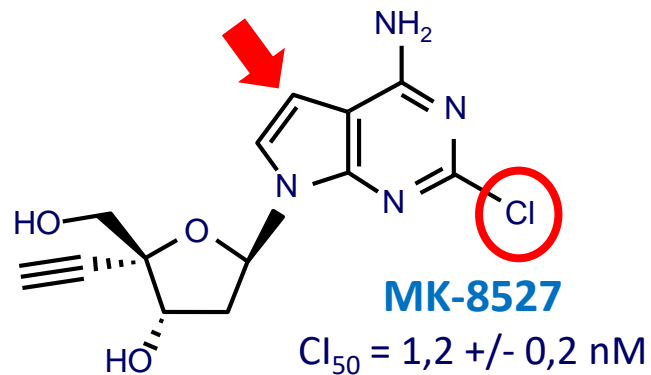
MK-8527, nouvel INTTI : PK et tolérance chez l'adulte sain VIH négatif (1)

- **Rappels**

- MK-8527 (7-deaza-deoxyadenosine) est un dérivé homologue structural d'islatravir, présentant le même mécanisme d'action antiviral (Inhibiteur de translocation, INTTI)
- La modélisation PKPD a permis de déterminer dans les études précliniques sur VIH-1 sauvage une concentration cible intracellulaire de MK-8527-TP $\sim 0,2 \text{ pmol}/10^6 \text{ PBMC}$

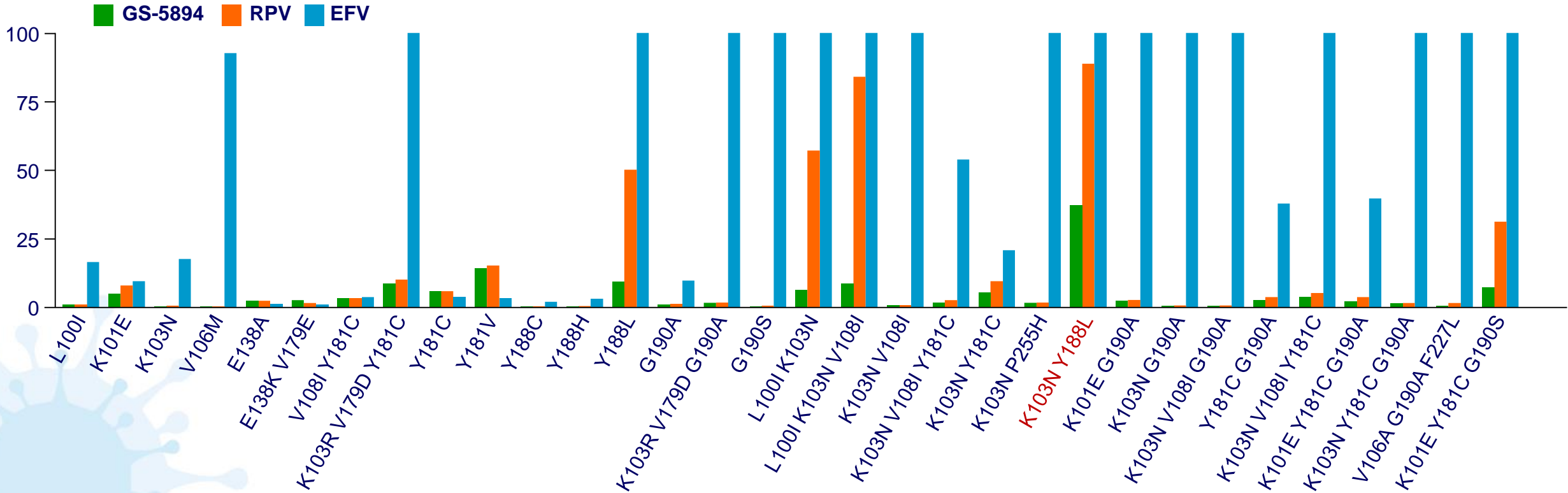
- **Objectifs** : PK et tolérance dans 2 études

- A : escalade de doses uniques po (0,5 à 200 mg) avec effet de l'alimentation sur la dose de 25 mg
- B : escalade de doses multiples po (5 à 40 mg x 3 qs) vs PCB chez l'adulte VIH négatif



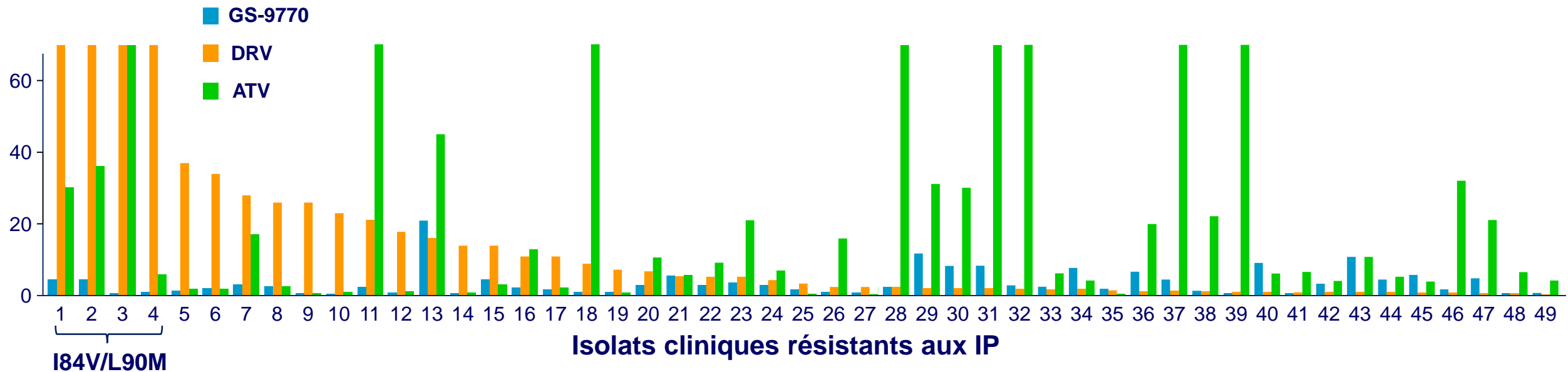
GS-5894 : nouvel INNTI (2)

Activité du GS-5894 contre des isolats cliniques porteurs de mutations INNTI (CI₅₀ Fold Change)



GS-9770 : nouvel IP non boosté (2)

Activité du GS-9770 contre des isolats cliniques porteurs de mutations aux IP (CI_{50} Fold Change)



Synthèse de la sensibilité phénotypique d'un panel de virus résistants aux IP

Fold change (CI_{50})	GS-9770	DRV	ATV
Moyenne (DS)	3,8 (3,8)	52,8 (154,9)	16,4 (23,2)
Extrêmes	0,4 - 2,1	0,3 - 615	0,6 - > 132
Virus avec FC > 10 CI_{50} , n/N (%)	3/49 (6)	17/49 (35)	23/49 (47)

Nouveau CAB ULA tous les 4 mois : Phase 1 (4)

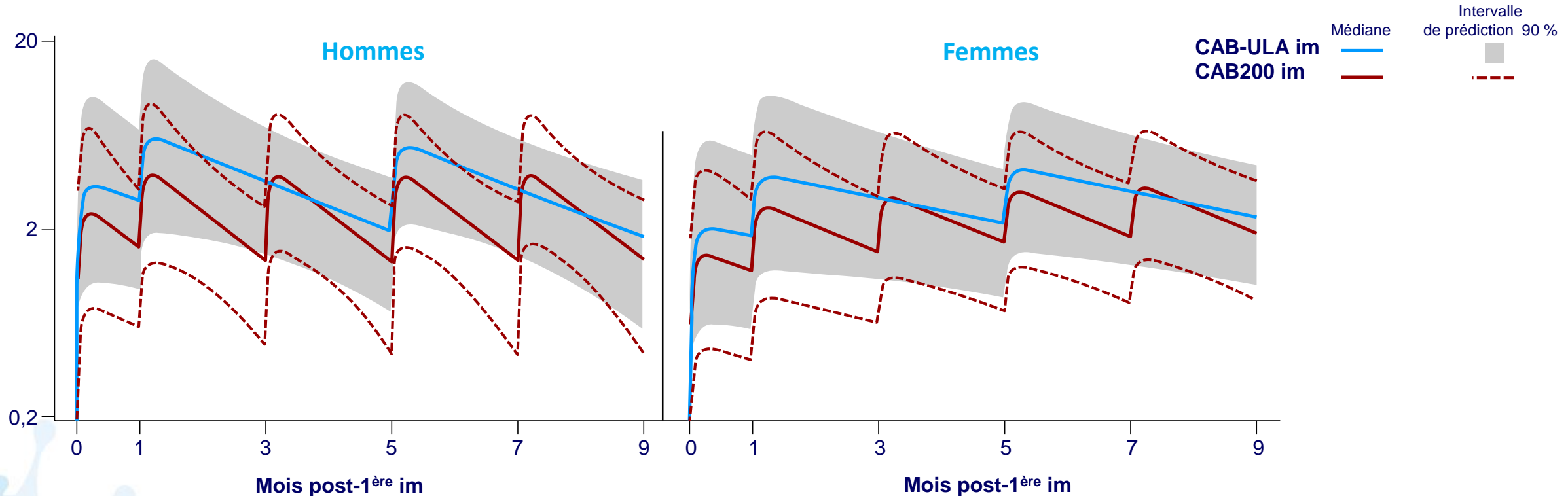
Tolérance de CAB ULA

	sc		im		
	C1 800 mg (2 ml) n = 8	C3 1 200 mg (3 ml) n = 8	C2 800 mg (2 ml) n = 8	C4 1 200 mg (3 ml) n = 8	C5 1 600 mg (3 ml) n = 16
Toutes les RSI, n (%)	8 (100 %)	8 (100 %)	3 (38 %)	8 (100 %)	11 (69 %)
Total des EI à type RSI, n	21	24	5	9	15
Maximum grade 1, n (% de RSI)	19 (90)	22 (92)	4 (80)	9 (100)	14 (93)
Maximum grade 2, n (% de RSI)	2 (10)	2 (8)	1 (20)	0	1 (7)
Maximum grade \geq 3, n (% de RSI)	0	0	0	0	8
Durée, médiane (IQR), jours	15 (6 - 41)	13 (6 - 21)	5 (5 - 8)	4 (3 - 5)	6 (4 - 8)

- Les EI autres que les RSI ne sont pas fréquents
- La voie im pour CAB ULA était mieux tolérée que la sc :
 - En sc, 100 % (16/16) des participants présentent des RSI à type de nodules, érythème et douleur
 - En im, 69 % (22/32) des participants présentent des RSI à type de douleur (et toutes sauf 1 de grade 1)
- Malgré des doses uniques plus élevées, le profil de tolérance de CAB ULA semble comparable à celui de CAB200 im

Nouveau CAB ULA tous les 4 mois : Phase 1 (5)

Simulations PK plasma (mg/l) de CAB post CAB ULA 1 600 mg (3 ml) im q4m vs CAB200 im

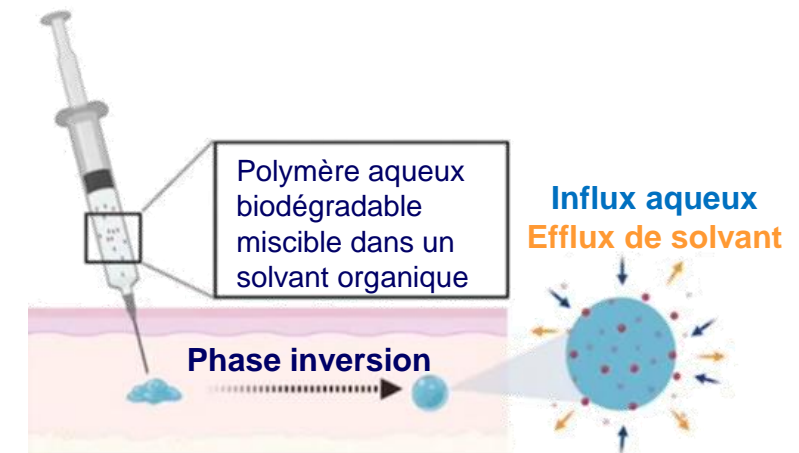


- Les simulations PK prédisent une exposition de CAB plasma plus importante avec CAB ULA im q4m que celle de CA200 im q2m avec une $t_{1/2} > \times 2$
- Développement de CAB ULA im q4m dans la PrEP VIH

PK et tolérance de DTG ULA ISFI chez l'animal (1)

- **Rappels** : In Situ Forming Implant (ISFI) est un dispositif résorbable permettant la libération lente et prolongée de principes actifs comme les ARV ou les contraceptifs
- **Objectif** : étude PK et tolérance chez la souris d'une formulation galénique DTG ULA ISFI avec une durée de libération > 2 mois
- **Méthode**
 - DTG ULA (solution à 350 mg/ml) 50 µl sc à des souris soit 1 160 mg/kg (soit 4 x plus concentré que l'étude présentée en 2022) (*Young I, CROI 2022, Abs. 80*)
 - Similaire à l'étude de 2022 avec évaluation du temps de présence de DTG disponible dans l'ISFI, pente d'élimination de DTG après retrait de l'implant et analyse du polymère résiduel, étude de tolérance et analyse de distribution tissulaire après sacrifice des animaux
 - Etude à 300 jours (vs 90 jours dans l'étude précédente)

ISFI (In Situ Forming Implant) Injection sc, effet dépôt et libération lente du principe actif



Mécanismes de libération du principe actif



Par diffusion

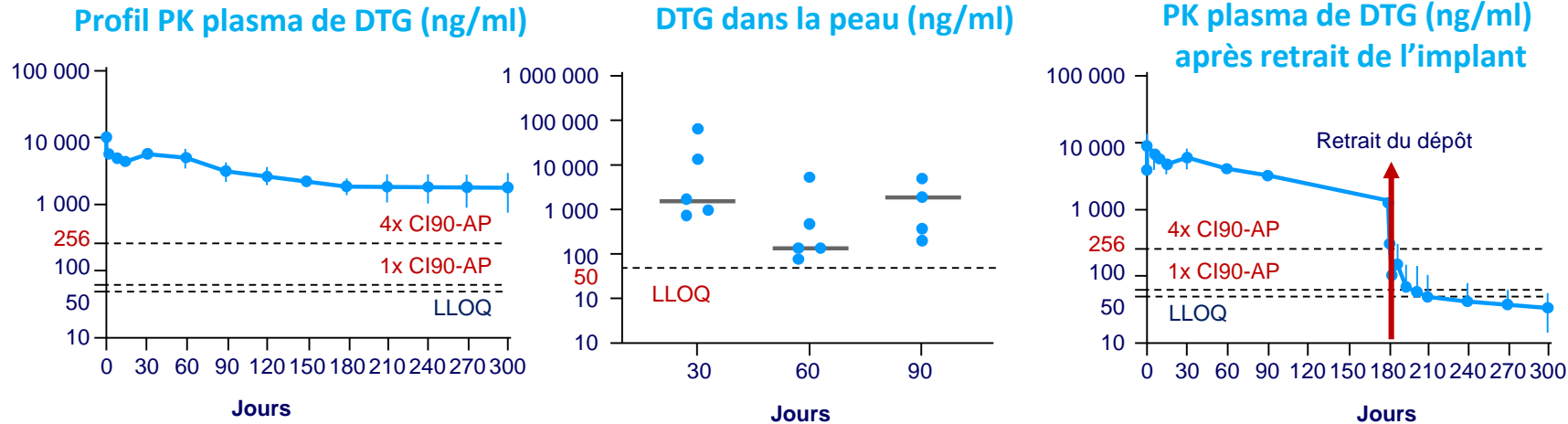


Par dégradation du polymère

PK et tolérance de DTG ULA ISFI chez l'animal (2)

Résultats

- DTG ULA ISFI permet la libération de concentrations plasmatiques de DTG > 4 x CI₉₀-AP pendant 300 jours
- Après exérèse de l'implant, la distribution de DTG est plus prononcée dans le tissu sous-cutané et le plasma
- Les mesures d'IL-6 et TNF- α plasma étaient faibles entre J7 et J180 (inflammation systémique modeste)



Jour	% perte de masse ISFI	% DTG résiduel	% dégradation du polymère
30	19,7 ± 17,0	75,5 ± 13,5	3,9
60	27,8 ± 12,4	71,4 ± 2,5	59,8
180	45,7 ± 9,0	60,2 ± 4,1	78,4

Conclusions

- DTG ULA ISFI est le 1^{er} implant sc destiné à la PrEP biodégradable et extractible si besoin
- DTG ULA ISFI permet des expositions plasmatiques de DTG > 4 x CI₉₀-AP (256 ng/ml) pendant environ 1 an post administration unique
- La pente d'élimination de DTG témoigne de la libération incomplète de DTG à partir du dispositif implantable et explique son accumulation dans le tissu cutané

VII. Mères - Enfants



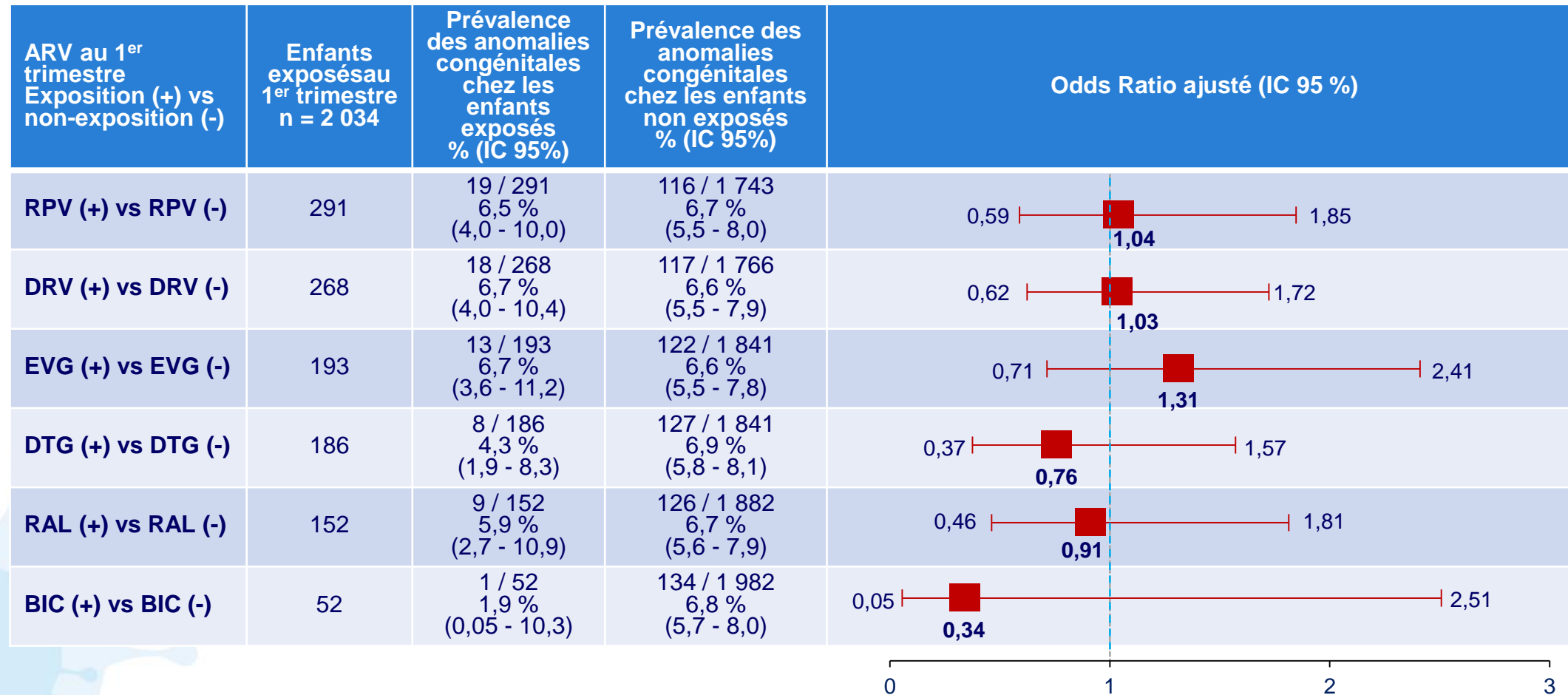
- **Cohorte SMARTT** (Etats-Unis) rapportant les anomalies congénitales notifiées entre 2012 et 2022 chez des enfants nés de mères PVVIH exposés aux plus récents ARV pendant le 1^{er} trimestre de grossesse
- **Méthode**
 - Classification des anomalies selon le système Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP)
 - Modèle statistique ajusté sur l'année de naissance des enfants, l'âge des mères et l'IMC à l'accouchement, le diabète pré gestationnel et l'usage d'alcool au 1^{er} trimestre et tenant compte de la fratrie et/ou de grossesses multiples
 - Sensibilité des analyses ajustée sur le backbone de INTI, tout en excluant les anomalies chromosomiques (n = 10 enfants)
- **Résultats** : 135 anomalies congénitales majeures (6,6 %, IC 95 % = 5,6 - 7,8) sur les 2 034 enfants éligibles

Anomalies congénitales majeures (n = 135)

Anomalies congénitales	Enfants présentant ≥ 1 anomalie congénitale majeure, n (%)
Cardiovasculaire	43 (31,9 %)
Musculosquelettique	37 (27,4 %)
SNC	24 (17,8 %)
Génitale	16 (11,9 %)
Rénale / Urétrale	11 (8,2 %)
Chromosomique	10 (7,4 %)
Gastrointestinale	5 (3,7 %)
Diaphragme/Abdominale	4 (3,0 %)
Respiratoire	2 (1,5 %)
Faciale	3 (2,2 %)
Cutanée	1 (0,8 %)

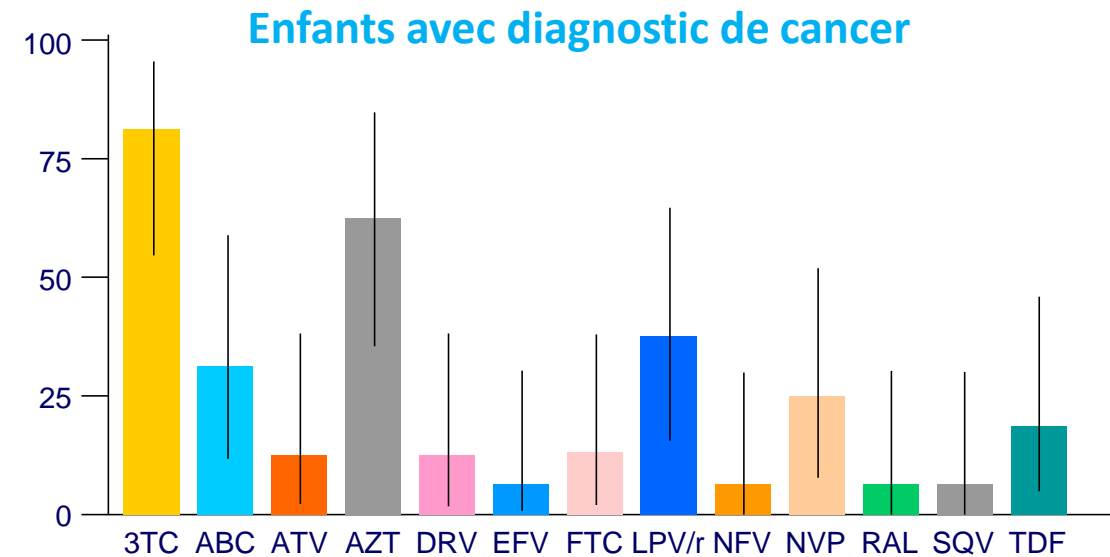
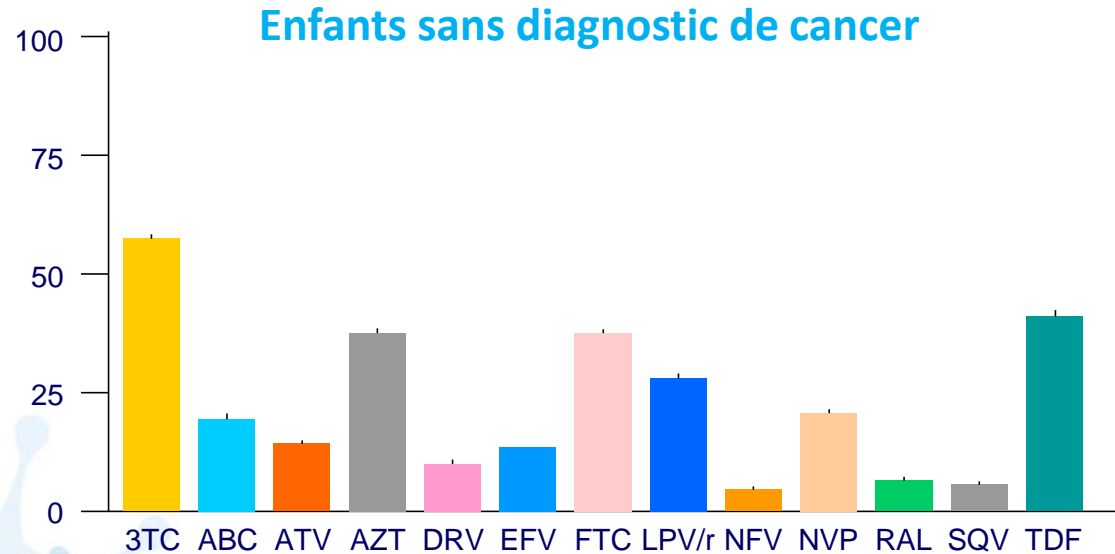
Anomalies congénitales après exposition à des ARV récents au 1^{er} trimestre de grossesse (2)

Odds Ratio ajustés pour la survenue d'au moins une anomalie congénitale majeure chez les enfants ayant été exposés au 1^{er} trimestre aux ARV les plus récents



- **Objectif** : estimer l'incidence des cancers chez les enfants exposés aux ARV in utero et non infectés par le VIH
- **Méthode** : croisement de la base de données des cancers et de la base de données nationale anglaise de surveillance des femmes enceintes vivant avec le VIH et de leurs enfants colligeant les données jusqu'à la confirmation du statut sérologique VIH du nouveau-né
- **Résultats** : 14 047 enfants exposés non-infectés, totalisant 159 241 p-a de suivi ; 19 cas de cancers rapportés, soit une incidence de 1,07 (IC 95 % = 0,62-1,71) pour 10 000 p-a

Proportion exposée aux ARV (%)



Conclusions

- Chez les enfants exposés non infectés avec et sans cancer, pas de différence statistiquement significative selon les ARV auxquels ils ont été exposés in utero
- Pas de différence d'incidence des cancers entre les enfants VIH- exposés aux ARV in utero et la population générale pédiatrique

- **Objectif** : comparer le développement neurocognitif (DNC) dans 3 cohortes d'enfants au Botswana :

- Exposés à DTG in utero, non-infectés (ENI-DTG)
- Exposés à EFV in utero, non-infectés (ENI-EFV)
- Non-exposés non-infectés (NE)

- **Méthode**

- 3 questionnaires validés (BSID-III, BRIE-P-SF et CREDI-short social emotional) administrés aux enfants âgés de 23 à 25 mois
- Enfant « à risque » = score ≥ 1 DS en dessous de la moyenne ou incapable de compléter le BSID-III
- Modèle GEE pour comparer les scores de DNC entre les groupes deux-à-deux

- **Résultats** : données disponibles pour

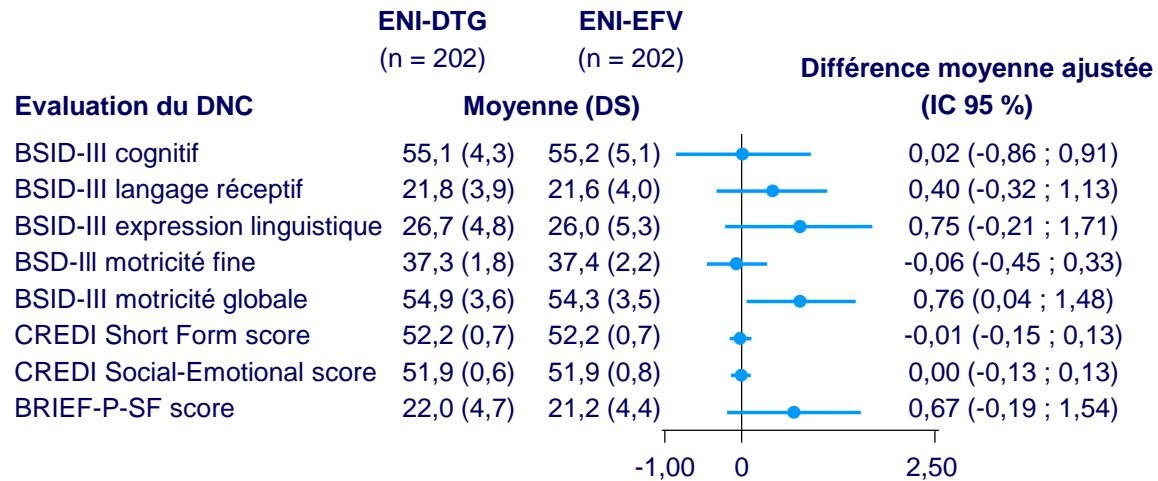
- 202 ENI-DTG
- 202 ENI-EFV
- 160 NE

Comparaison des différents scores de DNC entre ENI et NE

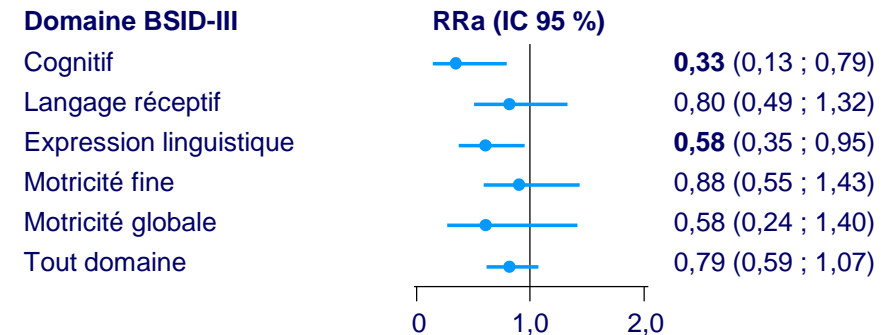
	Scores ENI (n = 404)	Scores NE (n = 160)	Non ajustée		Ajustée	
			Différence moyenne estimée (IC 95 %)	p	Différence moyenne estimée (IC 95 %)	p
BSID-III Cognitif	55,1	55,5	-0,40 (-1,25 ; 0,43)	0,34	-0,23 (-1,13 ; 0,67)	0,62
BSID-III langage réceptif	21,7	21,9	-0,24 (-0,97 ; 0,50)	0,53	0,04 (-0,75 ; 0,84)	0,92
BSID-III Expression	26,3	27,5	-1,15 (-2,02 ; -0,27)	0,010	- 0,80 (-1,81 ; 0,20)	0,12
BSD-III motricité fine	37,3	37,6	-0,26 (-0,62 ; 0,11)	0,17	-0,11 (-0,49 ; 0,28)	0,58
BSID-III motricité globale	54,6	55,6	-0,93 (-1,69 ; -0,17)	0,017	-0,87 (-1,72 ; -0,01)	0,046
CREDI Short form	52,2	52,3	- 0,04 (-0,17 ; 0,08)	0,52	0,02 (-0,12 ; 0,16)	0,80
CREDI Social-emotionnell	51,9	51,8	0,07 (-0,05 ; 0,18)	0,26	0,09 (-0,04 ; 0,22)	0,16
BRIEF-P-SF	21,6	22,3	-0,73 (-1,56 ; 0,10)	0,085	-0,57 (-1,43 ; 0,29)	0,19

Ajustement sur : site d'inclusion, sexe et âge de l'enfant au moment de l'évaluation, âge/niveau d'éducation/statut marital/revenus de la mère, insécurité alimentaire. Comparaison DTG vs EFV : ajustement supplémentaire sur le moment de 1^{ère} exposition in utero à DTG ou EFV, allaitement maternel

Scores moyens de DNC chez ENI-DTG vs ENI-EFV



Enfants à risque ENI-DTG vs ENI-EFV



Ajustement sur : site d'inclusion, sexe et âge de l'enfant au moment de l'évaluation, âge/niveau d'éducation/statut marital/revenus de la mère, insécurité alimentaire.
Comparaison DTG vs EFV : ajustement supplémentaire sur le moment de 1^{ère} exposition in utero à DTG ou EFV, allaitement maternel

Conclusions

- Performances globalement équivalentes entre enfants exposés non-infectés et non-exposés, mais avec un risque plus important de difficultés en expression linguistique chez les ENI par rapport à NE
- Les enfants ENI-EFV étaient plus à risque de perturbations cognitives et d'expression linguistique que les enfants ENI-DTG
- Globalement, les performances DNC des enfants ENI-DTG étaient similaires à celles des enfants NE dans tous les domaines évalués

- **Objectif** : comparer le développement neurocognitif (DNC) chez des enfants exposés à la PrEP par TDF/FTC in utero versus des enfants non-exposés
- **Méthode**
 - Cohorte « parents study » au Kenya : femmes VIH-enceintes auxquelles la PrEP a été proposée
 - Sous-groupe avec suivi 60 mois après la naissance
 - Comparaison par modèle de GEE
 - Ajustement sur
 - Niveau d'éducation maternel
 - Statut VIH du partenaire
 - Terme à l'accouchement
 - Sexe de l'enfant
 - Age de l'enfant au moment de l'évaluation
 - Evaluation du DNC selon Malwi Developmental Assessment Tool
 - Motricité fine à 12 et 24 mois
 - Motricité globale à 12 et 24 mois
 - Domaine social
 - Domaine du langage
- **Résultats**
 - 525 enfants non exposés à la PrEP in utero
 - 123 enfants exposés à la PrEP in utero (PrEP instaurée en médiane à 27 SA (22-31), durée médiane d'exposition in utero 12 sem. (7-17))

Evaluation du DNC par domaines spécifiques à 36 et 48 mois selon l'exposition in utero à la PrEP

	Médiane (IQR)		Coeff ajusté (IC 95 %)	p
	Exposition à la PrEP in utero			
	Oui (n = 123)	Aucune (n = 525)		
36 mois				
Social	30 (26 - 31)	28 (26 - 31)	0,07 (-1,61 ; 1,76)	0,86
Langage	29 (27 - 31)	29 (26 - 31)	0,54 (-1,57 ; 2,66)	0,59
Motricité fine	30 (29 - 34)	32 (28 - 34)	-0,50 (-1,49 ; 0,49)	0,34
Motricité globale	31 (29-33)	31 (29 - 34)	-0,17 (-1,19 ; 0,85)	0,75
48 mois				
Social	33 (31 - 34)	33 (31 - 34)	0,17 (-0,67 ; 1,01)	0,67
Langage	34 (32 - 35)	35 (33 - 36)	-0,45 (-1,23 ; 0,33)	0,26
Motricité fine	38 (36 - 39)	38 (37 - 40)	-0,59 (-1,39 ; 0,21)	0,18
Motricité globale	36 (35 - 37)	36 (35 - 37)	-0,12 (-0,67 ; 0,43)	0,64

VIII. Comorbidités



Effets délétères de la présence de gp120 soluble dans le plasma chez des PVVIH avec CV < 50 c/ml (1)

- **Rationnel**

- Activation immune chronique chez les PVVIH même avec CV contrôlée
- La gp de surface de l'enveloppe (gp120) peut se détacher des cellules infectées et des particules virales → gp120 soluble (gp120s) dans le plasma
- Actions immunomodulatrices in vitro de gp120s :
 - induction de la libération de cytokines pro-inflammatoires
 - sensibilisation de cellules non infectées à l'ADCC
- Possible persistance de gp120s dans le plasma à faibles niveaux après initiation des ARV

- **Objectif** : évaluation d'un possible rôle des gp120s dans les mécanismes d'inflammation chronique

- **Patients et méthode**

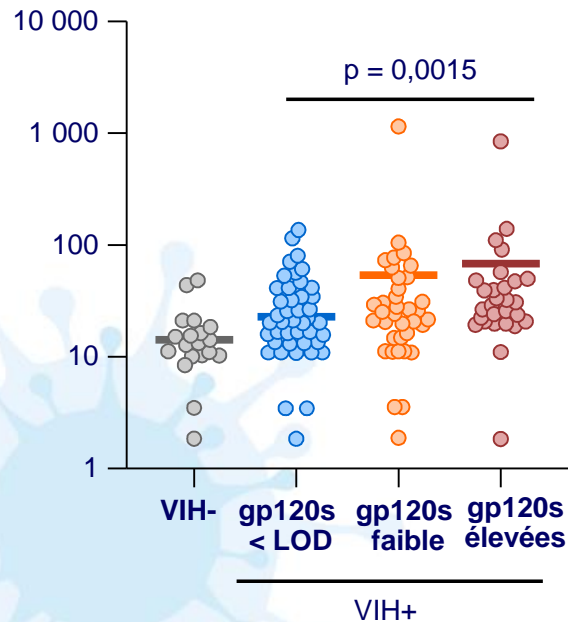
- Cohorte canadienne VIH & âge : PVVIH > 40 ans OU durée d'infection VIH > 15 ans
- 805 PVVIH inclus, 54 ans en médiane, 87 % d'hommes
- 244 participants non infectés par le VIH
- Critère principal de jugement : survenue d'un évènement cardiovasculaire
- Mise au point d'un test pour quantifier la gp120s plasmatique

Effets délétères de la présence de gp120 soluble dans le plasma chez des PVVIH avec CV < 50 c/ml (2)

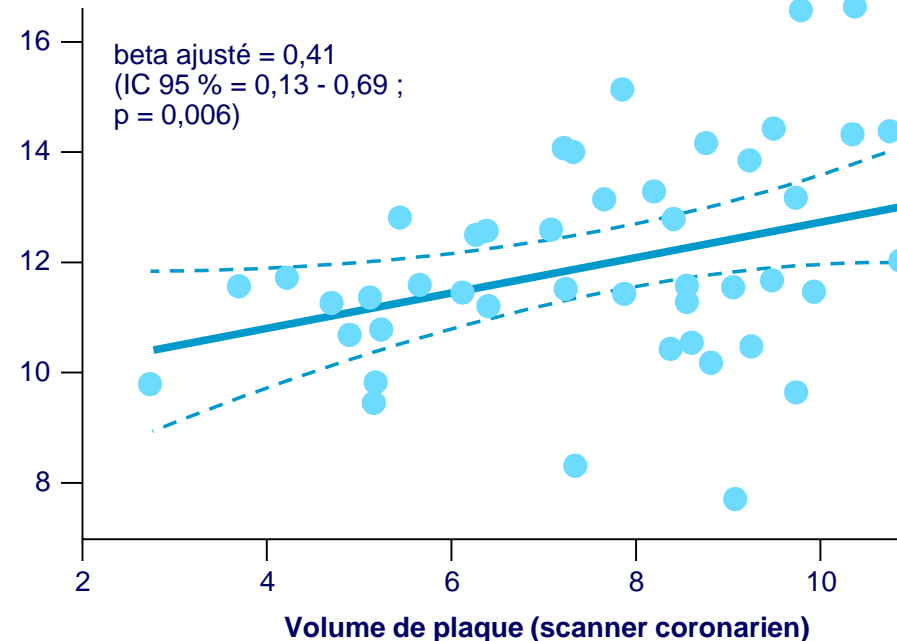
Résultats

- Détection de gp120s chez 107/386 PVVIH (28 %)
- Chez les PVVIH en suppression virologique, la présence de gp120s est associée à un :
 - niveau plus élevé d'IL-6
 - nombre plus faible de cellules CD4
 - volume plus important des plaques d'athérosclérose

Dosage d'IL-6 (pg/ml)



gp120s (absorbance, unité relative)

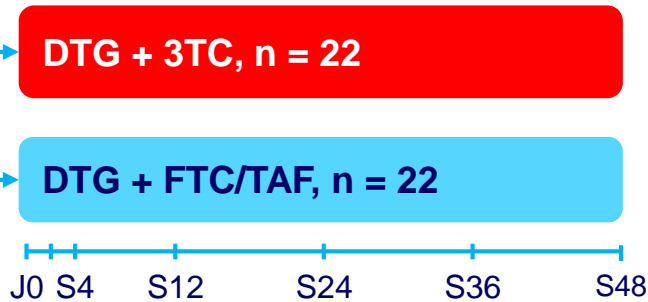


- **Conclusion** : description d'effets délétères de la présence de gp120 solubles sur l'activation immune dans un sous-groupe de PVVIH traités efficacement depuis longtemps ; mécanisme à investiguer

DTG/3TC vs DTG + TAF/FTC en initiation : marqueurs virologiques, inflammation, activation (essai DUALITY) (1)

Essai randomisé ouvert monocentrique

PVVIH, naïfs ARV
CV < 500 000 c/ml
Ag HBs négatif
DFGe > 50 ml/min



Caractéristiques initiales (n = 44)

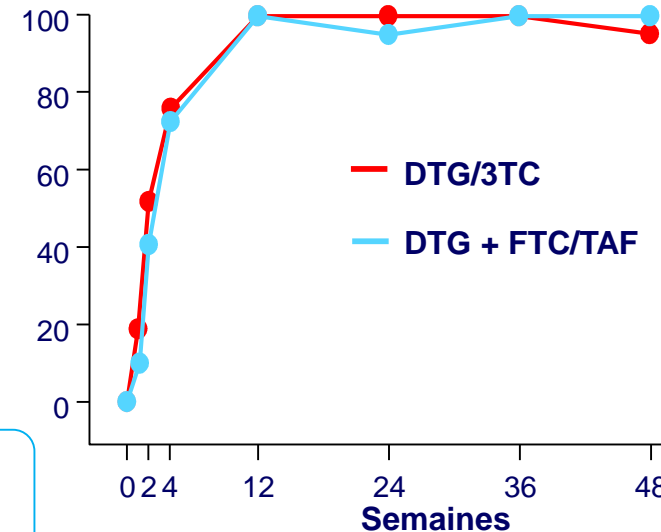
- Hommes : 100 %, HSH : 89 %
- CV médiane : 30 519 c/ml
- CV > 100 000 c/ml : 23 %
- CD4/mm³ : médiane 455 (IQR : 335-567)
- Rapport CD4/CD8 : médiane 0,5

Sur l'ensemble des marqueurs étudiés,
pas de différence significative entre les bras 2DR et 3DR

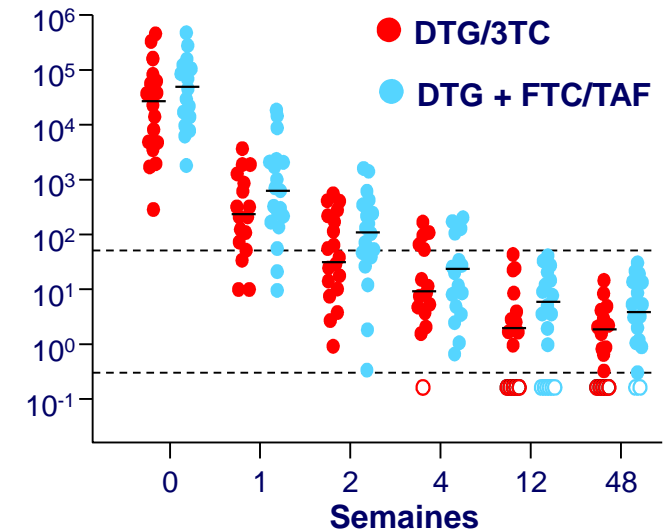
Marqueurs mesurés

- CV et virémie résiduelle (CV ultrasensible LOD < 1 c/ml)
- Réservoir : ADN proviral total et intact mesurés par PCR digitale (IPDA), ARN associé aux cellules (PCR digitale), réservoir inducible : CD4 infectés capables de produire de la p24 sous stimulation mesurée par test VIP-SPOT
- Marqueurs solubles inflammatoires (CD14s, FABP2, TRAIL, IP10, IL-6, CRP, D-Dimères) mesurés par ELISA
- Activation immunitaire (HLA-DR et CD38) et marqueurs d'épuisement (PD-1 et TIGIT) sur CD4 et CD8 déterminés par cytométrie de flux

% CV < 50 c/ml

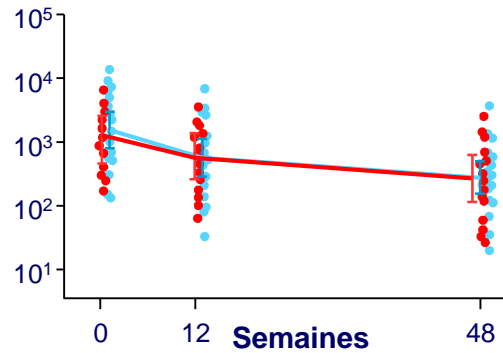


Virémie résiduelle (log₁₀ c/ml)

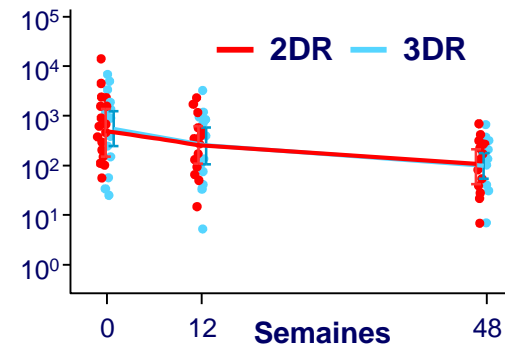


Evolution du réservoir viral au cours des 48 semaines

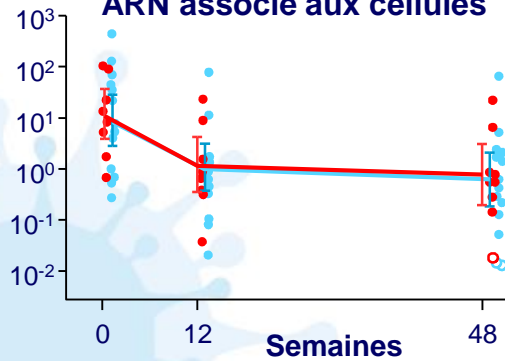
ADN proviral total c/10⁶ CD4



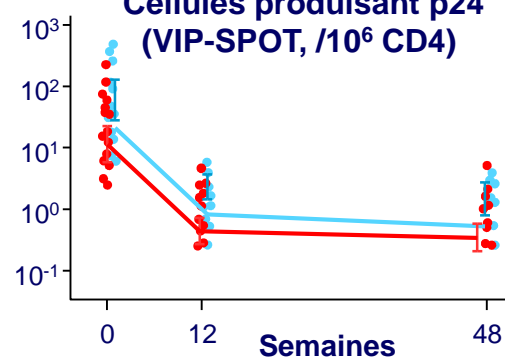
ADN proviral intact c/10⁶ CD4



ARN associé aux cellules

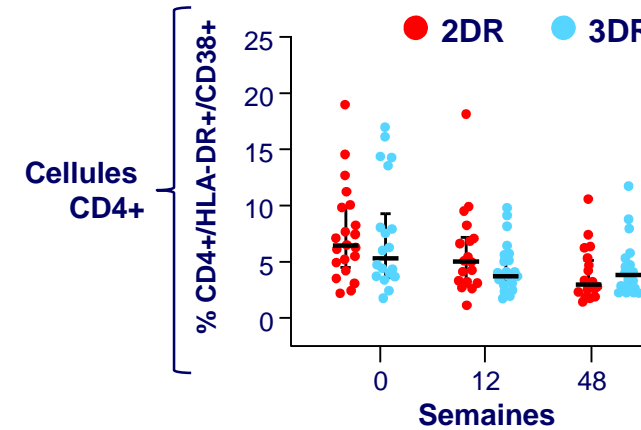


Cellules produisant p24 (VIP-SPOT, /10⁶ CD4)

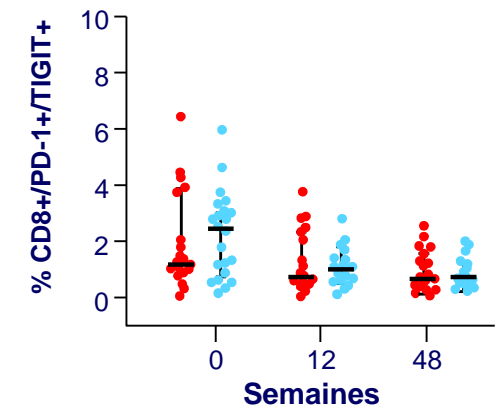
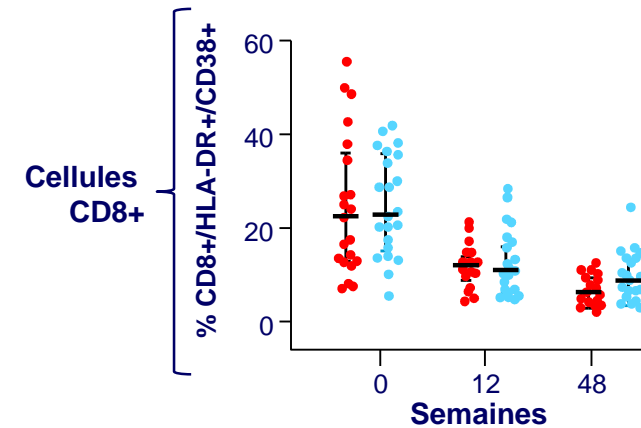
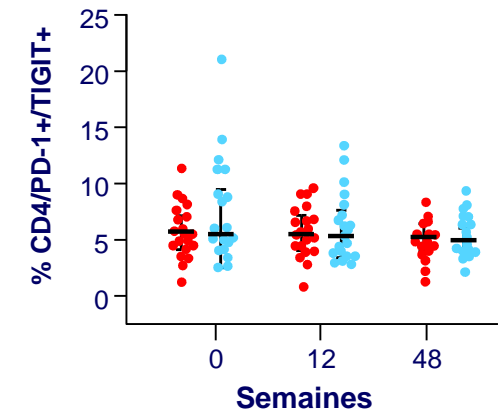


Evolution de l'activation et des marqueurs d'épuisement immunitaire

Activation



Epuisement



p > 0,05 pour toutes les comparaisons entre les 2 groupes

NAFLD et fibrose avancée chez les PVVIH (1)

- Cohorte prospective, 8 centres Etats-Unis
- Adultes sous ARV ≥ 6 mois avec CV > 200 c/ml, sans maladie chronique hépatique (VHB, VHC, Alcool, etc.) ni cancer. Grossesses exclues
- Elastographie impulsionnelle à vibration contrôlée
 - NAFLD/Stéatose si paramètre d'atténuation contrôlée ≥ 263 dB/m
 - Fibrose avancée par mesure de la rigidité hépatique ≥ 11 kPa

Caractéristiques des participants

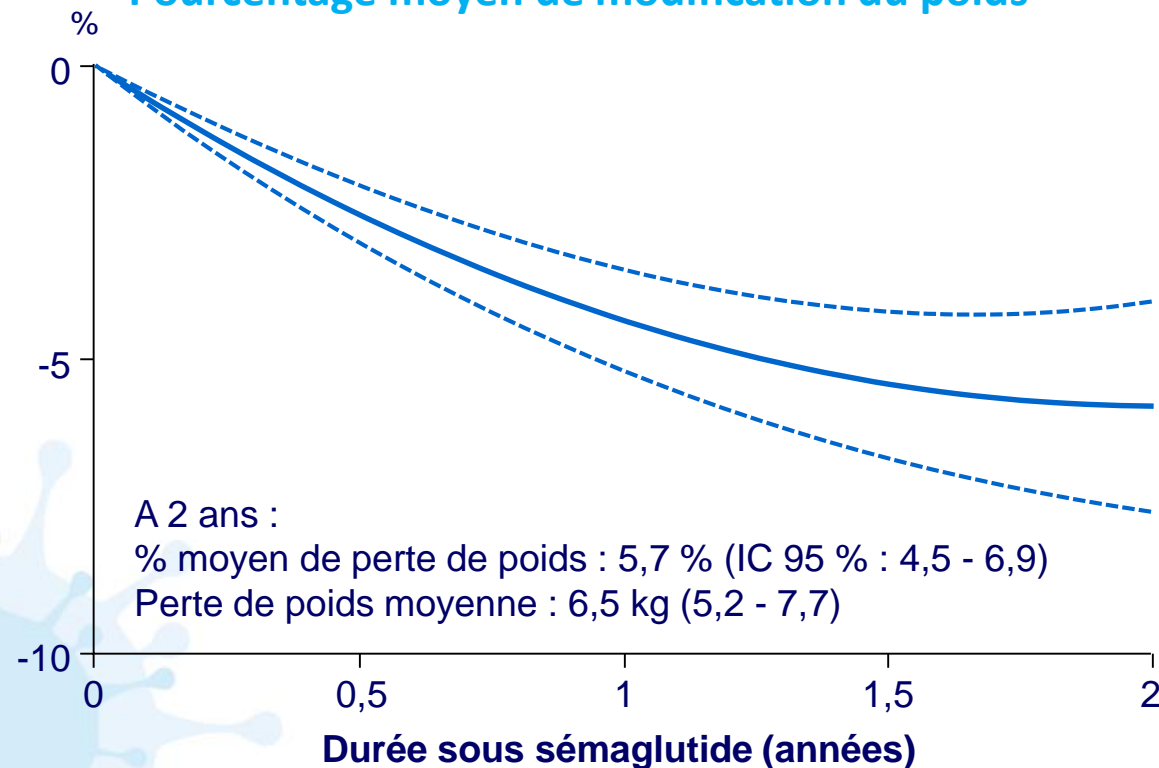
	n = 654
Age moyen	53,5 ans
Hommes	73 %
IMC (kg/m ²)	30,5
Hypertension	55 %
Diabète	19 %
Hyperlipidémie	39 %
Durée infection VIH	19,1 ans
CV indétectable	83 %
CD4/mm ³	727
Sous INI	84 %
HbA1c	5,94 %
ALAT, UI/l	29,9
ASAT, UI/l	27,6
Fib-4 $> 2,67$	5 %
NAFLD (PAC ≥ 263 dB/m)	53 %
Elastométrie ≥ 11 kPa	6 %

- Facteurs associés avec NAFLD
 - Âge plus avancé
 - Homme
 - IMC élevé
 - Tour de taille élevé
 - ALAT élevées
 - Triglycérides élevées
- Facteurs associés avec fibrose avancée
 - IMC élevé
 - Tour de taille élevé
 - ASAT élevées
 - Phosphatases alcalines élevées
 - Plaquettes basses
- NAFLD et fibrose avancées chez les noirs non hispaniques moins fréquentes

Sémaglutide chez les patients VIH : impact sur le poids

- Etude rétrospective monocentrique
- Analyse de tous les patients ayant initié sémaglutide po ou sc entre 2018 et 2022 (faible dose de sémaglutide : 70 %, forte dose : 19 %)
- 222 patients (âge moyen 53 ans, 75 % hommes, 77 % diabétiques), suivi moyen 1,1 année

Pourcentage moyen de modification du poids



Perte de poids à 2 ans en fonction de l'IMC initial

Classe IMC (kg/m ²)	Perte de poids, kg (IC 95 %)
Normal (18,5 - 24,9)	- 4,1 (- 0,2 ; -7,9)
Surpoids (25 - 29,9)	- 4,6 (- 2,3 ; - 6,9)
Obésité classe I (30 - 34,9)	- 5,4 (- 3,4 ; -7,3)
Obésité classe II (35 - 39,9)	- 7,6 (-5,7 ; -9,5)
Obésité classe III (≥ 40)	- 8,8 (-6,7 ; -10,9)

- Perte de poids plus importante
 - avec dose plus élevée de sémaglutide
 - chez les patients non-diabétiques

- **Sémaglutide** = agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1)
- Essai monocentrique, randomisé, en double aveugle, contre placebo :
sémaglutide 0,25 mg sc 1 fois par sem. x 4 sem., puis 0,5 mg sc 1 fois par sem. x 4 sem.,
puis 1 mg sc 1 fois par sem. x 24 sem.
- **Critères d'inclusion**
 - Age \geq 18 ans
 - CV < 400 c/ml depuis plus de 6 mois sous ARV
 - IMC > 25 kg/m²
 - Tour de taille abdominale > 95 cm et rapport taille/hanches > 0,94 chez les hommes
(> 94 cm et > 0,88 chez les femmes)
 - Impression subjective d'augmentation de la corpulence abdominale depuis l'initiation des ARV
- **Critère de jugement principal** : mesure du tissu adipeux viscéral abdominal (scanner)
- **Critères secondaires** : poids, tissu adipeux sous-cutané (scanner), graisse totale, abdominale et des membres (DEXA), paramètres inflammatoires

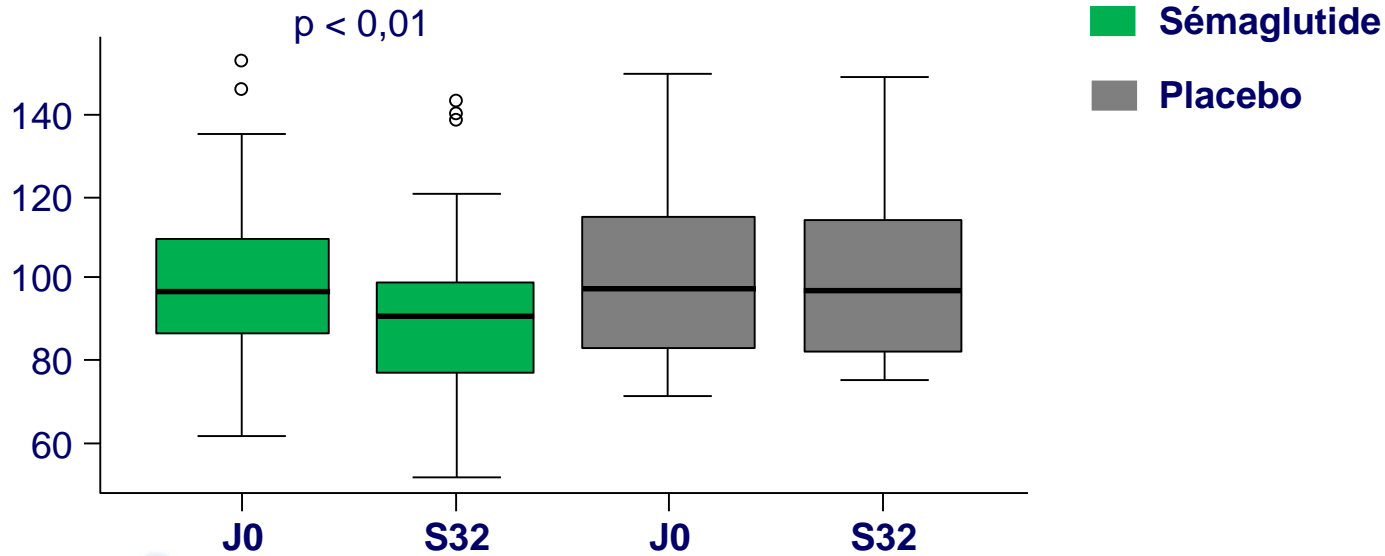
Caractéristiques des participants

	Sémaglutide (n = 54)	Placebo (n = 54)
Age médian, années	53	53
Femme	30 %	50 %
CD4/mm ³ , médiane	826	793
Années depuis initiation ARV, médiane	14	12,3
Sous INI / Sous IP	83 % / 19 %	80 % / 15 %
Poids médian, kg	97,5	97,9
IMC, médiane	32,9	33,8
Tissu adipeux viscéral abdominal (cm ²), médiane	101	118
Tissu adipeux sous-cutané (cm ²), médiane	302	333
Graisse corporelle totale (kg), médiane	34,4	35,5
Graisse cuisse (kg), médiane	15,6	17,9
Masse musculaire totale (kg), médiane	60,1	56,9
HbA1c, médiane	5,5 %	5,6 %

- **Evénements indésirables**
 - 96 % des patients du groupe sémaglutide vs 91 % du groupe placebo
 - EI ≥ 5 % dans groupe sémaglutide :
 - nausées/vomissements
 - douleurs abdominales
 - constipation
 - élévation des triglycérides

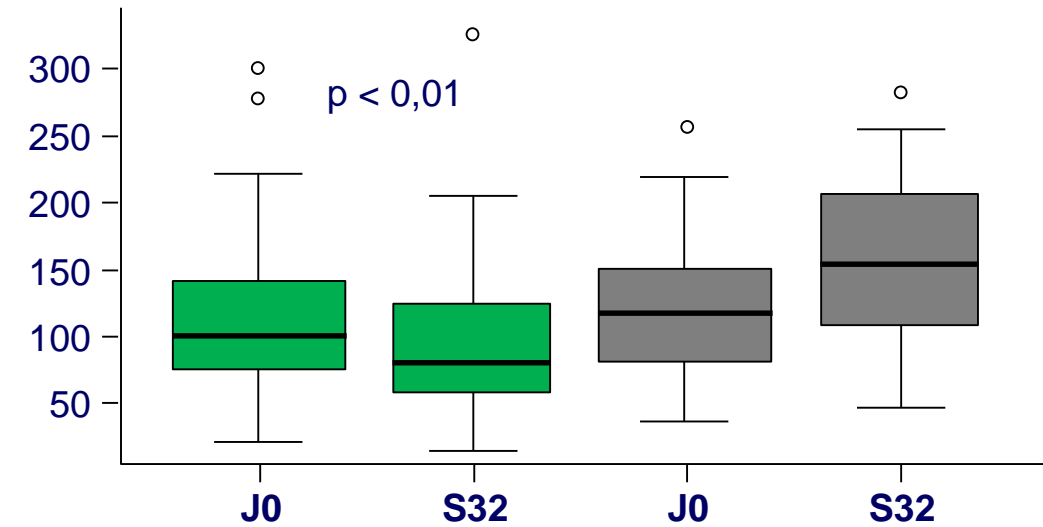
Résultats à S32

Poids, kg



- Poids : -10,4 %
- Masse musculaire totale (DXA) : - 5,7 %

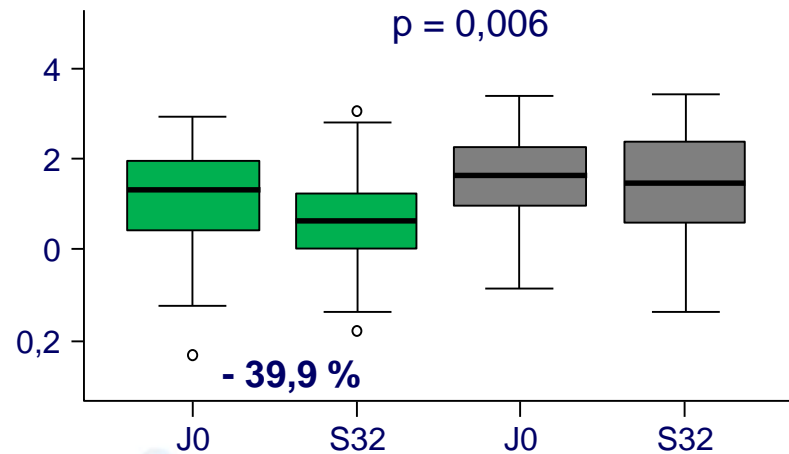
Graisse viscérale abdominale, cm²



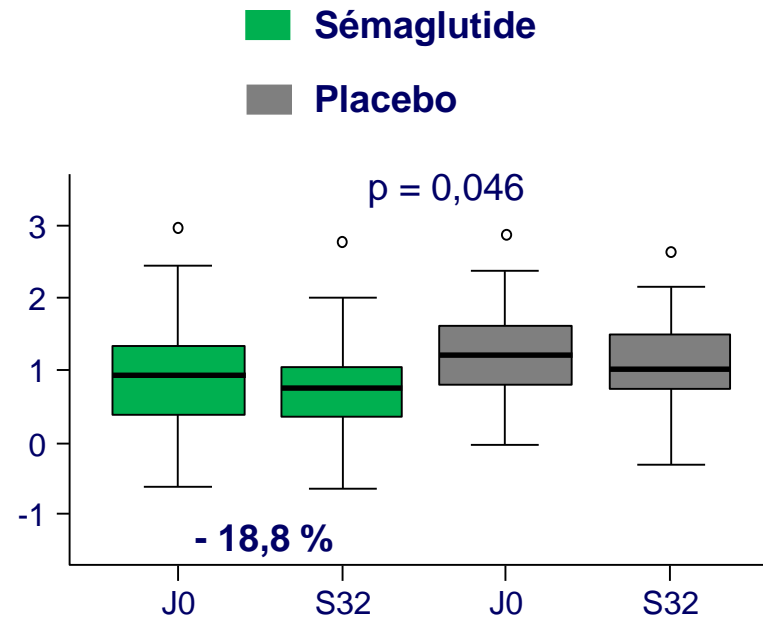
- Tissu adipeux viscéral : - 30,6 %
- Tissu adipeux sous-cutané : - 11,2 %

- En synthèse, après 32 semaines de sémaglutide, baisse importante du poids et du tissu graisseux, mais baisse également de la masse musculaire

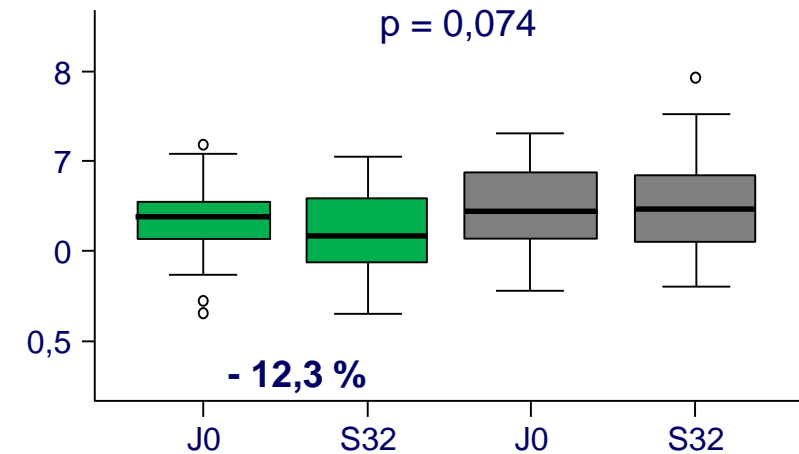
CRPus, µg/ml



IL-6, pg/ml



CD163s, ng/ml



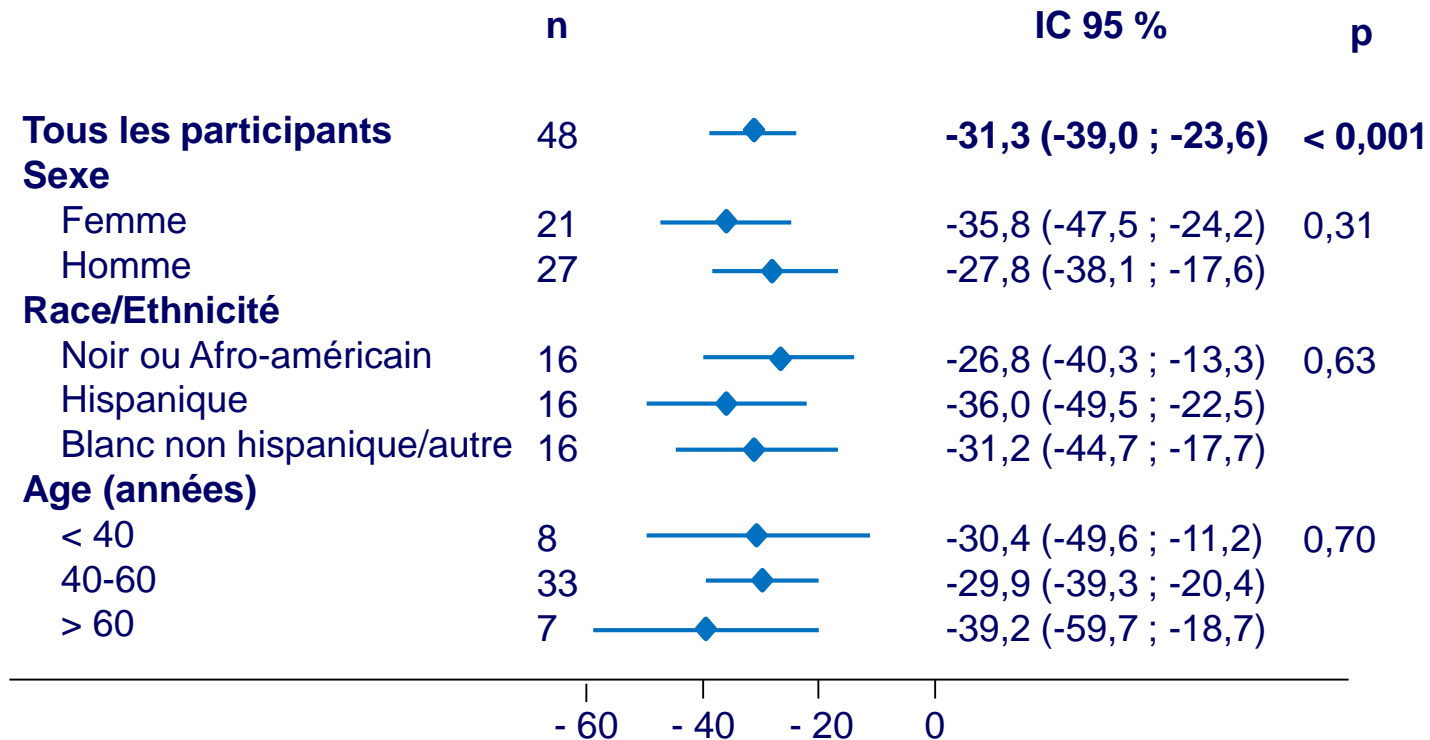
- L'effet anti-inflammatoire de sémaglutide n'est pas complètement expliqué par la baisse du poids ou du tissu adipeux
 - Pas de corrélation entre modification de la CRPus et les modifications du poids et de la graisse viscérale abdominale

Sémaglutide chez les PVVIH avec MASLD : étude SLIM LIVER (ACTG A5371) (1)

- MASLD = Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (ex NAFLD)
- Essai de Phase 2b, en ouvert, mono-bras
- 51 PVVIH
 - Sous traitement ARV avec CV contrôlée
 - Tour de taille ≥ 95 cm chez les hommes, ≥ 94 cm chez les femmes
 - Résistance à l'insuline ou prédiabète
 - Maladie stéatosique hépatique, définie par un contenu en triglycérides intra-hépatiques (TIH) ≥ 5 % (fraction de graisse à densité de protons en IRM)
- Sémaglutide 0,25 mg sc 1 fois/sem. x 2 sem., puis 0,5 mg sc 1 fois par sem. x 2 sem., puis 1 mg sc 1 fois par sem. x 20 sem.
- Caractéristiques des patients
 - Age médian : 52 ans
 - Hommes : 57 %
 - IMC médian : 35 kg/m² (IQR : 31 - 39)
 - Tour de taille : 114 cm (107 - 124)
 - Valeurs du TIH à J0 non présentées

Sémaglutide chez les PVVIH avec MASLD : étude SLIM LIVER (ACTG A5371) (2)

Critère de jugement principal : % de modification du TIH à S24



- 58 % des participants ont obtenu une réduction ≥ 30 % du TIH
- 29 % des participants ont obtenu une résolution complète de la MASLD (TIH < 5 %)

Agonistes du récepteur du GLP1 - Synthèse

Possibles bénéfiques à long terme

- Prévention du diabète
- Réduction du risque de maladie CV (diminution de 20 % des événements CV majeurs)
- Réduction de la graisse intra-hépatique
- Diminution de l'inflammation systémique et adipocytaire
- Diminution de la graisse ectopique
- Préservation de la fonction rénale
- Amélioration de la performance physique (SF-36)

Effets indésirables possibles

- Nausées/diarrhée
- Pancréatite
- Gastroparésie
- Obstruction intestinale
- Diminution de la masse musculaire
- Lipoatrophie faciale (« Visage Ozempic »)
- Cancer thyroïde médullaire ?

IX. Co-infections



- **Objectif** : Comparer les performances analytiques d'un auto-prélèvement anal (APA) à celles d'un frottis anal (FA) réalisé par un praticien pour la détection des HPV à haut risque (hrHPV)
- **Patients et méthode**
 - 188 HSH, âge de 24 ans en médiane, 107 vivants avec le VIH, suivis à Lomé, Togo
 - Réalisation le même jour de l'APA et du FA
- **Résultats**
 - 99 % des participants ont trouvé la réalisation de l'APA facile et 60 % préfèrent l'APA au FA
 - 6 % des APA étaient ininterprétables vs 4 % pour les FA
 - Au moins 1HPVhr était détecté dans 83 % des APA et 76 % des FA
 - HPV16 détecté dans 28 % des APA et 26 % des FA
 - Très bonne concordance entre résultats APA et FA pour HPVhr (89,7 % ; $k = 0,66$), et pour HPV16 (90,3 % ; $k = 0,75$)
- **Conclusion**
 - Ces résultats valident l'utilisation des APA pour la détection des HPVhr
 - L'APA pourra faciliter l'implémentation des nouvelles recommandations françaises de dépistage du cancer anal dans les populations à risque

Facteurs de risque de cancer anal chez les PVVIH (3)

Risque relatif d'incidence de cancer anal (ajusté sur la période calendaire, l'âge, le groupe de transmission et le nadir de CD4)

Variable	n	Risque relatif d'incidence ajusté	p
Age (ans)			
< 30	4 171	Réf	
30 - 44	10 188	5,1 (1,03 - 92)	0,12
45-59	6 836	21,6 (5 - 382)	0,002
≥ 60	1 736	27,6 (6 - 496)	0,001
Groupe de transmission			
Femmes	4 603	Réf	
HSH	10 561	3,5 (2 - 6,4)	< 0,001
Hommes non HSH	7 767	0,6 (0,3 - 1,1)	0,08
Nadir CD4 (/mm³)			
> 350	6 533	Réf	
200 - 350	6 723	8,8 (1,7 - 160)	0,04
< 200	9 675	29 (6 - 515)	< 0,001
Période calendaire du diagnostic VIH			
≥ 2015	4 445	Réf	
2009 - 2014	5 612	2,9 (0,8 - 19)	0,17
2004 - 2008	4 964	4,3 (1,2 - 27)	0,054
1998 - 2003	5 323	3,0 (0,8 - 19)	0,15
< 1998	2 587	33,0 (10 - 204)	< 0,001

Facteurs de risque de cancer anal chez les PVVIH (4)

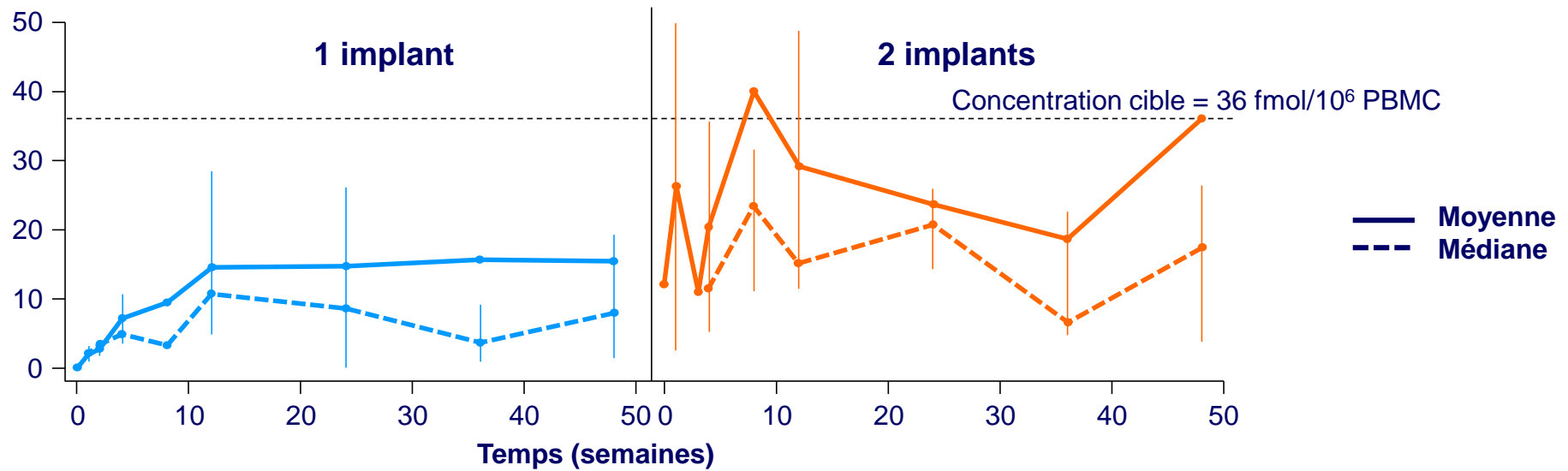
- **Conclusions**

- Les variables les plus associées au risque de cancer anal chez les PVVIH sont : l'âge, être HSH, et le nadir de cellules CD4
- Un nadir CD4 $< 200/\text{mm}^3$ entraîne le risque le plus élevé de cancer anal, en particulier chez les HSH, tandis que les PVVIH ayant un nadir CD4 $> 350/\text{mm}^3$ présentent un risque similaire à celui de la population générale
- Le nadir CD4 pourrait être utilisé pour identifier les PVVIH qui devraient être prioritaires lors des programmes de dépistage du cancer anal

X. Prévention VIH (PEP - PrEP)



Concentrations intracellulaires de TFV-DP (fmol/10⁶ PBMC)



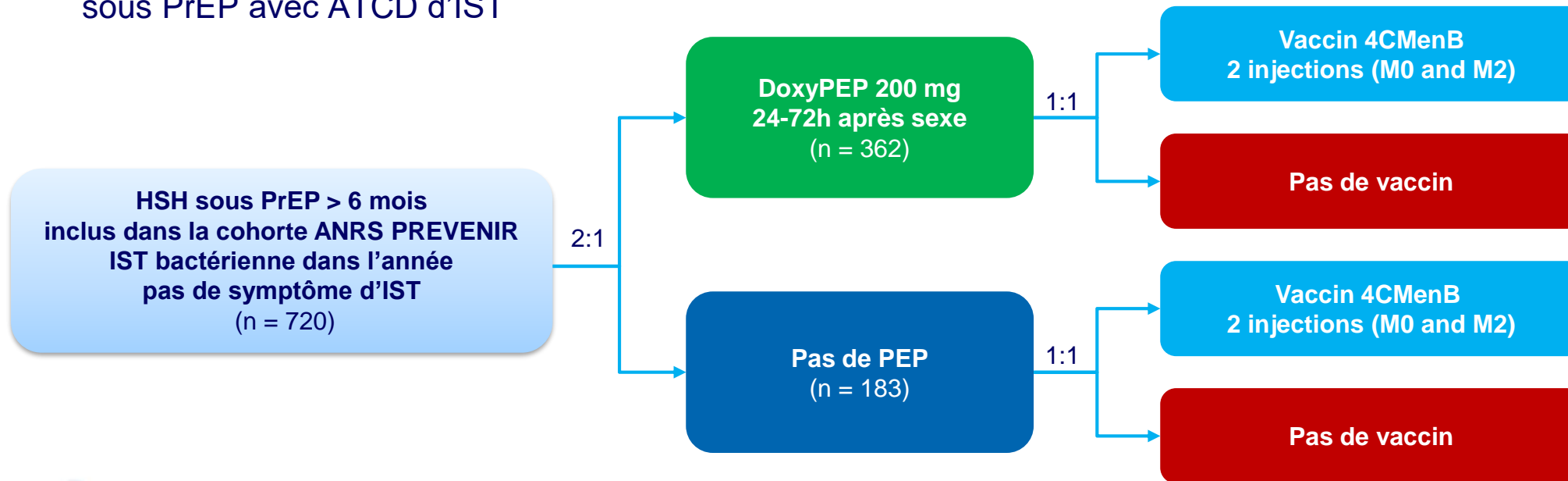
Conclusions

- Aucune intolérance systémique rapportée mais plus de RSI de grade 2/3 pour les implants de TAF conduisant au retrait prématuré des implants chez 31 % des participantes alors que l'acceptabilité était bonne
- Libération de TAF plus faible que prévue dans les modèles animaux et concentrations insuffisantes de TFV-DP puisque même avec 2 implants de TAF, les concentrations intracellulaires de TFV-DP étaient d'environ 14,8 fmol/10⁶ PBMC pour une cible de 36 fmol/10⁶ PBMC
- L'objectif futur est d'améliorer la libération de TAF et diminuer les RSI afin de permettre une PrEP par implant(s) annuelle

XI. Prévention et traitement des IST

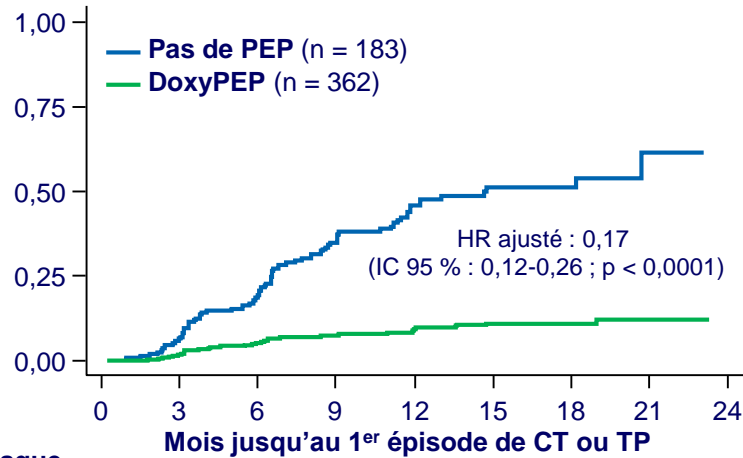


- Essai de Phase 3, multicentrique, en 2 plans factoriels, randomisé, en ouvert, de supériorité, évaluant la doxycycline en post-exposition et/ou la vaccination par le vaccin 4CMenB pour la prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP avec ATCD d'IST



- 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 : dépistage PCR de GC/CT/MG (3 sites), sérologie syphilis, et auto-questionnaire pratiques sexuelles

Critère de jugement principal DoxyPEP délai jusqu'au 1^{er} épisode de CT ou TP Suivi médian : 14 mois (extrêmes : 9-18)



N à risque

Pas de PEP	183	164	135	92	60	32	20	4	0
Doxy PEP	362	339	316	264	206	146	90	19	0

115 sujets infectés

80 dans le bras pas de PEP

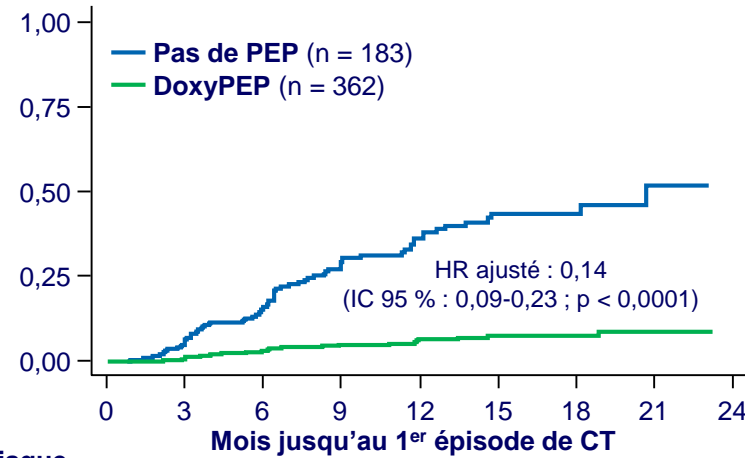
(incidence : 53,2/100 p-a)

35 dans le bras DoxyPEP

(incidence : 8,8/100 p-a)

Aucune interaction entre DoxyPEP
et le vaccin 4CMenB (p = 0,83)

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



N à risque

Pas de PEP	183	166	143	104	71	37	25	6	0
Doxy PEP	362	345	324	271	213	150	94	19	0

92 sujets infectés

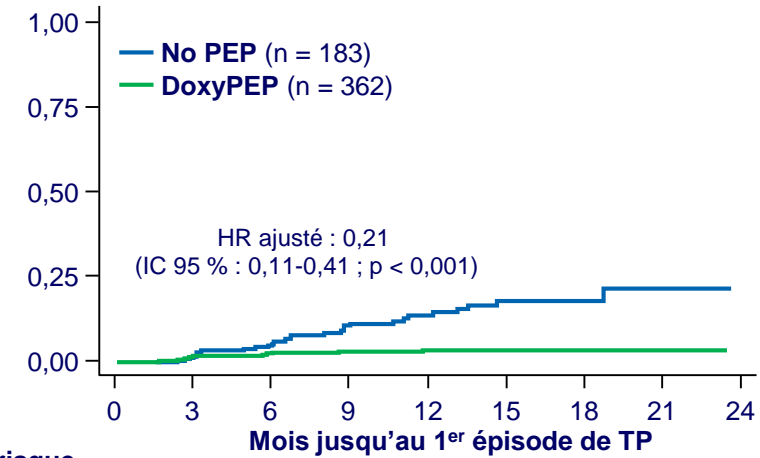
68 dans le bras pas de PEP

(incidence : 42,1/100 p-a)

24 dans le bras DoxyPEP

(incidence : 5,9/100 p-a)

Intervention DoxyPEP délai jusqu'au 1^{er} épisode de TP



N à risque

Pas de PEP	183	175	161	124	94	53	33	10	0
Doxy PEP	362	343	324	277	221	157	96	22	0

39 sujets infectés

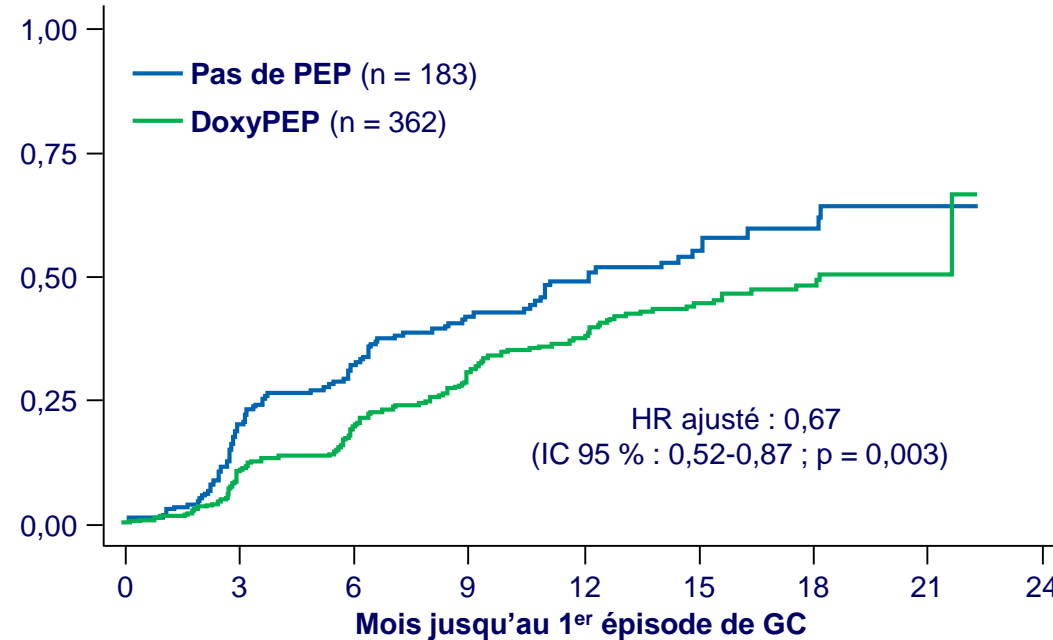
27 dans le bras pas de PEP

(incidence : 14,5/100 p-a)

12 dans le bras DoxyPEP

(incidence : 2,9/100 p-a)

Intervention DoxyPEP : délai jusqu'au 1^{er} épisode de GC



N à risque

Pas de PEP	183	143	117	82	57	32	18	4	0
Doxy PEP	362	317	270	196	134	88	47	6	0

238 sujets infectés

94 dans le bras pas de PEP

(incidence : 68,4/100 p-a)

144 dans le bras DoxyPEP

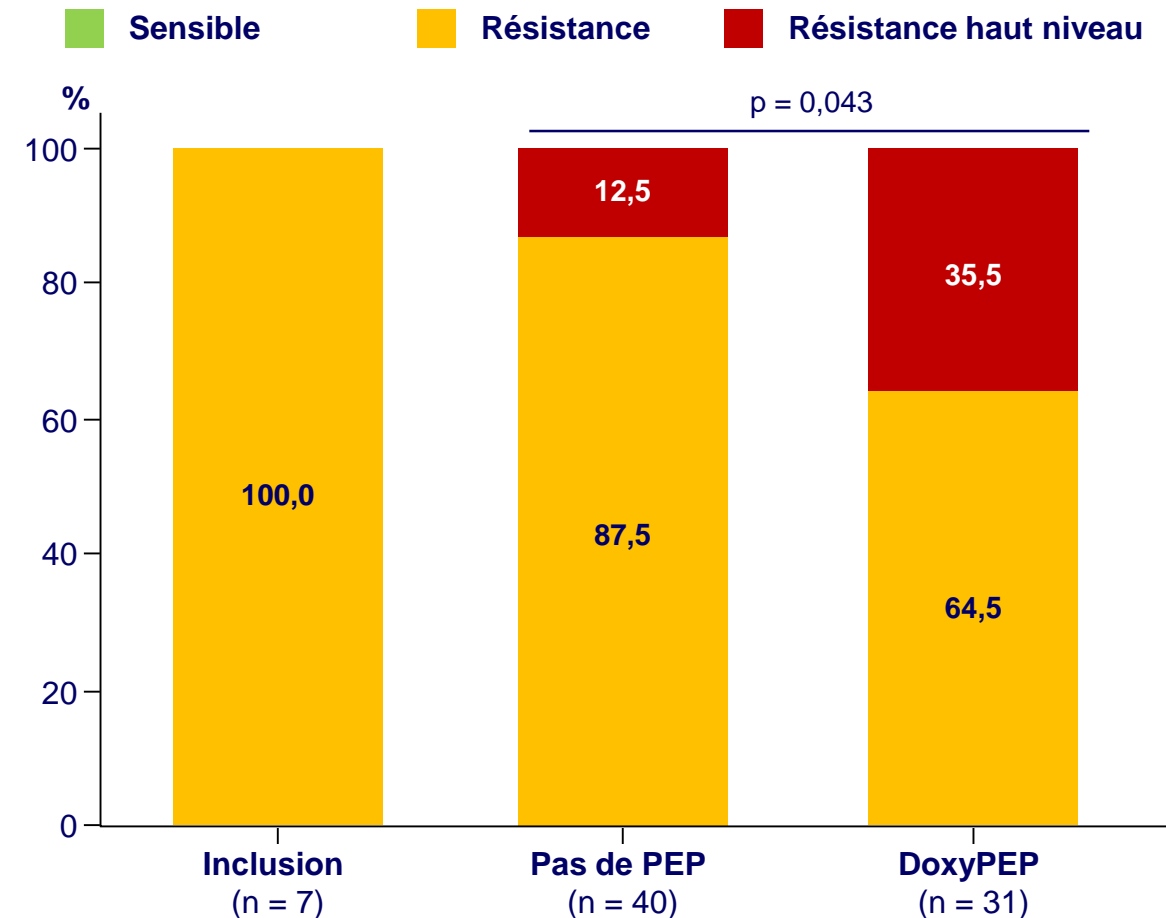
(incidence : 45,5/100 p-a)

Analyse intermédiaire :
84 sujets infectés, HRa : 0,49

Résistance de GC et CT à tétracycline

- **GC**
 - 78 cultures disponibles pour recherche de résistance (17 % des échantillons positifs en PCR)
 - CMI de tétracycline déterminées par E-test
 - 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 résistance à tétracycline en culture : pas de résistance (mais aucune souche du bras DoxyPEP)
 - ARN 16s séquencé à partir de 68/126 des écouvillons PCR+ : pas de mutation de résistance à tétracycline (seulement 8 écouvillons dans le bras DoxyPEP)

Proportion de GC résistant à tétracycline

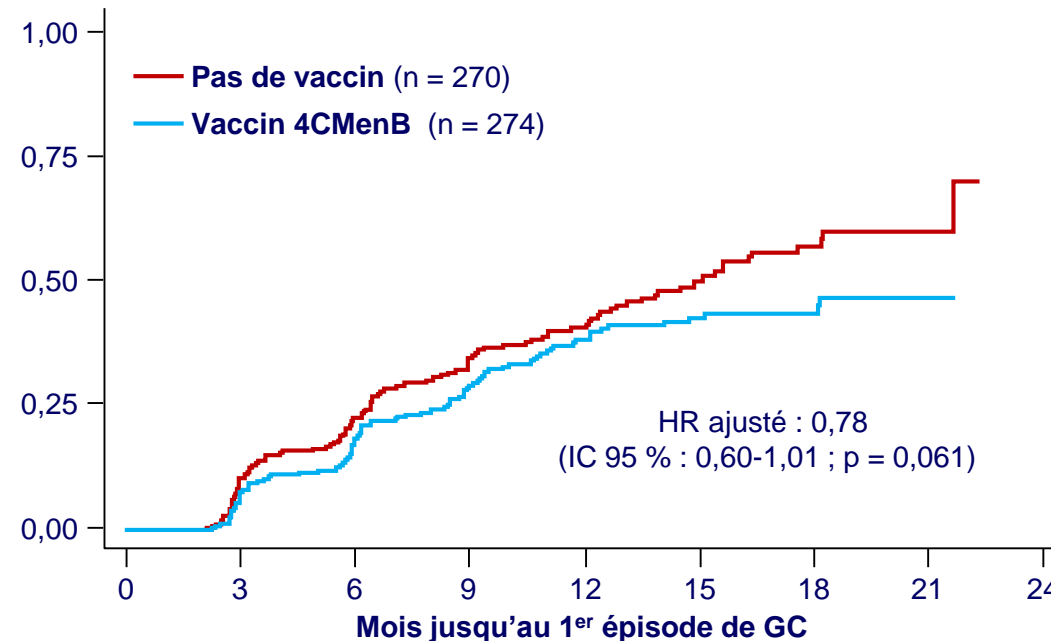


Critère de jugement principal vaccin 4CMenB : délai jusqu'au 1^{er} épisode de GC

225 sujets infectés

122 dans le groupe pas de vaccin
(incidence : 77,1/100 p-a)
103 dans le groupe vaccin 4CMenB
(incidence : 58,3/100 p-a)

Analyse intermédiaire :
49 sujets infectés ;
HR ajusté = 0,49 (IC₉₅ : 0,27-0,88)



	N à risque								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Pas de vaccin	270	234	194	131	94	58	30	4	0
Vaccin 4CMenB	274	251	212	159	105	68	37	6	0

Prise en compte des infections incidentes à GC à partir de M3

Aucune interaction entre DoxyPEP et le vaccin 4CMenB (p = 0,82)

- **Conclusions**

- Doxycycline en PEP

- 3 grandes études ont montré une réduction significative des infections à CT et TP chez les HSH et les transgenres avec la stratégie DoxyPEP
- DoxyPEP moins efficace sur le gonocoque, fonction du niveau de résistance de *N. gonorrhoea* à tétracycline, suggérant que l'efficacité pourrait diminuer avec le temps
- DoxyPEP bien tolérée et taux d'observance élevé

- Efficacité du vaccin 4CMenB sur le gonocoque

- Les données ne sont pas concluantes
- La pertinence clinique semble très limitée : taux similaires d'infections cumulées, d'infections symptomatiques et d'infections à culture positive
- Les résultats d'autres essais de phase 3 en cours sont attendus

- DoxyPEP recommandée par le Département de Santé de San Francisco en octobre 2022
- **Objectif** : comparer l'incidence des IST dans la période pré-implémentation et la période post-implémentation des recommandations de DoxyPEP chez les usagers de PrEP
- **Méthode** : données d'incidence des IST par trimestre avant et après octobre 2022, issues de
 - La Magnet Clinic@Trust dans le quartier gay Castro (3 081 usagers de PrEP dont 61 % ont pris doxyPEP à partir d'octobre 2022)
 - Trois centres de santé sexuelle de San Francisco (> 3 700 usagers de PrEP ayant pris doxyPEP à partir d'octobre 2022)
 - Le centre de santé sexuelle municipal de San Francisco (506 usagers de PrEP dont 72 % ont pris doxyPEP à partir d'octobre 2022)

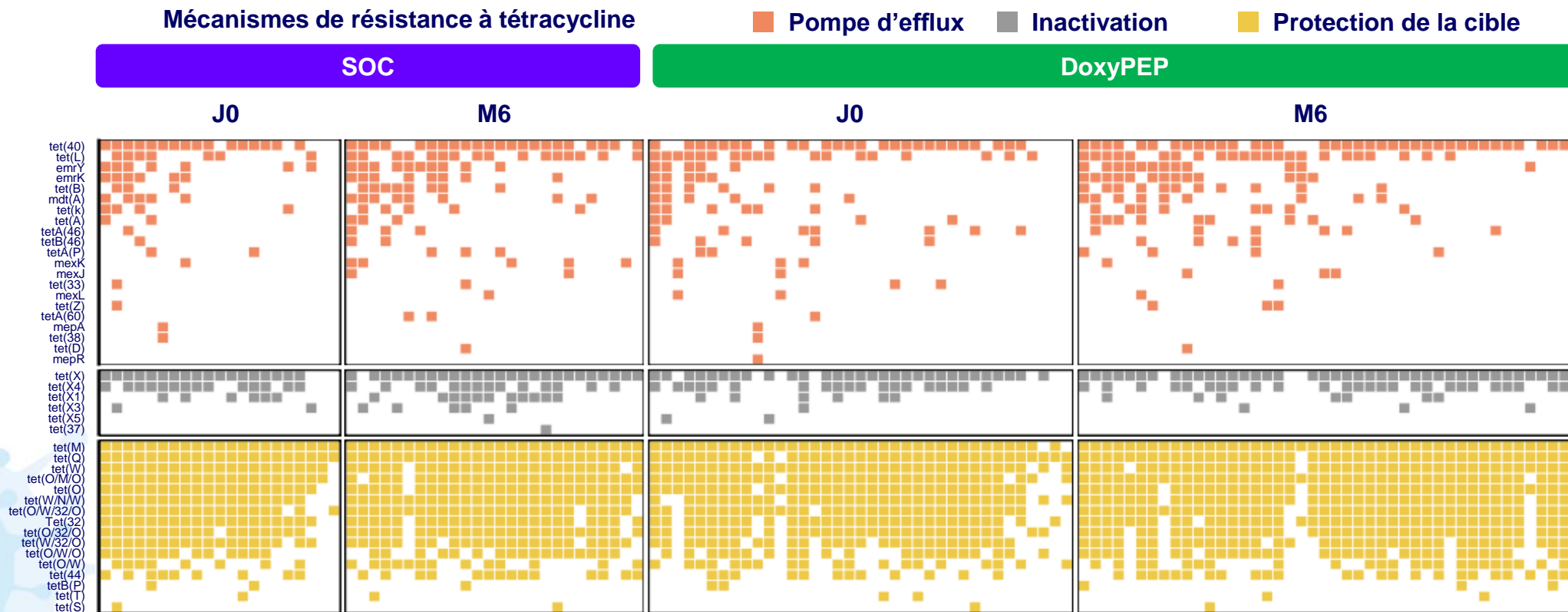
Incidence des IST avant et après octobre 2022 chez les utilisateurs de DoxyPEP

	Magnet Clinic@Trust	3 centres de santé sexuelle	Centre de santé sexuelle municipal
Chlamydia	<p>↘ 67 %</p> <p>[IRR = 0,33 ; IC 95 % : 0,23-0,46]</p>	<p>↘ 50 %</p> <p>[IC 95 % : 38-59 %]</p>	<p>↘ 90 %</p> <p>[RR = 0,10, IC 95 % : 0,05-0,21]</p>
Syphilis	<p>↘ 78 %</p> <p>[IRR = 0,22 ; IC 95 % : 0,09-0,54]</p>	<p>↘ 51 %</p> <p>[IC 95 % : 43-58 %]</p>	<p>↘ 56 %</p> <p>[RR = 0,44, IC 95 % : 0,21-0,92]</p>
Gonocoque	<p>↘ 11 %</p> <p>[IRR = 0,89 ; IC 95 % : 0,69-1,15]</p>	<p>Pas de diminution</p>	<p>↘ 23 %</p> <p>[RR = 0,77 ; IC 95 % : 0,58-1,02]</p>

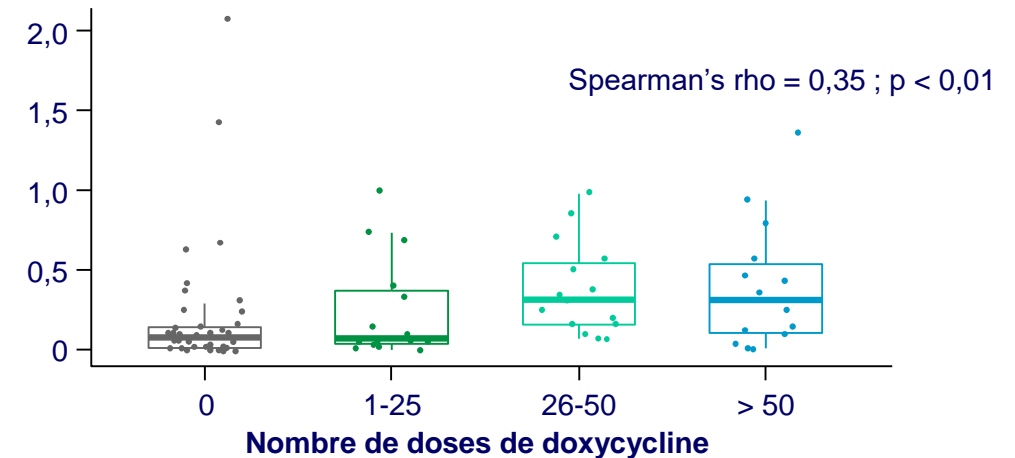
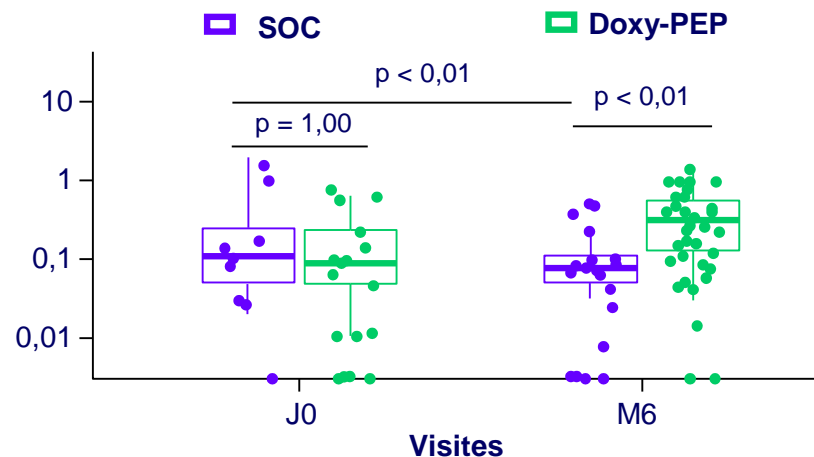
- **Objectif** : évaluer l'impact de doses répétées intermittentes de doxycycline en PEP sur le microbiome intestinal et sur l'expression des gènes de résistance aux ATB
- **Méthode** : séquençage de l'ARN et de l'ADN métagénomique à partir d'écouvillons rectaux de 150 participants de l'essai DoxyPEP, à J0 et M6

Résistome intestinal

Heatmap des gènes de résistance à tétracycline selon le mécanisme d'action, la visite, et le bras de l'étude (n = 127)



Expression des gènes de résistance à tétracycline selon le nombre de doses de doxycycline à J0 et M6 (RNA-seq, n = 86)



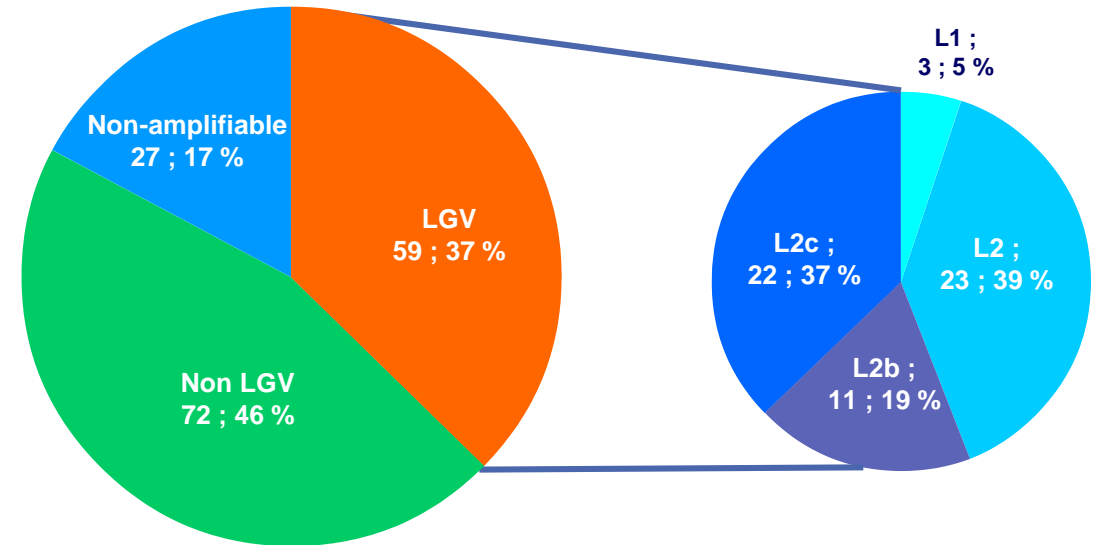
Conclusions

- DoxyPEP a un effet négligeable sur la diversité du microbiome bactérien intestinal ou sur l'abondance bactérienne totale après 6 mois d'utilisation
- Les gènes de résistance à tétracycline ont été détectés dans tous les prélèvements, indépendamment du bras ou de la visite de l'étude
- Pas de modification du niveau d'expression des gènes de résistance aux aminosides, beta-lactamines, macrolides ou sulfamides
- En revanche, une augmentation dose-dépendante de l'expression des gènes de résistance à tétracycline a été observée dans le bras DoxyPEP

Traitement court des infections à LGV

- **Objectif** : évaluer le taux de guérison clinique et microbiologique des LGV symptomatiques ou non selon la durée du traitement par doxycycline (7 ou 21j)
- **Méthode** : étude rétrospective monocentrique (Milan) chez HSH diagnostiqués avec infection à Chlamydia trachomatis rectale ou urétrale et traités par doxycycline 7 ou 21 jours selon la préférence du clinicien.
- **Résultats**
 - 59 HSH avec LGV : 56 (95 %) rectales, 1 urétrale, et 2 rectales + urétrales
 - 45 (76 %) étaient symptomatiques
 - Traitement par doxycycline 7j (n = 23, 40 %) ou 21j (n = 36, 60 %)
 - Guérison clinique : 100 % des cas
 - Guérison microbiologique : 58/59 (98 %)
- **Conclusion** : guérison clinique et microbiologique comparable en cas de LGV traitée par 7 ou 21j de doxycycline

Serovars de Chlamydia trachomatis



Guérison microbiologique chez les HSH avec LGV

