



# Meilleur de...

## The 30th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

*Seattle, Etats-Unis*



# CROI 2023

# CROI 2023

Avec le soutien  
institutionnel de



**GILEAD**

**Du 19 au 22 février 2023**

*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

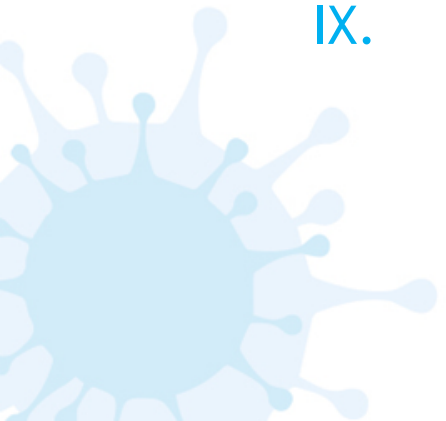


*Jade Ghosn*  
CHU Bichat



# Sommaire

|       |                               |           |
|-------|-------------------------------|-----------|
| I.    | Résistance                    | 6 à 23    |
| II.   | Réservoir                     | 24 à 32   |
| III.  | bNAbs                         | 33 à 47   |
| IV.   | Traitements antirétroviraux   | 48 à 74   |
| V.    | Mère - Enfant                 | 95 à 110  |
| VI.   | Co-morbidités - Co-infections | 111 à 133 |
| VII.  | Prévention VIH                | 134 à 168 |
| VIII. | Prévention IST                | 169 à 201 |
| IX.   | COVID-19                      | 202 à 220 |

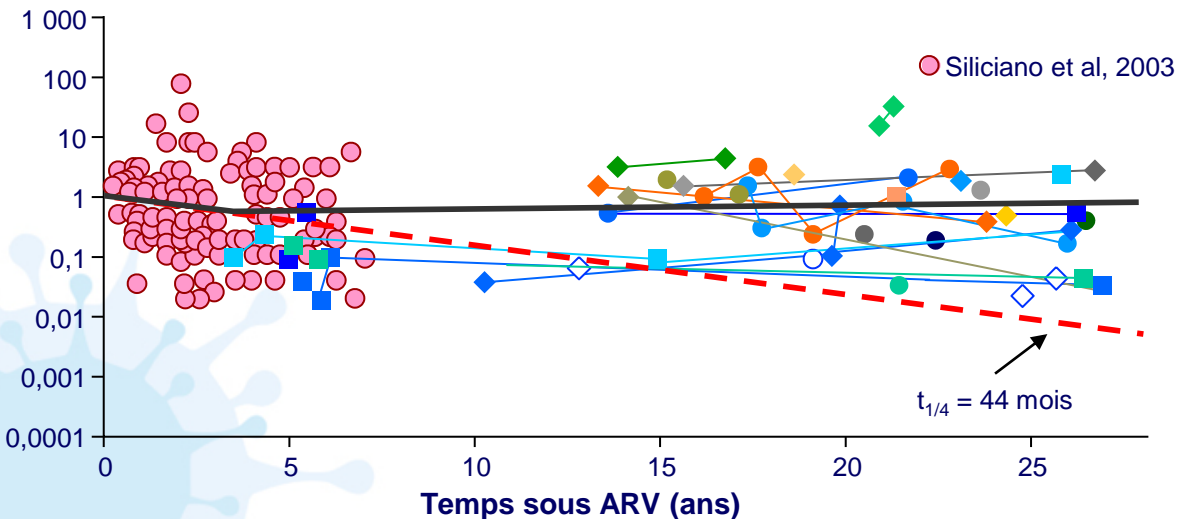


## II. Réservoir

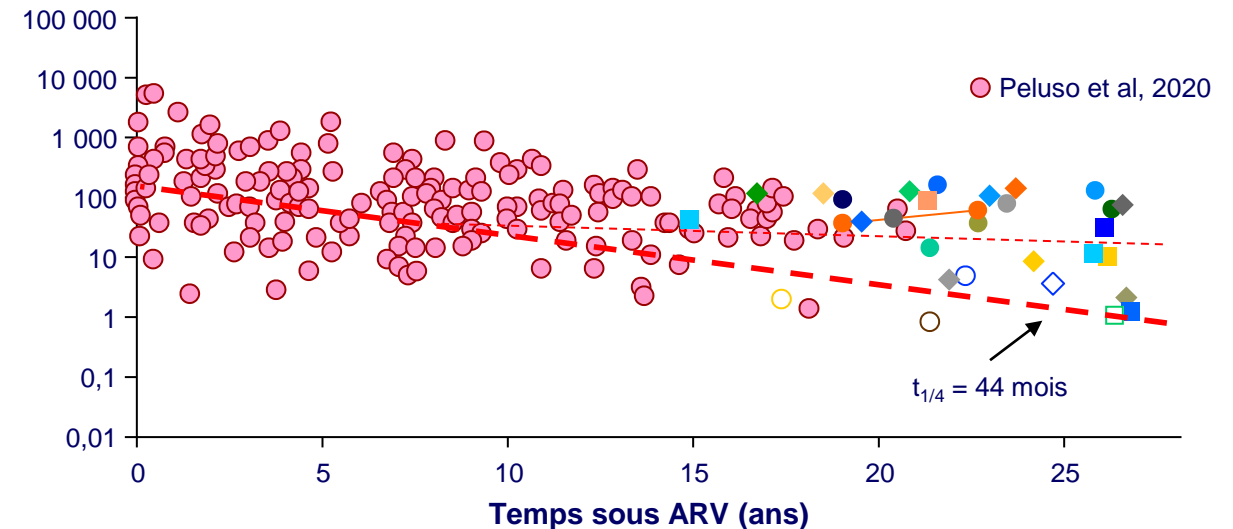


- **Objectif** : évaluation longitudinale du réservoir chez des patients avec CV < 50 c/ml pendant > 20 ans
- **Patients et méthode**
  - 31 PVVIH avec CV < 50 c/ml depuis 22,8 ans en médiane
  - Détermination de la capacité de réactivation des provirus par QVOA
  - Quantification des provirus intacts et défectifs par IPDA
  - Séquençage du gène *env* des provirus et des virus issus des surnageants positifs de QVOA

Cellules réactivées produisant des virus infectieux (QVOA, UIPM)

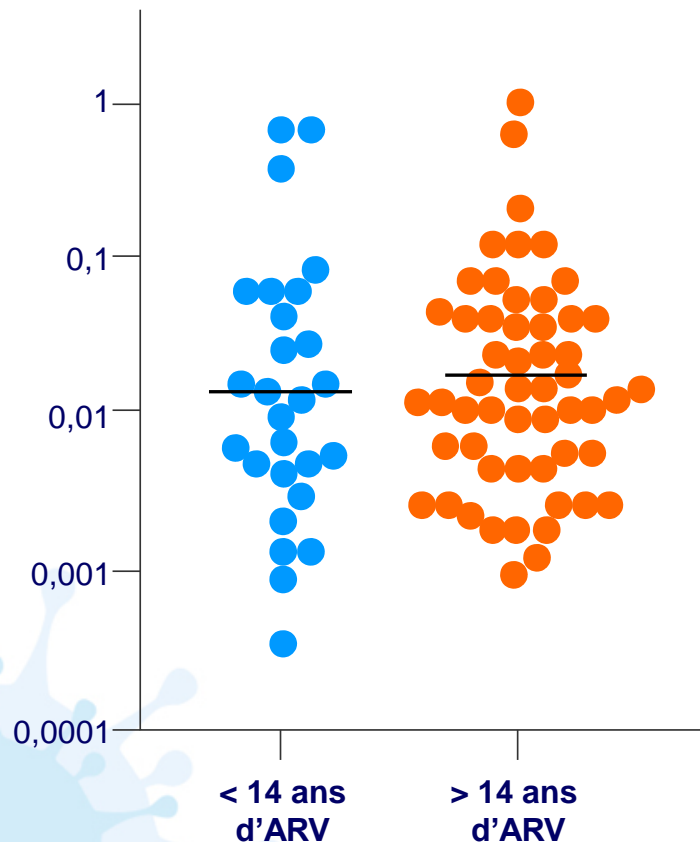


Provirus intacts (IPDA, /10<sup>6</sup> CD4)



QUID SI TTMT EN PRIMO-INFECTION ?? (LH)

## Index de réactivation du réservoir (rapport QVOA/IPDA)



## • Conclusions

- Chez les PVVIH recevant un TAR efficace depuis longtemps, le réservoir ne diminue plus, probablement en raison de la prolifération des cellules infectées
- La capacité de réactivation des provirus à partir des cellules mémoires reste stable malgré les nombreuses années de traitement ARV efficace

QUID SI TTMT EN PRIMO-INFECTION ?? (LH)

# Données de PK des antirétroviraux

Long acting CAB + RPV



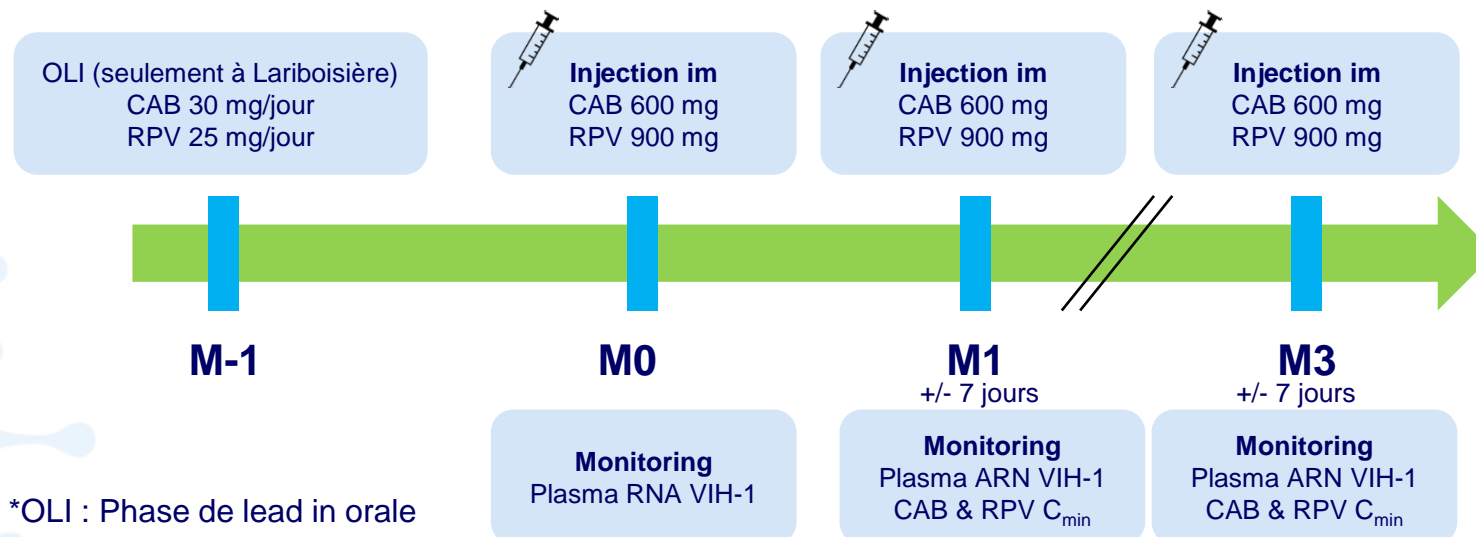
## Objectifs

- Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un switch vers CAB + RPV dans les indications de l'AMM
- Mesurer les  $C_{min}$  de CAB et RPV à **M1** et **M3** après le switch
- Identifier les éventuels facteurs de sous dosages

## Méthode

- Etude monocentrique française (2 sites : **St-Louis et Lariboisière**)
- Critères d'inclusion et d'exclusion de l'AMM
- Aucune mutation de résistance aux INI et INNTI excepté la présence autorisée de K103N isolée
- Critères d'évaluation virologiques des études FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M

### Schéma de l'étude



Seuils de  $C_{min}$  plasma :

- CAB < 1 120 ng/ml
- RPV < 32 ng/ml

## Recommandations pour le Suivi Thérapeutique Pharmacologique de CABOTEGRAVIR et RILPIVIRINE lors de l'administration injectable à longue durée d'action de l'association Vocabria®/Rekambys® tous les 2 mois chez les patients infectés par le VIH

### Concentrations plasmatiques résiduelles de Cabotégravir et Rilpivirine après administration orale et injectable

Moyenne géométrique [5<sup>ème</sup> ; 95<sup>ème</sup> percentiles]†

|                          | <b>S4-VO*</b>                  | <b>S4-IM**</b>              |                      | <b>S48</b><br>A l'état<br>d'équilibre | <b>Seuil<br/>d'alerte‡</b> |
|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------------------------|----------------------------|
|                          | Fin de période<br>lead-in oral | Avec <i>lead-in</i><br>oral | Injection Directe    | Tous schémas                          | Tous schémas               |
| Cabotégravir,<br>(ng/mL) | 4600<br>[2800 ;<br>7500]       | 1500<br>[650 ; 2900]        | 1430<br>[400 ; 3900] | 1600<br>[800 ; 3000]                  | <b>&lt; 1120</b>           |
| Rilpivirine<br>(ng/mL)   | 79.4<br>[31.8 ; 177]           | 42.0<br>[21.8; 78.9]        | 48.9<br>[17.7 ; 138] | 65.6<br>[36.9; 113]                   | <b>&lt; 32</b>             |

\*: fin de la période de « lead-in » soit après la dernière dose orale ; \*\*: 4 semaines après l'injection d'initiation ; †: estimations individuelles en post-hoc à partir du modèle pharmacocinétique de population des données poolées des essais de phase 3 Flair/Atlas/Atlas-2M (7,8,10); ‡Valeur correspondant au 1<sup>er</sup> quartile des C<sub>min</sub> à S8 de l'analyse poolée des essais de phase 3 (3).

OLI (seulement à Lariboisière)  
CAB 30 mg/jour  
RPV 25 mg/jour



**M-1**

Seuils de  $C_{min}$  plasma :

- CAB < 1 120 ng/ml
- RPV < 32 ng/ml

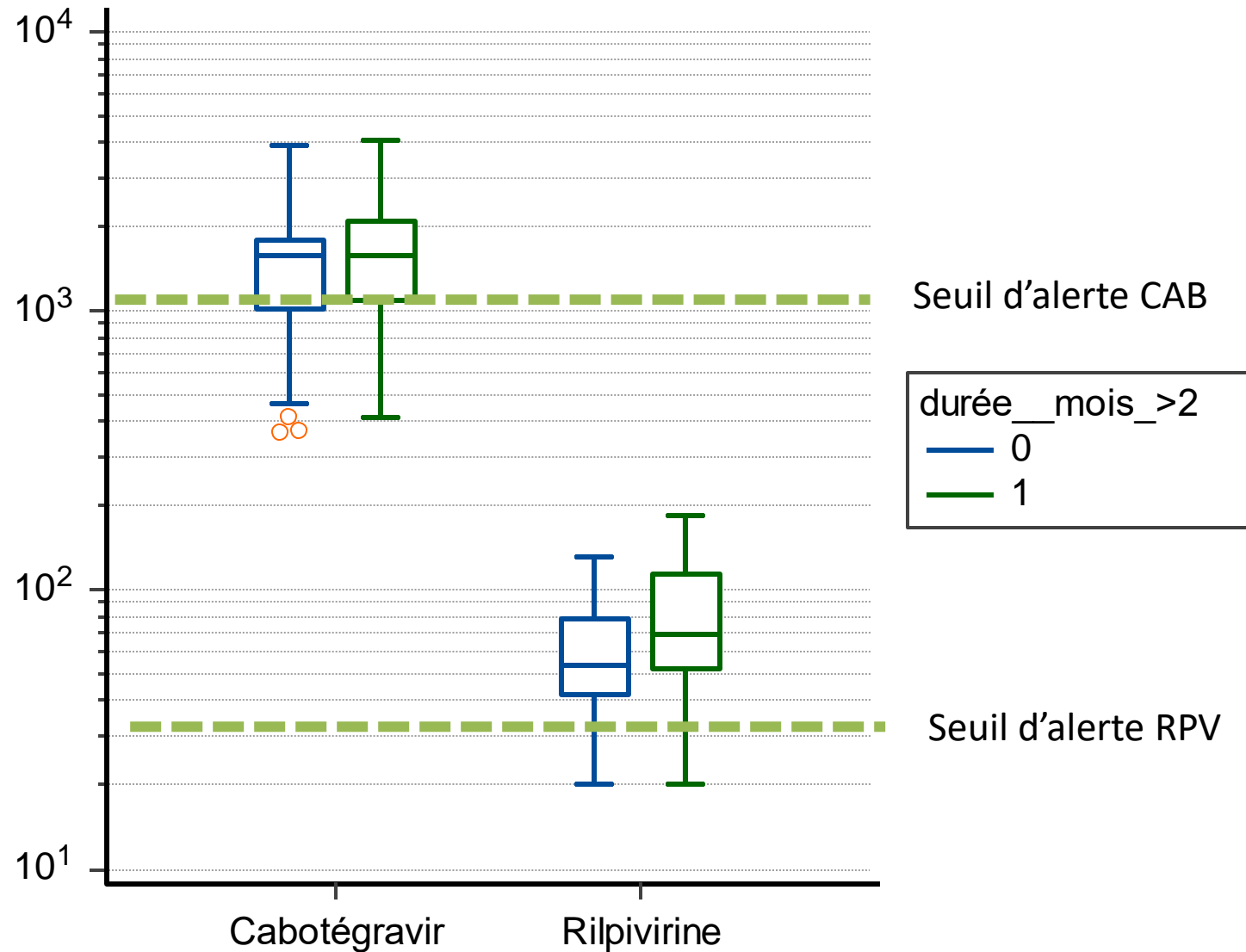
- 60 % à M1 et 77 % à M3 des  $C_{min}$  CAB sont < 1 120 ng/mL
- chez les patients sans OLI, Médiane des  $C_{min}$  CAB < 4 x PA-Cl<sub>90</sub> (soit 4 x 166 = 664 ng/ml pour les Cl<sub>90</sub> ajustée sur la fixat° protéique)
- Un seul patient en échec virologique sans mutation résistance à M1 avec de faibles  $C_{min}$  de CAB ET RPV sans OLI et avec IMC de 29,4 kg/m<sup>2</sup>
- Les auteurs évoquent l'impact potentiel de ces résultats sur la PrEP par CAB LA IM

|                       | M1 (n = 58)          |                        |                      |                          | M3 (n = 56)          |                       |                    |                          |
|-----------------------|----------------------|------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|--------------------------|
|                       | Médiane (IQR)        | Avec OLI (n = 16)      | Sans OLI (n = 42)    | N $C_{min}$ < 1120 ng/ml | Médiane (IQR)        | Avec OLI (n = 16)     | Sans OLI (n = 42)  | N $C_{min}$ < 1120 ng/ml |
| $C_{min}$ CAB (ng/ml) | 976<br>(706 - 1 434) | 1 213<br>(908 - 1 479) | 951<br>(681 - 1 196) | 35 (60 %)*               | 701<br>(440 - 1 087) | 1 103<br>(689 - 1246) | 625<br>(397 - 880) | 43 (77 %)**              |
| $C_{min}$ RPV (ng/ml) | 48<br>(29 - 66)      | 49<br>(29 - 62)        | 47<br>(35 - 68)      | 16 (28 %)                | 43<br>(32 - 55)      | 43<br>(32 - 53)       | 44<br>(30 - 58)    | 15 (27 %)                |

\*OLI : Phase de lead in orale

\*Analyse multivariée à M1 : p = 0,009 avec IMC et p = 0,02 sans OLI \*\*Analyse multivariée à M3 : p = 0,03 sans OLI (Oral lead in)

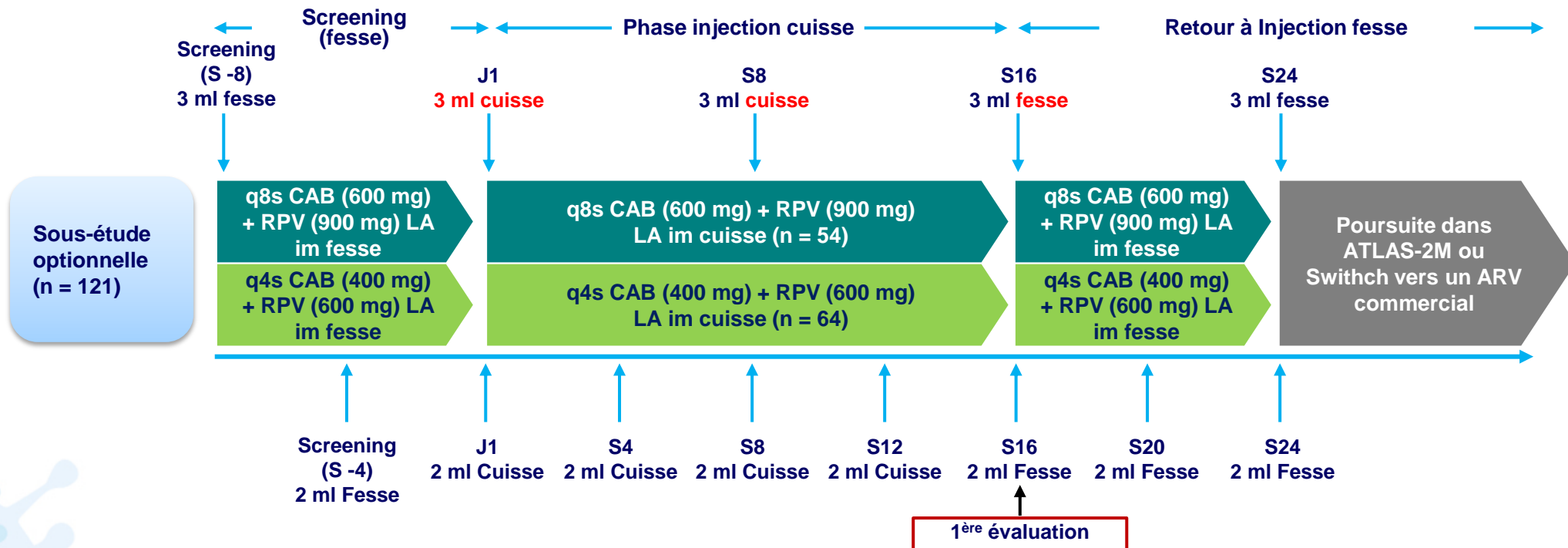
# Expérience différente sur nos 63 premiers patients sous CAB/RPV...



=> La concentration de CAB est rapidement à l'équilibre , alors que celle de la RPV « précoce » est plus basse que « tardive »

- **Sous-étude** de phase 3b logée dans ATLAS-2M (NCT03299049) chez des PVVIH-1 volontaires ayant reçu  $\geq 3$  ans d'im glutéales

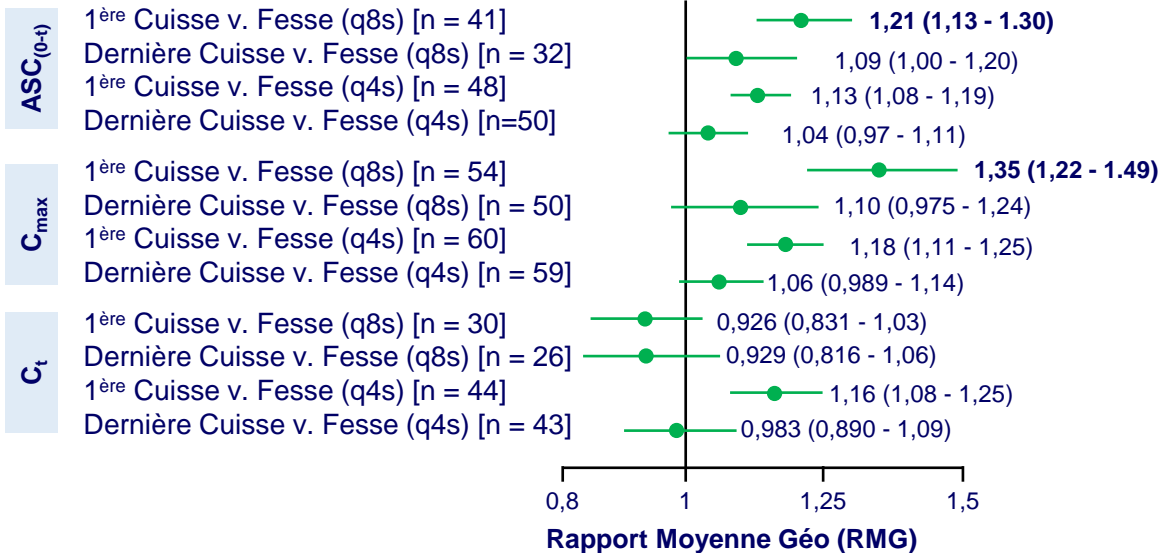
## Schéma d'étude d'administration im dans le vaste externe (cuisse)



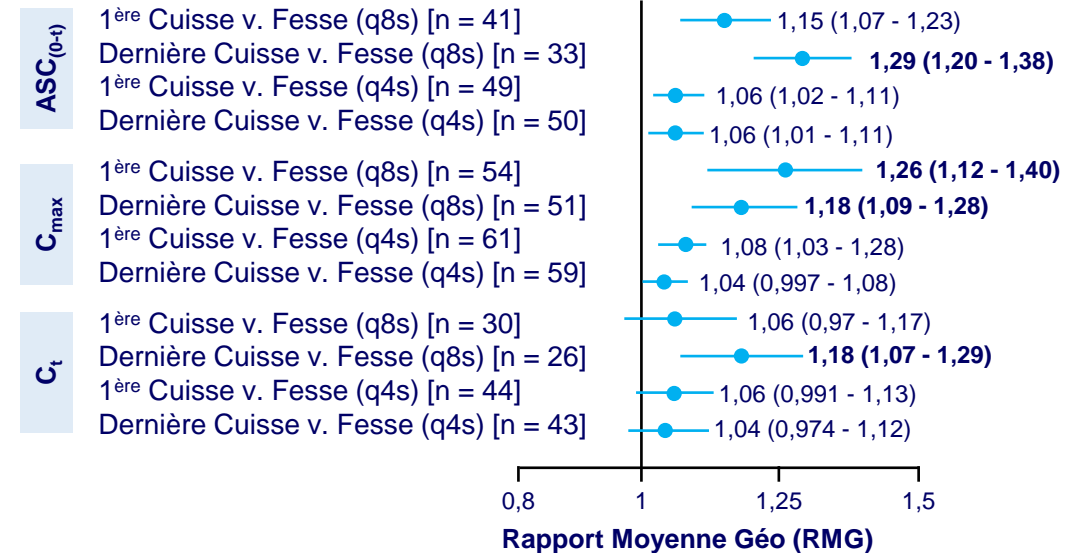
- Au total, **118 patients** (q8s n = 54 et q4s n = 64) ont été inclus, âge médian : **48 ans**, **38 %** femmes et IMC **25 kg/m<sup>2</sup>** (médianes)

## Comparaison des paramètres PK plasma de CAB et RPV selon le site d'IM (fesse vs cuisse)

### CAB

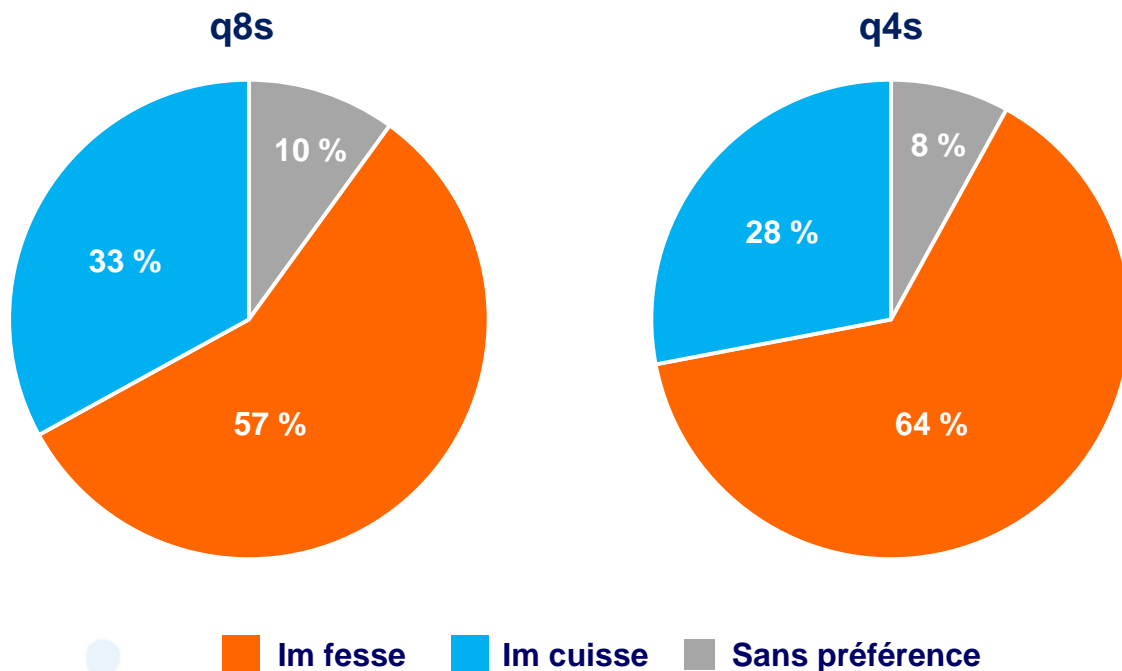


### RPV



- Les concentrations obtenues après administration dans la **cuisse étaient plus élevées** sans que la différence PK plasma post-IM soit considérée comme cliniquement pertinente
- Les C<sub>min</sub> de CAB et RPV sont toujours **restées > aux CI<sub>90</sub> (PA-CI<sub>90</sub>) ajustées sur la fixation protéique plasmatique** (CAB 0,166 µg/ml et RPV 12 ng/ml)

## Préférences des patients selon le lieu d'im



- Au total, 30 % des patients préfèrent l'im dans la cuisse, pour des raisons de facilité d'injections (71 %), une douleur moindre suivant l'injection (q8s : 65 % et q4s : 59 %) ou pendant l'injection (q8s : 47 % et q4s : 65 %)
- A l'inverse, les raisons de préférer l'im dans la fesse sont une douleur moindre suivant l'injection (q8s : 66 % et q4s : 64 %) ou pendant l'injection (q8s : 72 % et q4s : 46 %) et une moindre douleur musculaire à la marche ou durant l'activité physique (q8s : 41 % et q4s : 49 %)

## Conclusions

- Chez ces PVVIH-1 volontaires ayant reçu  $\geq 3$  ans CAB + RPV im fesse, aucun échec virologique confirmé post-im cuisse et maintien du contrôle virologique (CV < 50 c/ml) à S16 du début de cette sous-étude (q8s : 94,4 % et q4s : 95,3 %)
- Tolérance jugée acceptable et réactions au site d'injection légères à modérées

# Données de PK des antirétroviraux

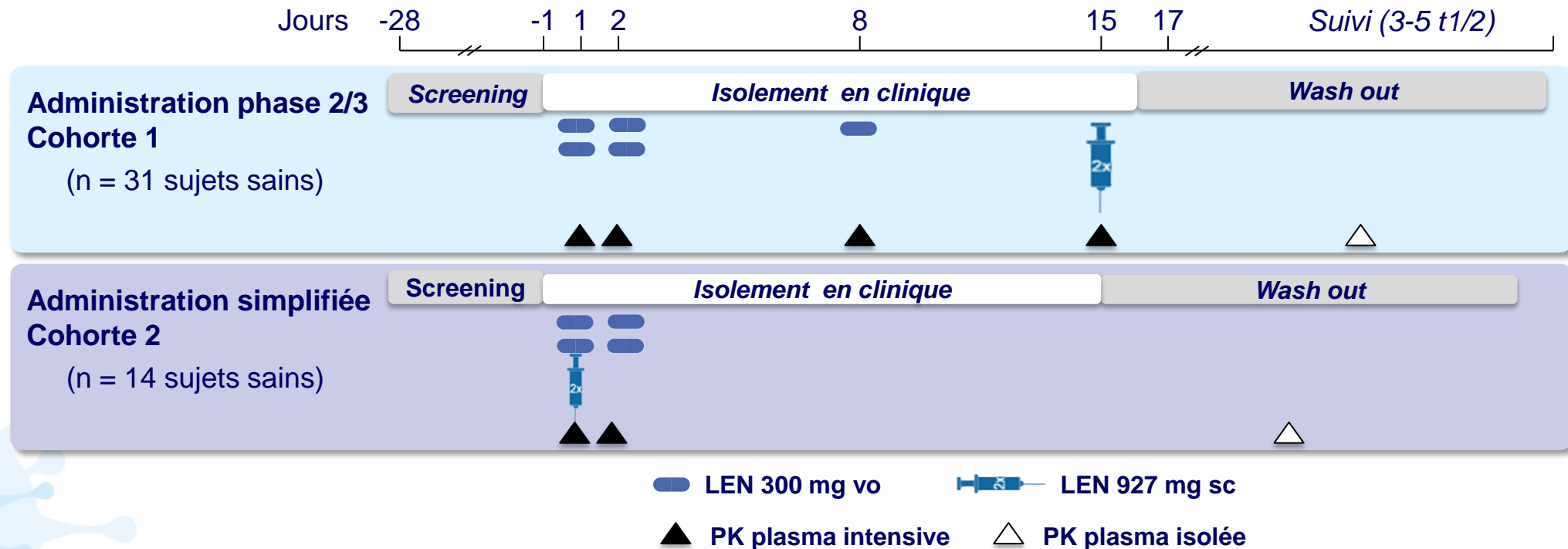
Autres...



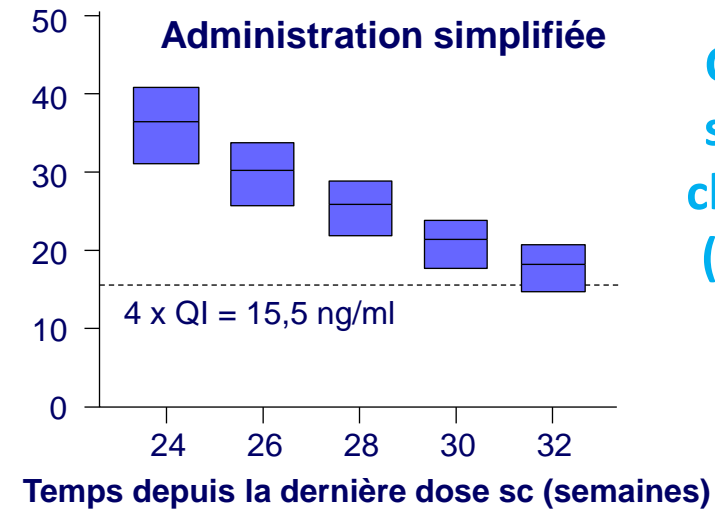
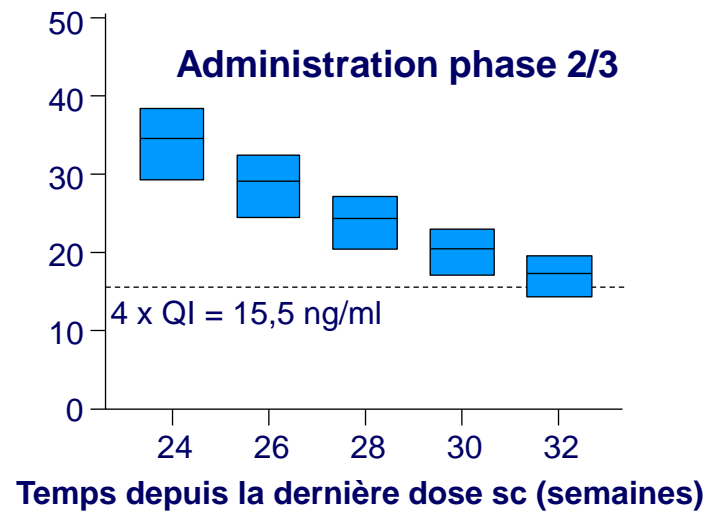
- Rappels**

- Evaluation PK plasma et tolérance d'un nouveau schéma simplifié (cohorte 2) dans lequel **administrations orales et sc** de LEN sont **concomitantes** vs schéma d'administration initial de phase 2/3 (cohorte 1) avec des résultats très comparables ( $C_{max}$  et ASC ne diffèrent que de  $\pm 8\%$  et  $\pm 11\%$ )

## Schéma de l'étude



**Objectifs** : montrer la persistance de  $C_{min}$  plasma du LEN efficaces  $> 4 \times QI$  (soit  $> 15,5 \text{ ng/ml}$ ) dans les 2 schémas d'administration sc (Phase 2/3 ou simplifié) au moyen d'un modèle PKpop de LEN



$C_{min}$  plasma de LEN simulées à S24-S32 chez le PVVIH adulte (moyenne, IC 90 %) (ng/ml)

## Conclusions

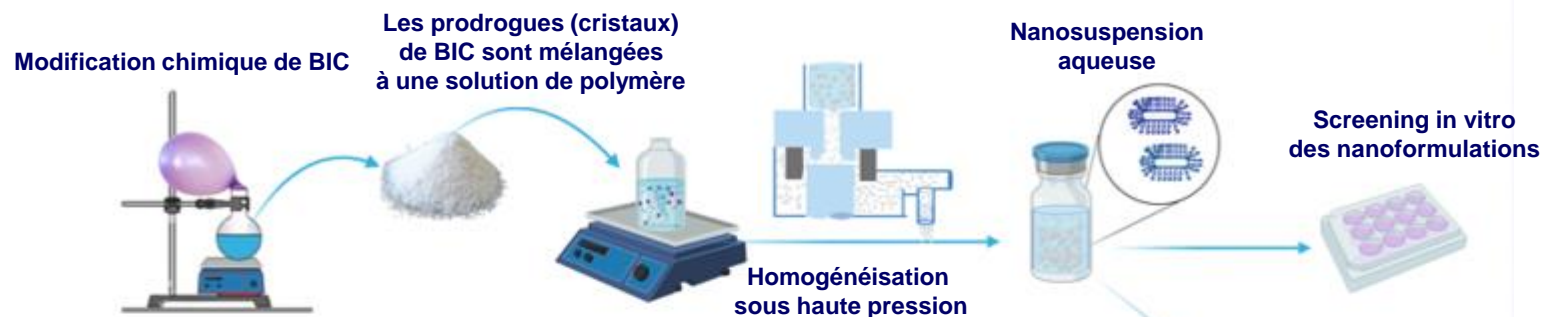
- LEN q6m selon le schéma sc autorise une flexibilité de +/- 2 semaines
  - Quand la dose de maintenance est administrée 2 semaines plus tôt (par exemple à S24), la  $C_{max}$  de LEN est comparable à celle obtenue à S26
  - Quand la dose de maintenance est administrée 2 semaines plus tard (par exemple à S28), la  $C_{min}$  de LEN est maintenue efficace  $> 4 \times QI$  (soit  $> 15,5 \text{ ng/ml}$ )
- Dans l'hypothèse où **le patient ne revient qu'après S28, une reprise de l'ensemble du schéma d'administration (vo + sc) est recommandée** (aussi bien avec le schéma phase 2/3 que le simplifié)

# Essai dans le domaine de la Galénique Dispositif Long Acting



# Nanoformulations de BIC ULA

## Production et caractérisation in vivo des prodrogues nanoformulées de BIC

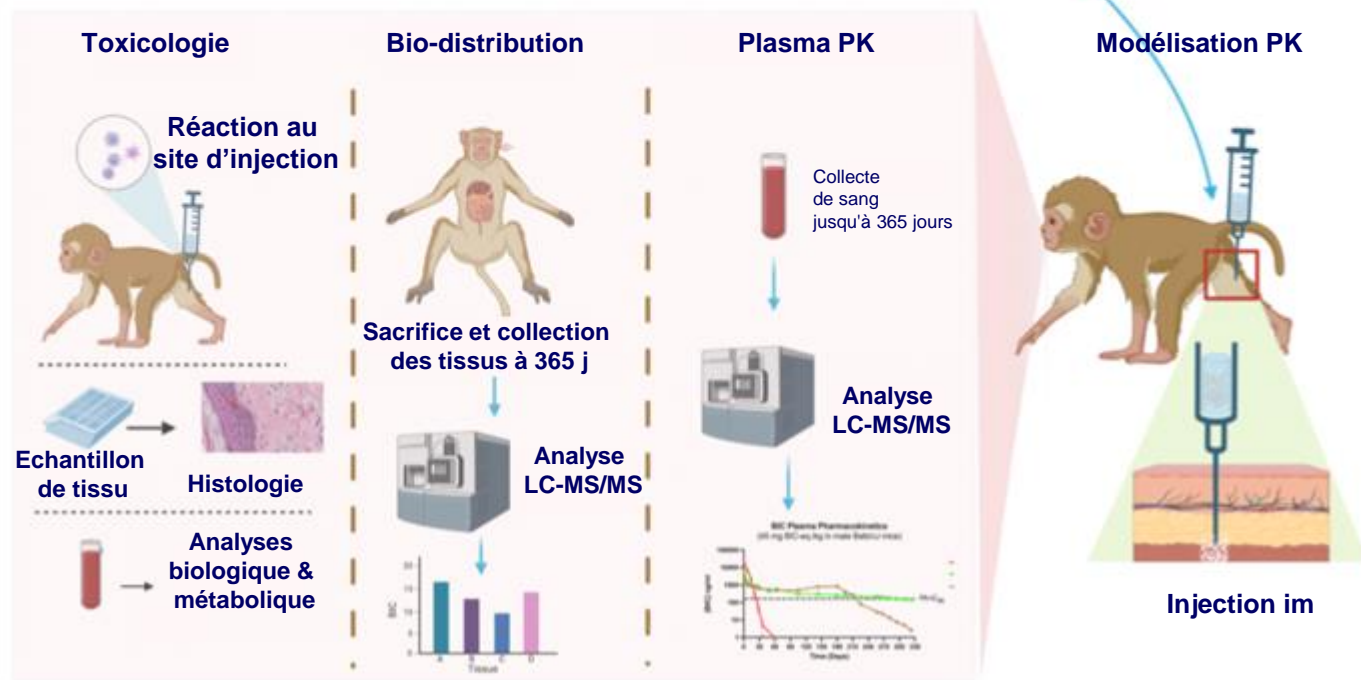


**Objectif :** transformer **BIC** en prodrogue nanoformulée **Ultra-long-Acting (ULA)** avec volume d'injection minimal et allongement de la demi-vie d'élimination

Evaluation de PK, activité ARV, cytotoxicité in vitro et in vivo chez l'animal (**souris Balb/cJ**, **rats SD**, **macaques rhésus**)

### Conclusion

Les données présentées supportent le développement



## Schéma des études

| Groupe       | Sujets    | Produits étudiés           |              | Schéma de doses |     |     |
|--------------|-----------|----------------------------|--------------|-----------------|-----|-----|
|              |           | N6LS dose et voie d'admin. | rHuPH20 dose | J0              | S12 | S24 |
| 1            | 3         | 5 mg/kg iv                 | -            | X               |     |     |
| 2            | 4         | 5 mg/kg sc                 | -            | X               |     |     |
| 3            | 3         | 20 mg/kg iv                | -            | X               |     |     |
| 4            | 3         | 40 mg/kg iv                | -            | X               |     |     |
| 5            | 5         | 5 mg/kg sc                 | -            | X               | X   | X   |
| 6            | 5         | 20 mg/kg iv                | -            | X               | X   | X   |
| 7            | 5         | 5 mg/kg sc                 | 2000 U/ml    | X               |     |     |
| 8            | 5         | 20 mg/kg sc                | 2000 U/ml    | X               |     |     |
| <b>Total</b> | <b>33</b> |                            |              |                 |     |     |

## Résultats de tolérance



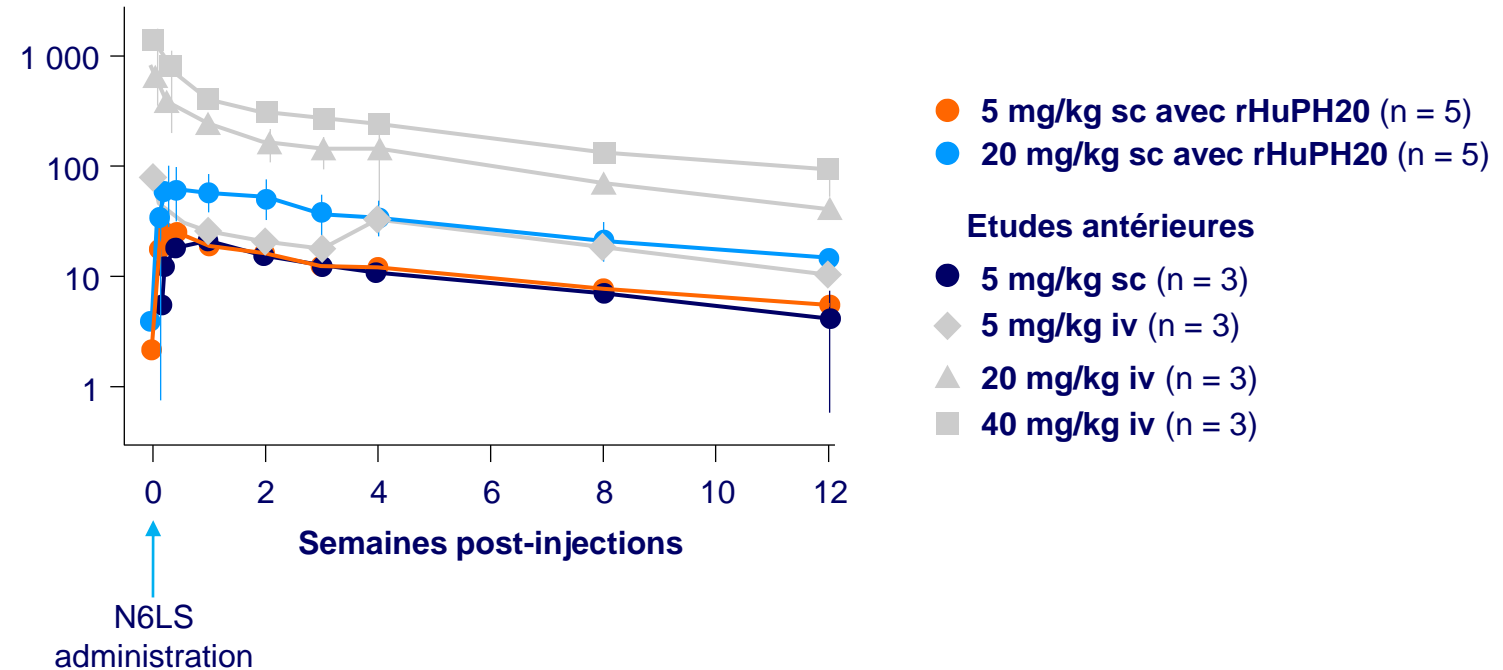
Immédiatement post-injection



48h post-injection

- Erythème au site d'injection chez 10 sujets recevant N6LS avec rHuPH20, spontanément résolutif en 1 à 30 jours post-injection
  - 5 mg/kg sc : 1 léger, 3 modérés et 1 sévère
  - 20 mg/kg sc : 1 modéré et 4 sévères
- Aucun autre EI

## Profils PK sériques de N6LS ( $\mu\text{g/ml}$ ) (moy géo $\pm$ ET)



### Conclusions

- PK sériques de N6LS (5 mg/kg sc) comparables +/- rHuPH20, avec biodisponibilité de l'ordre de 50 à 65 %
- $T_{1/2}$  estimées de l'ordre de 36 – 46 js (- rHuPH20) et 42 – 57 js (+ rHuPH20)
- L'addition de rHuPH20 ne semble pas impacter l'activité neutralisante de N6LS sur des pseudovirus CNE59 (sous-type AE) et PVO.04 (sous-type B)
- Cette étude valide la possibilité de la voie sc, avec la perspective d'utiliser des doses et volumes plus élevés dans des indications de PrEP et traitement en auto-administration de ce bNAb

## IV. Traitements antirétroviraux

1. Nouvelles molécules
2. Long acting CAB + RPV
3. Autres stratégies antirétrovirales



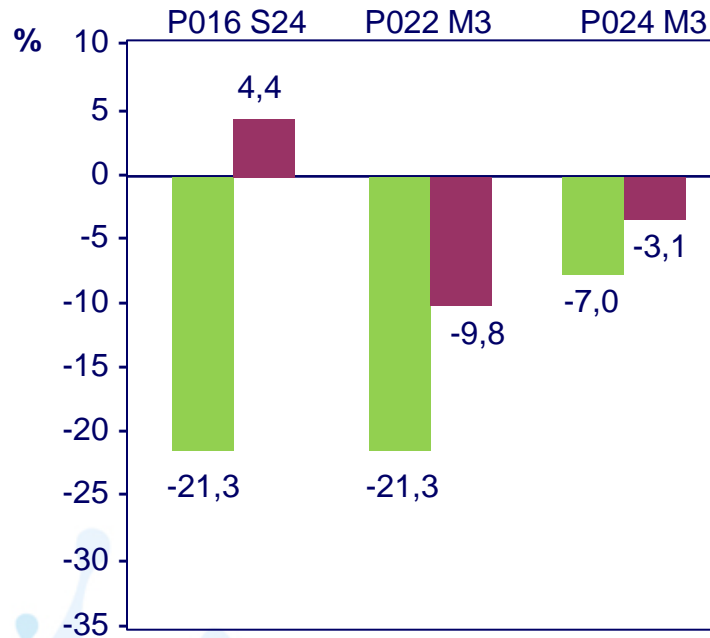
# IV. Traitements antirétroviraux

## 1. Nouvelles molécules



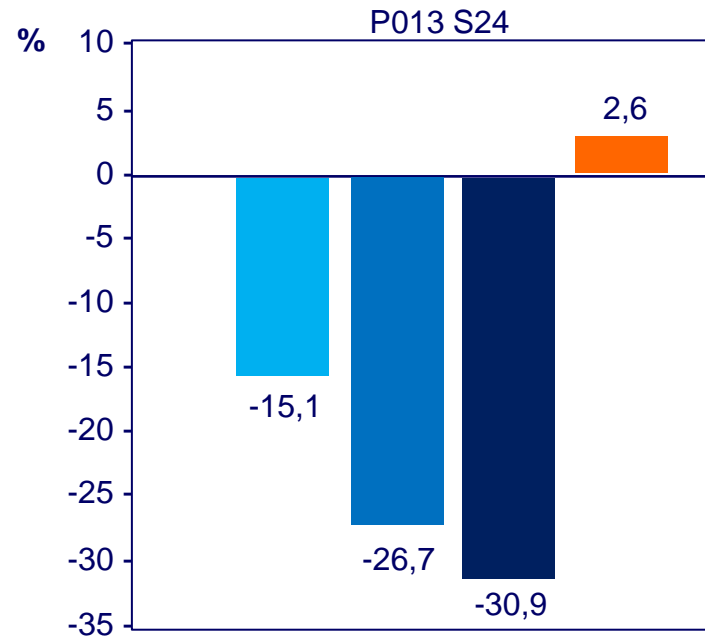
## Evolution moyenne en % des lymphocytes totaux

ISL 60 mg qm PrEP



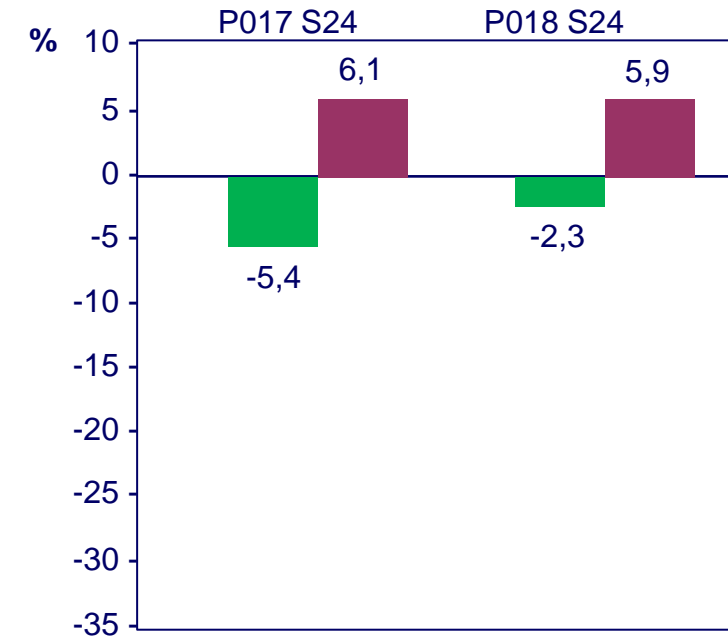
■ ISL 60 mg ■ Comparateur

ISL 20 mg qs traitement ARV



■ ISL + MK8507 100 mg qs  
■ ISL + MK8507 200 mg qs  
■ ISL + MK8507 400 mg qs  
■ BIC/FTC/TAF qd

DOR/ISL 100 mg/0,75 mg qd

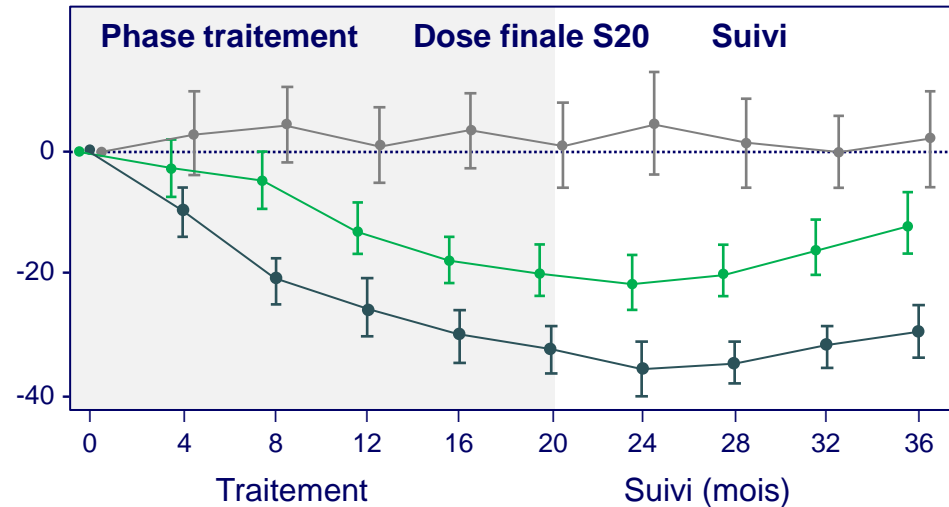


■ DOR/ISL ■ Comparateur

## Essais en prévention (PrEP)

Evolution moyenne en % des lymphocytes totaux (IC 95 %)

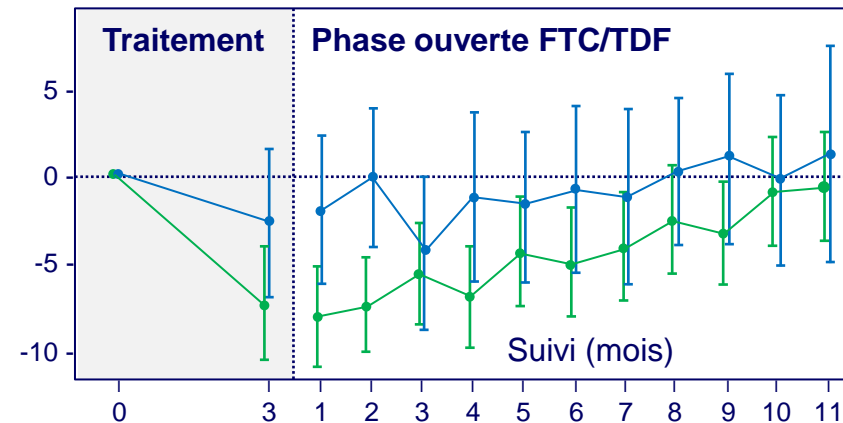
Phase 2 (Essai 016)



**Groupe de traitement**

- ISL 60 mg qm
- ISL 120 mg qm
- Placebo

Phase 3 (Essais 024)



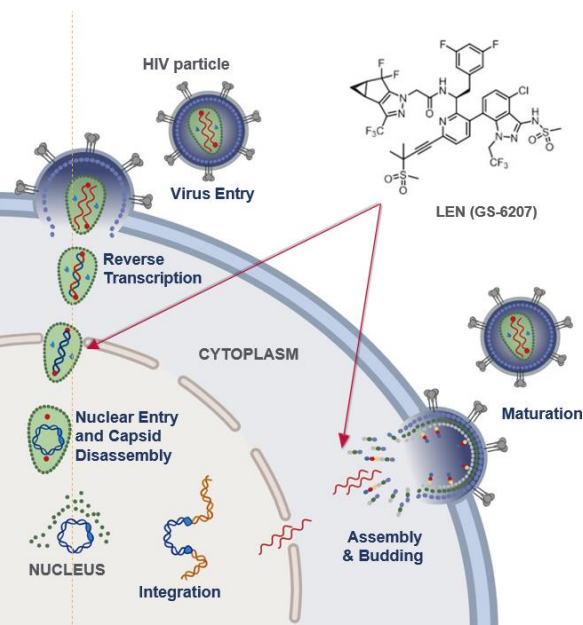
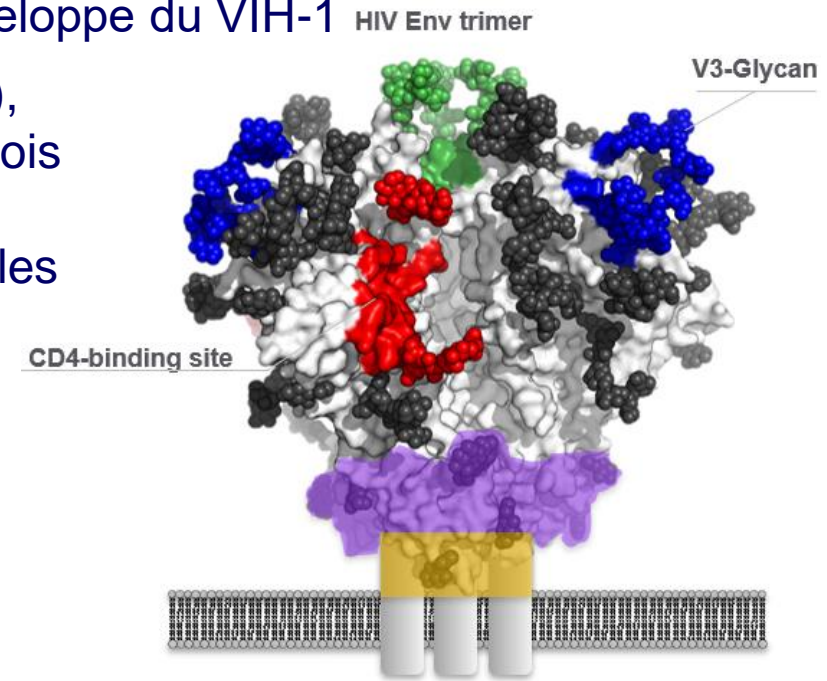
**Groupe de traitement**

- ISL 60 mg qm
- FTC/TDF qd ou FTC/TAF qd

- **La diminution des lymphocytes totaux et CD4** constatée sous ISL est
  - Dose-dépendante 20 mg qs 60 mg et 120 mg qm > 0,75 mg qd
  - Progressive, avec plateau entre S48 et S72 avec 0,75 mg qd
  - Réversible après l'interruption de l'ISL avec remontée lente (complète en 2 à 12 mois)
- **Il n'a pas été constaté d'augmentation de l'incidence d'autres infections**
- **Le mécanisme évoqué de ces baisses est celui d'une accumulation de ISL-TP dans les lymphocytes avec des taux supra-thérapeutiques conduisant à une apoptose, sans relation avec une toxicité mitochondriale**
- **Conséquences sur le développement de ISL**
  - Interruption pour PrEP 60 mg qm
  - Reprise du développement à doses plus faibles
    - 0,25 mg qd associé à DOR 100 mg qd
    - 2 mg qs associé à LEN 300 mg qs

# Lenacapavir (LEN) associé aux bNAbs teropavimab (TAB, GS-5423)<sup>61</sup> et zinlirvimab (ZAB, GS-2872) : résultats à S26 phase 1b (1)

- Teropavimab (TAB, GS-5423, 3BNC117-LS) et zinlirvimab (ZAB, GS-2872, 10-1074-LS) sont des anticorps neutralisant à large spectre (bNAbs) dirigés respectivement contre le site de liaison du CD4 de la gp120 et un épitope de la boucle V3 de l'enveloppe du VIH-1
- Ces bNAbs ont été modifiés pour augmenter leur demi-vie (60 à 80 jours), pour permettre une thérapie Long Acting administrable tous les 6 mois
- Environ 50 % des souches virales de sous-type B sont hautement sensibles aux 2 bNAbs avec des concentrations inhibitrices 90 % (CI<sub>90</sub>) < 2 mg/l



- L'association de ces 2 bNAbs à l'inhibiteur de capsid LEN pourrait constituer une thérapie LA administrable tous les 6 mois

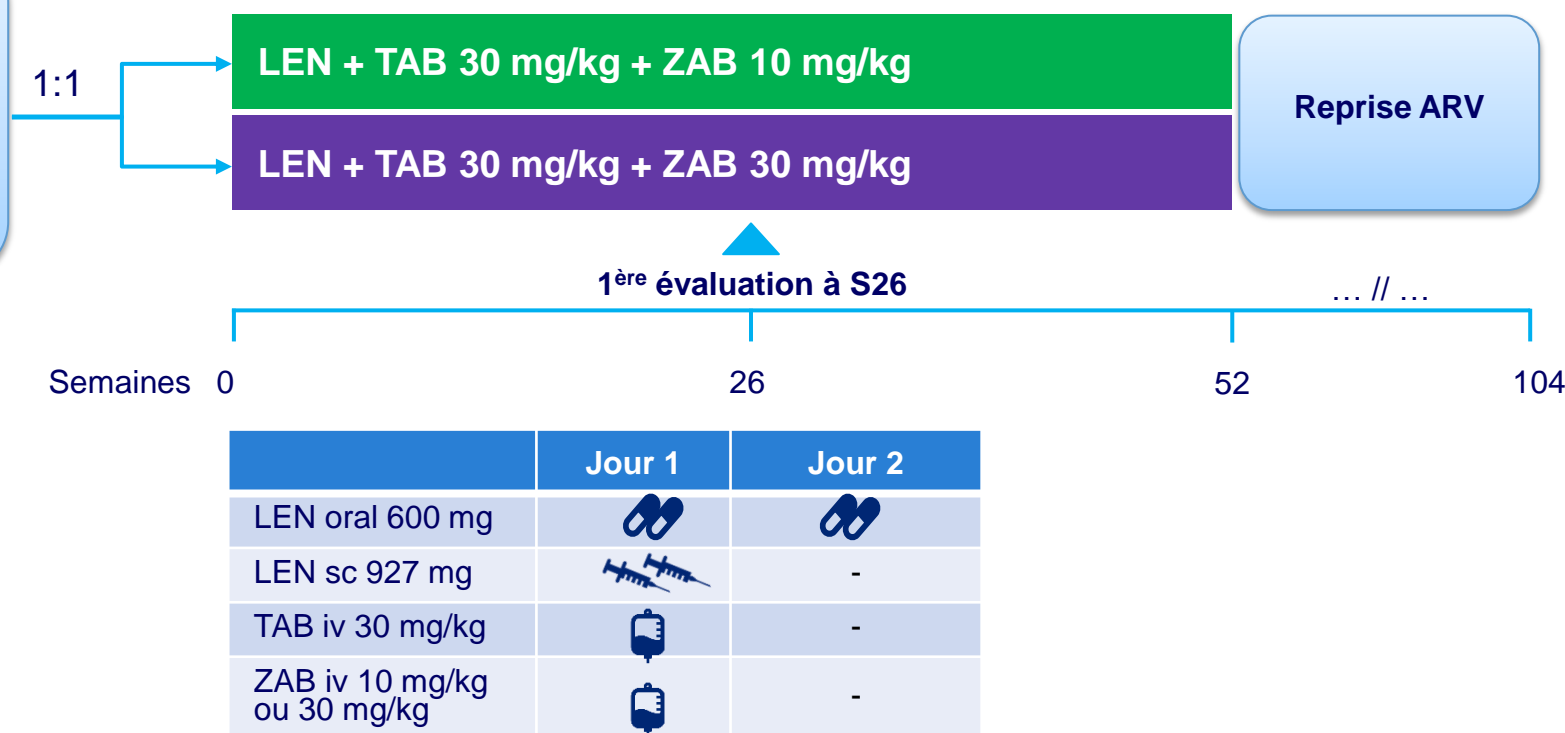
# Lenacapavir (LEN) associé aux bNAbs teropavimab (TAB, GS-5423)<sup>62</sup> et zinlirvimab (ZAB, GS-2872) : résultats à S26 phase 1b (2)

- Essai de phase 1b évaluant une trithérapie LA associant LEN + TAB + ZAB avec randomisation sur dose ZAB

## Critères principaux d'inclusion

- Adultes VIH-1+
- Suppression virologique ≥ 18 mois
- Sensibilité virale aux bNAbs TAB et ZAB\*
- Nadir CD4 ≥ 350/mm<sup>3</sup>
- CD4 à l'inclusion ≥ 500/mm<sup>3</sup>

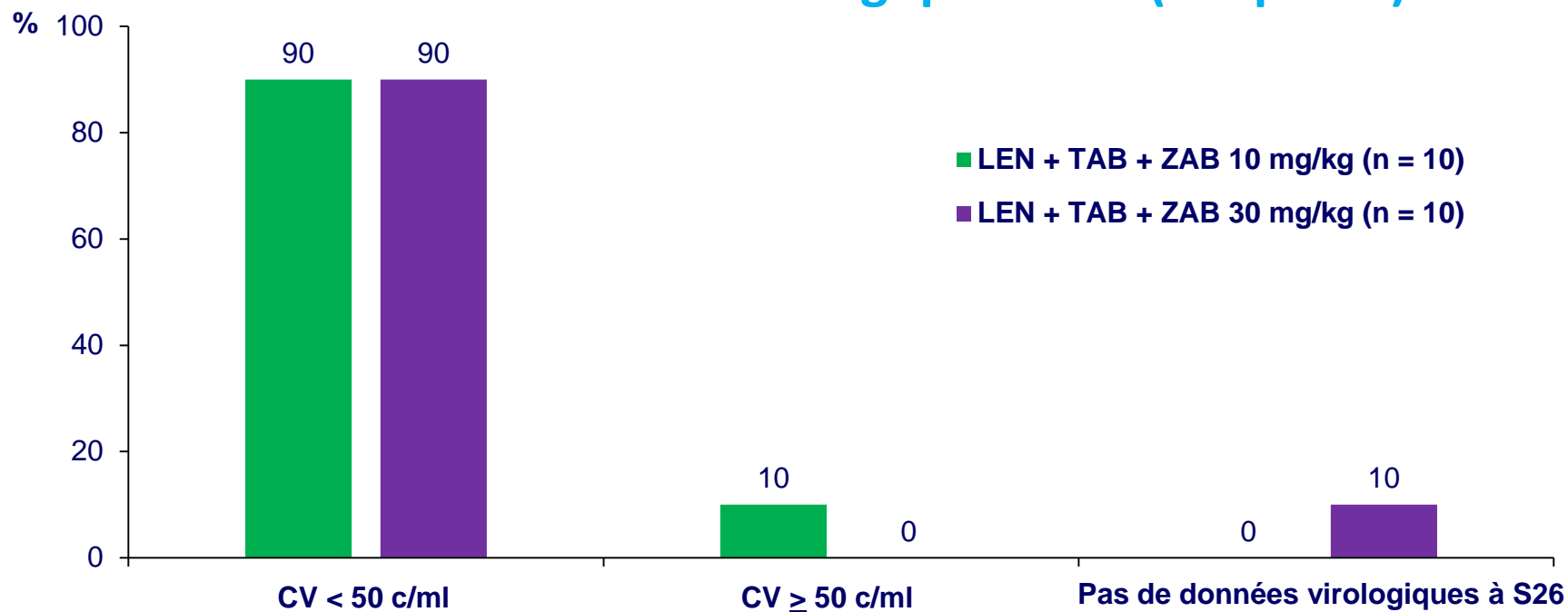
\*Sensibilité définie comme  $CI_{90} \leq 2$  mg/l pour chaque bNAbs (PhenoSense mAb DNA assay - Monogram Biosciences)



- 124 participants screenés, 79 exclus pour critère de sensibilité aux bNAbs (soit les 2/3...)
- 21 participants randomisés : 18 hommes, 3 femmes, poids médian : 90,2 kg (extrêmes : 58,9 - 150 kg), IMC médian : 30,2, CD4 médiane : 909/mm<sup>3</sup>, durée ARV médiane : 2,6 ans

# Lenacapavir (LEN) associé aux bNAbs teropavimab (TAB, GS-5423)<sup>63</sup> et zinlirvimab (ZAB, GS-2872) : résultats à S26 phase 1b (3)

## Efficacité virologique à S26 (Snapshot)



- 18 sur 20 participants ayant reçu le traitement initial complet ont maintenu la suppression virologique
  - 1 participant sorti sur décision personnelle à S12 avec CV < 50 c/ml
  - 1 participant a un rebond virologique confirmé à S16 (155 c/ml puis 534 c/ml) avec échec des tests de résistance
- Etude PK : concentrations thérapeutiques de LEN, TAB et ZAB correctes sur 26 semaines
- **Conclusion** : la trithérapie LEN + TAB + ZAB semble pouvoir constituer un traitement de maintenance administrable tous les 6 mois dans une population sélectionnée (essai Phase 2 devant débuter en mai 2023)

## Signatures génotypiques pour prédire la sensibilité au bNAb

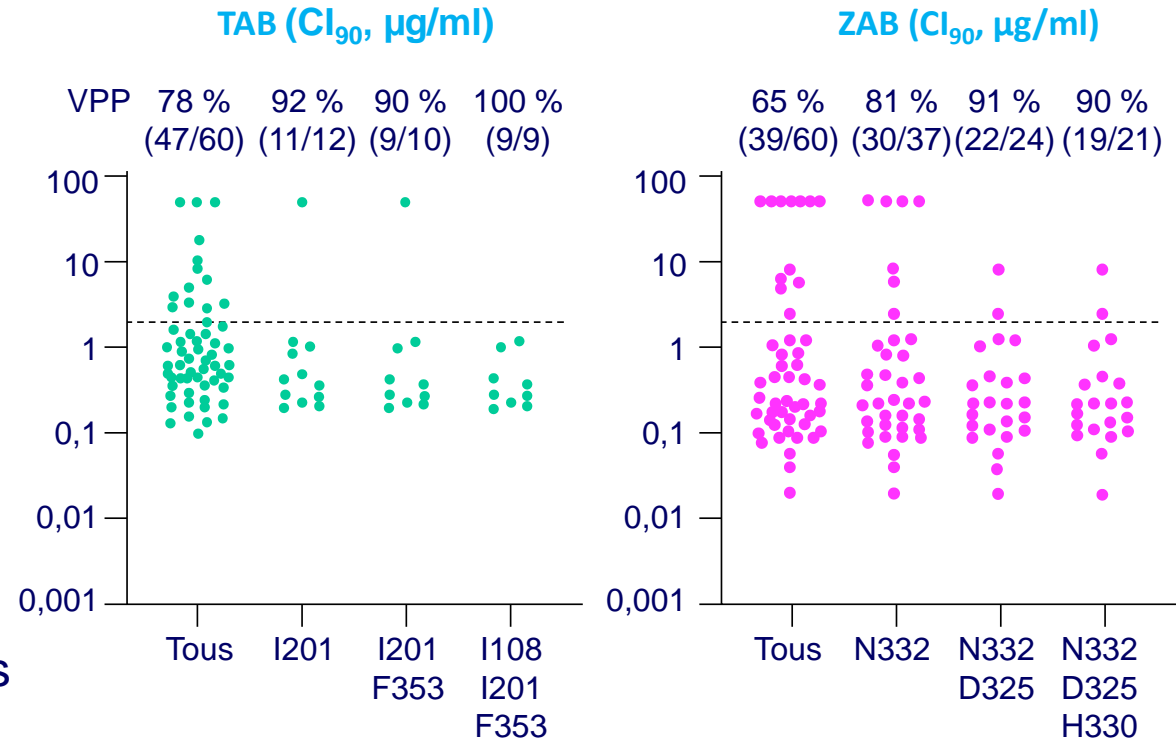
| TAB               |         | ZAB               |         |
|-------------------|---------|-------------------|---------|
| Position dans env | VPP (%) | Position dans env | VPP (%) |
| Pas de signature  | 75      | Pas de signature  | 62      |
| I201              | 78      | N332              | 75      |
| I201/F353         | 84      | N332/D325         | 80      |
| I108/I201/F535    | 86      | N332/D325/H330    | 83      |

VPP : valeur prédictive positive : probabilité qu'un virus présentant une signature génotypique donnée soit sensible ; analyse basée sur 203 virus de sous-type B pour elipovimab et sur 234 virus de sous-type B pour 3BNC117

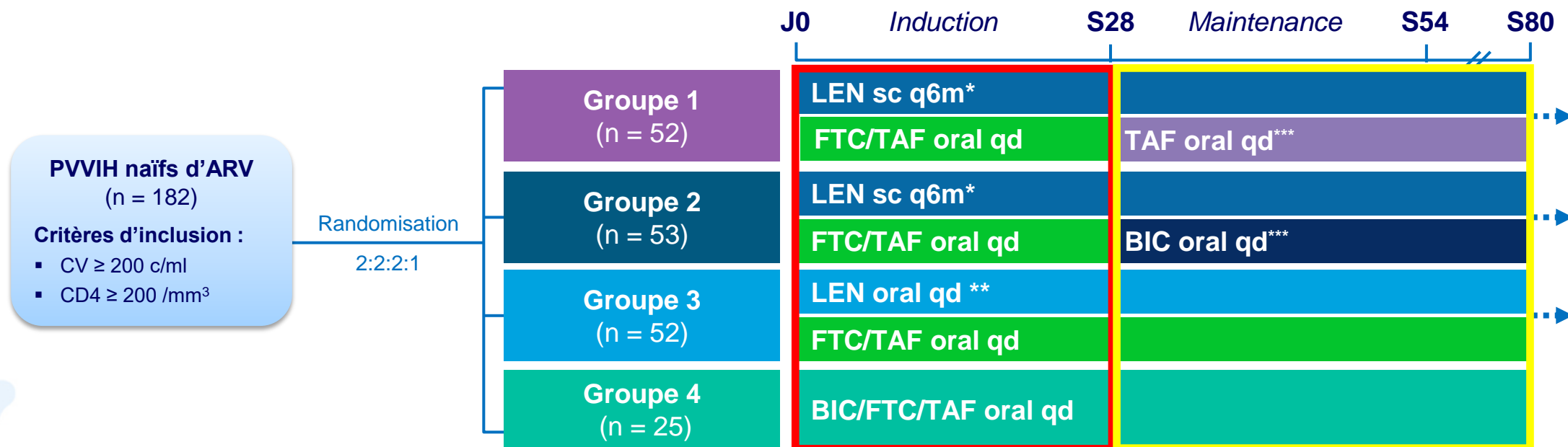
### • Conclusions

- Sur les 109 participants ayant obtenu des résultats de tests phénotypiques, 50 % ont des virus sensibles à TAB et à ZAB et 90 % à, au moins, un des deux
- Spécificité élevée mais faible sensibilité des signatures génotypiques à prédire la sensibilité phénotypique au bNAb

## Prédiction génotypique de la sensibilité phénotypique aux bNAbs



- **Lenacapavir (LEN, GS-6207), inhibiteur de capsid, PK compatible avec administration orale ou par injection sc**
- **Essai de phase 2, randomisé, en ouvert chez des PVVIH naïfs d'ARV**
  - Induction : 28 semaines de trithérapie : 3 groupes avec LEN vs BIC/FTC/TAF
  - Puis 2 groupes de bithérapie avec LEN vs 1 groupe trithérapie avec LEN vs BIC/FTC/TAF



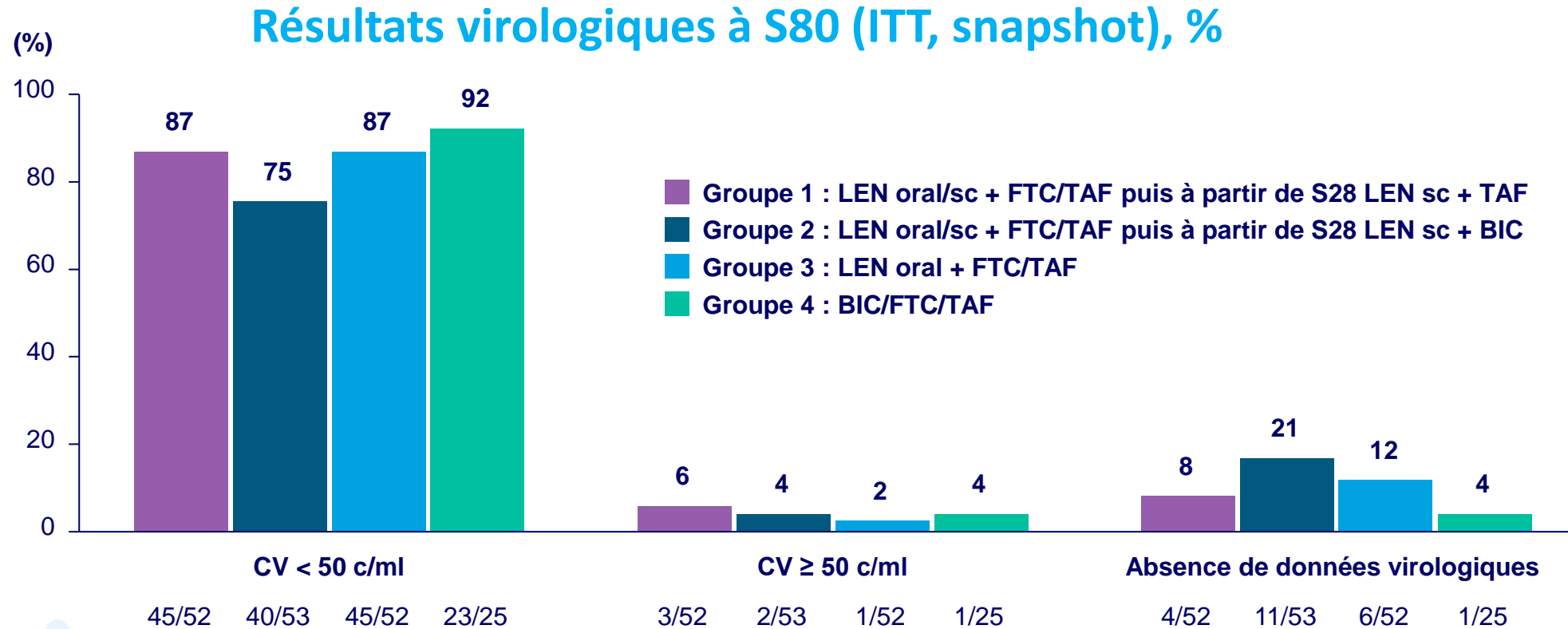
### Caractéristiques à l'inclusion

- Age médian : 29 ans ; femmes : 7 % ; noirs : 52 %
- CV, médiane : 4,37 log<sub>10</sub> c/ml (IQR : 3,86 à 4,74) ; CV > 100 000 c/ml : 15 %
- CD4, médiane : 437/mm<sup>3</sup> (IQR : 332 à 599)

\* LEN lead-in oral (600 mg J1 et J2, 300 mg à J8) puis LEN sc : 927 mg (2 x 1,5 ml) à J15 puis tous les 6 mois

\*\* LEN oral 600 mg J1 et J2, puis 50 mg/j à partir de J3

\*\*\* Poursuite de l'étude au-delà de S28 avec TAF oral 25 mg (G1) ou BIC oral 75 mg (G2) si CV < 50 c/ml à S16 et S22



- **Evolution moyenne des CD4 sur 80 semaines**  
3 groupes avec LEN : + 256/mm<sup>3</sup> vs groupe BIC/FTC/TAF : + 260/mm<sup>3</sup>

### Analyse de la résistance

|   | Groupe 1<br>LEN oral/sc + FTC/TAF<br>puis LEN sc + TAF<br>(n = 52) | Groupe 2<br>LEN oral/sc + FTC/TAF<br>puis LEN sc + BIC<br>(n = 53) | Groupe 3<br>LEN oral qd<br>+ FTC/TAF<br>(n = 52) | Groupe 4<br>BIC/FTC/TAF<br>(n = 25) |
|---|--|--|--|-------------------------------------|
| Participants avec critère<br>d'évaluation de la résistance* | 2  | 1  | 3  | 1                                   |
| Émergence de résistance à LEN                               | 1 (Q67H + K70R)  | 1 (Q67H + K70R)  | 1 (Q67H + K70R)                                  | 0                                   |

\* Tests génotypiques et phénotypiques réalisés si : (i) CV confirmée  $\geq 50$  c/ml et réduction CV  $< 1 \log_{10}$  c/ml à S10, (ii) rebond  $\geq 50$  c/ml après obtention d'une CV  $< 50$  c/ml, (iii) augmentation CV  $> 1 \log_{10}$  c/ml par rapport au nadir de CV

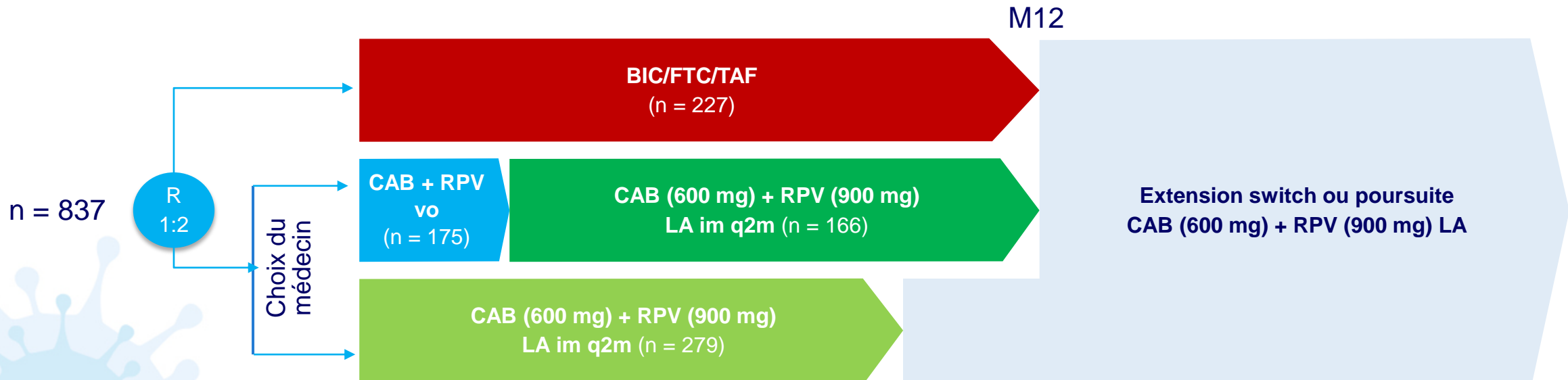
- **Émergence de résistance à LEN chez 3 des 157 participants sous LEN (2 %)**
  - Mutations Q67H + K70R (FC LEN = 20) dans la capsid et M184M/I à **S10** chez 1 participant du groupe 2 (M184I et M184V détectées à S2 et S4)  
Le profil d'émergence des mutations suggère une observance incomplète à FTC/TAF
  - Mutation Q67H (FC LEN = 7) à **S54** puis émergence de K70R chez 1 participant du groupe 3  
Une inobservance vis à vis de TAF/FTC était documentée par décompte des comprimés et concentrations plasmatiques
  - Mutations Q67H + K70R à **S80** pour 1 participant du groupe 1

# IV. Traitements antirétroviraux

## 2. Long acting CAB + RPV

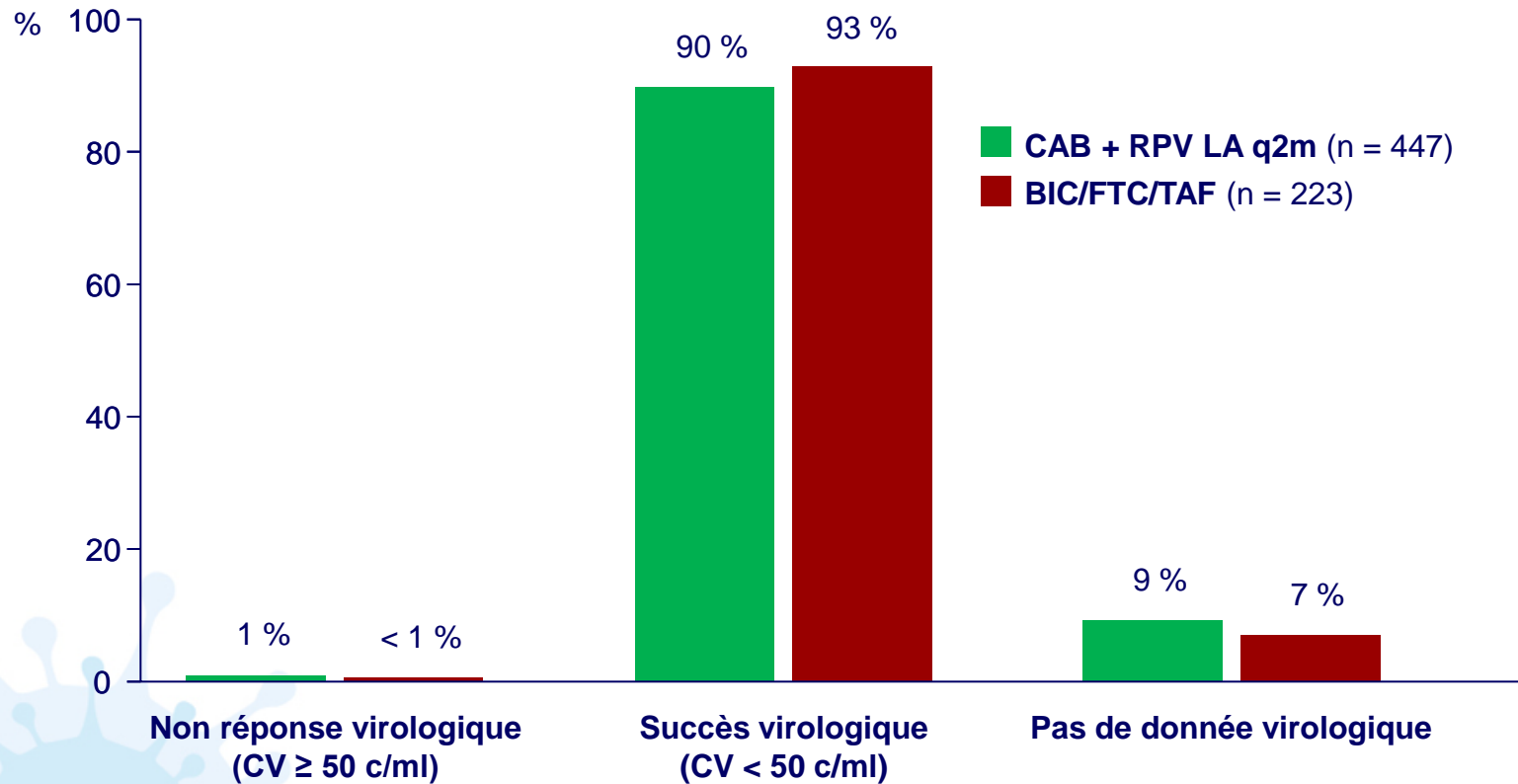


- **Essai de phase 3, randomisé, en ouvert, multicentrique**
- **Critère d'inclusion**
  - > 18 ans
  - Sous BIC/FTC/TAF en 1<sup>ère</sup> ligne ou 2<sup>ème</sup> ligne de trithérapie avec INI (pas d'antécédent d'échec virologique)
  - CV  $\leq$  50 c/ml  $\geq$  6 mois et au screening (entre M-1 et J0)

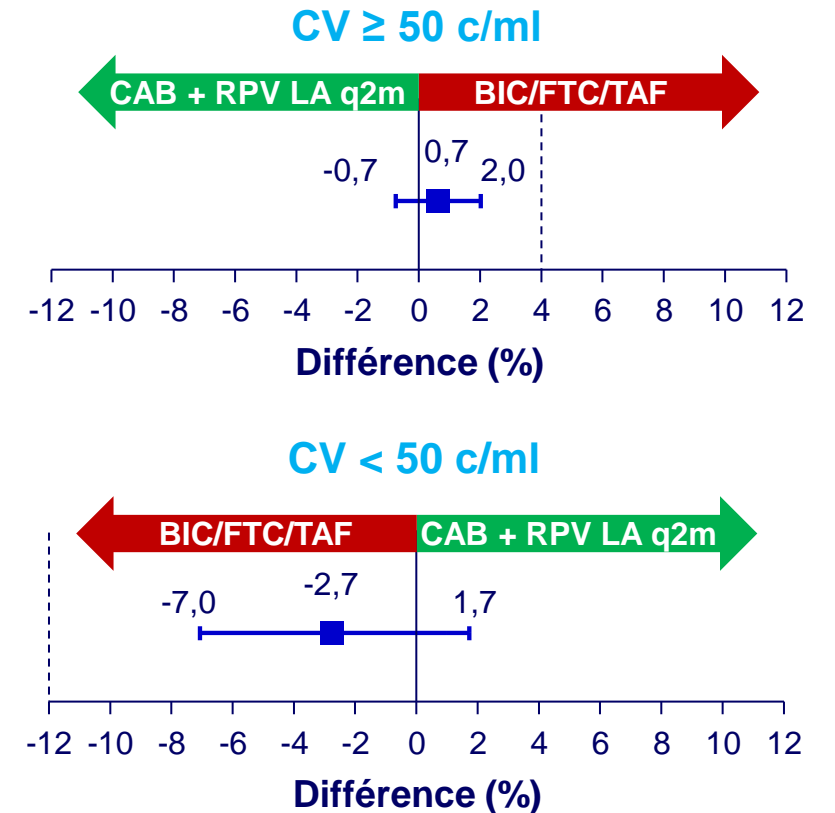


- **Caractéristiques des participants** : âge médian = 37 ans, femmes = 17 %, IMC médian = 26 kg/m<sup>2</sup>

## Résultats virologiques à M12 (population ITTm-E)



## Différence ajustée



- 3 échecs virologiques confirmés (2 CV consécutives  $\geq 200$  c/ml dans le bras CAB + RPV, aucun dans le bras BIC/FTC/TAF)
- 2 participants dans l'analyse en ITTm, 1 supplémentaire dans l'analyse ITT (centre exclu de l'analyse ITTm pour non respect des critères d'inclusion)

## Echecs virologiques (2 CV consécutives $\geq 200$ c/ml)

| Sexe, Pays        | IMC, kg/m <sup>2</sup> | Sous-type | Mutations résistance ADN proviral à l'inclusion |            | Echec virologique |                                    | Mutations résistance ARN viral à l'échec |        | R phénotypique (fold change) RPV/CAB |
|-------------------|------------------------|-----------|---|------------|-------------------|------------------------------------|--|--------|--------------------------------------|
|                   |                        |           | RPV   | INI        | Délai de survenue | CV (c/ml) initiale et confirmation | RPV                                      | INI    |                                      |
| Homme, Italie     | 21,5                   | B         | Aucune  | Aucune     | M6                | 1 327 / 1 409                      | M230L                                    | Q148R  | 3 / 3                                |
| Homme, Espagne    | 22,9                   | CRF01_AE  | Aucune  | G140G/R    | M11               | 6 348 / 419                        | K101E                                    | G118R  | 2 / 4                                |
| Homme, Etats-Unis | 30,5                   | C         | Echec test                                      | Echec test | M3                | 3 797 / 928                        | E138E/K + Y181Y/C                        | Aucune | 4 / échec                            |

## Événements indésirables (excluant les réactions au site d'injection)

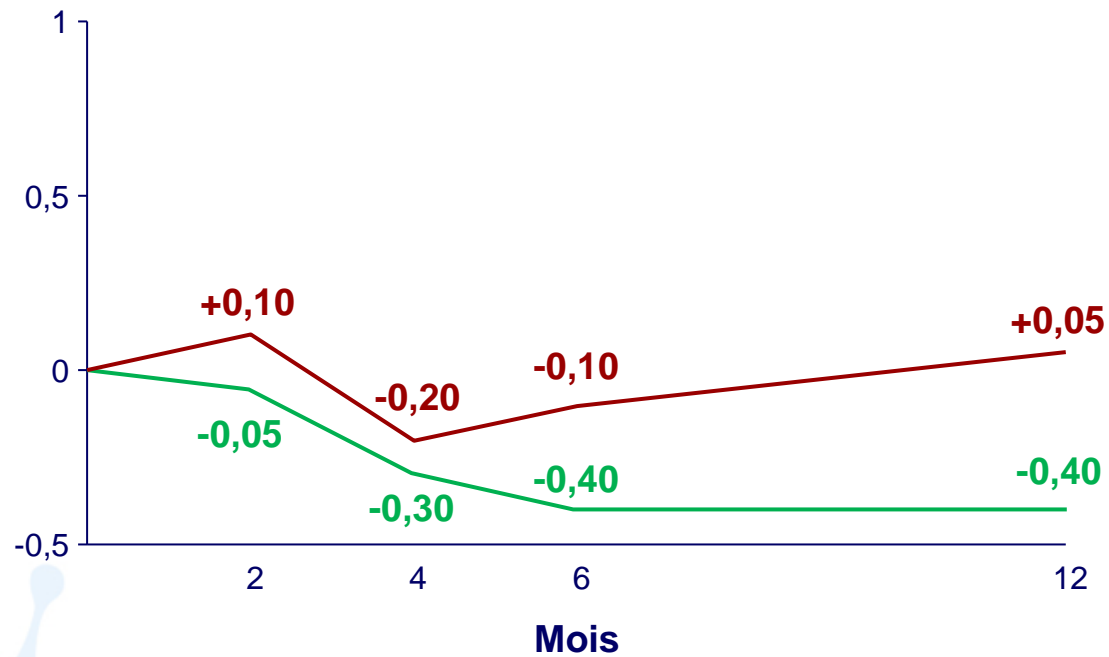
|  | CAB + RPV<br>(n = 454)   | BIC/FTC/TAF<br>(n = 227) |
|--|--------------------------|--------------------------|
| El grade $\geq 3$<br>lié au traitement                     | 42 (9 %)<br>7 (2%)       | 26 (11 %)<br>0           |
| El conduisant à l'arrêt du traitement<br>lié au traitement | 16 (4 %)<br>9 (2 %) *    | 2 (< 1 %)<br>0           |
| El grave<br>lié au traitement                              | 21 (5 %)<br>3 (< 1 %) ** | 15 (7 %)<br>0            |

\* Principaux EI : fièvre, céphalées, asthénie, diarrhée

\*\* Élévation des ASAT, n = 2 ; IDM, n = 1

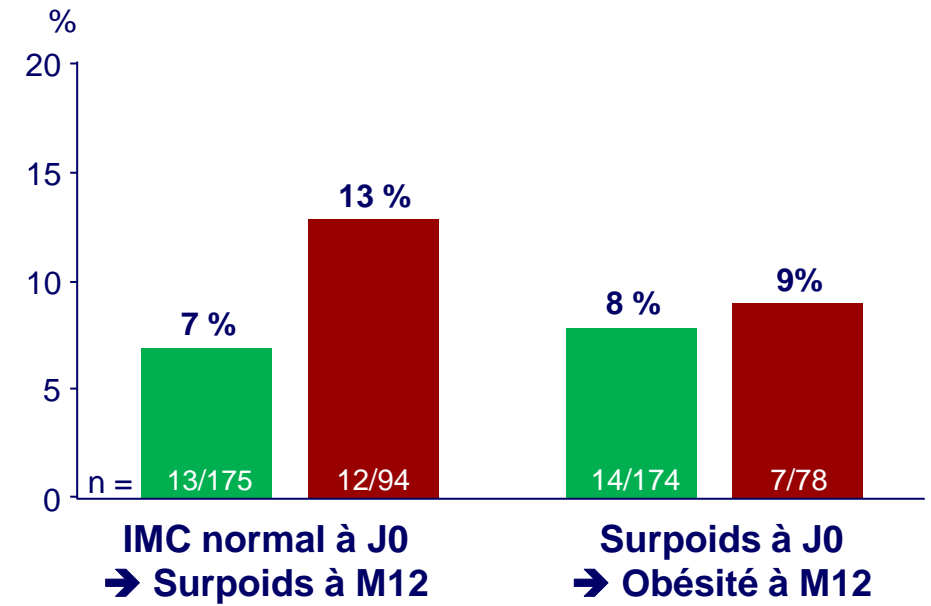
- 10 arrêts (2 %) pour réaction au site d'injection dans le bras CAB + RPV
- Amélioration significative du score de satisfaction du traitement dans le bras CAB + RPV par rapport au bras BIC/FTC/TAF

Evolution du poids (kg)



— CAB + RPV LA q2m (n = 409)  
— BIC/FTC/TAF (n = 203)

Participants avec aggravation de l'IMC (%)



■ CAB + RPV LA q2m  
■ BIC/FTC/TAF

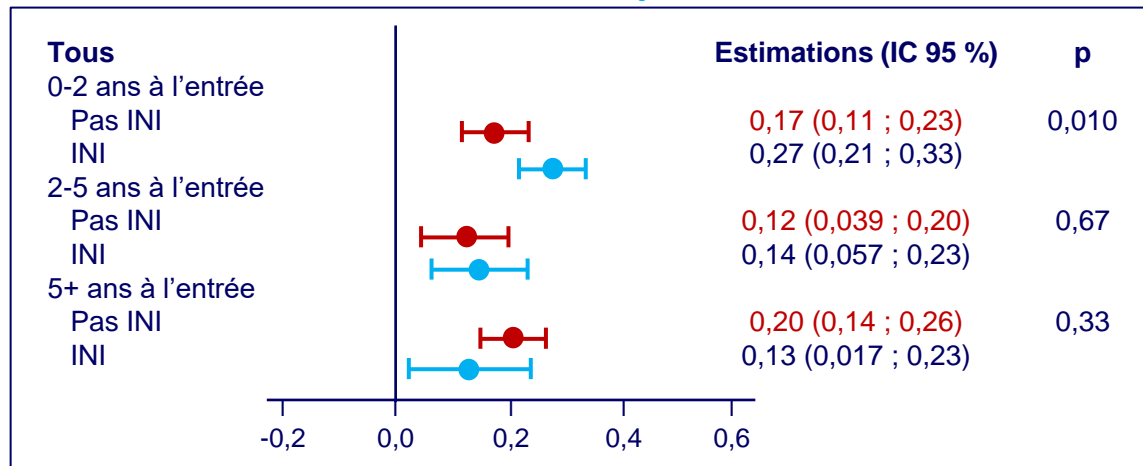
## VI. Comorbidités, co-infections



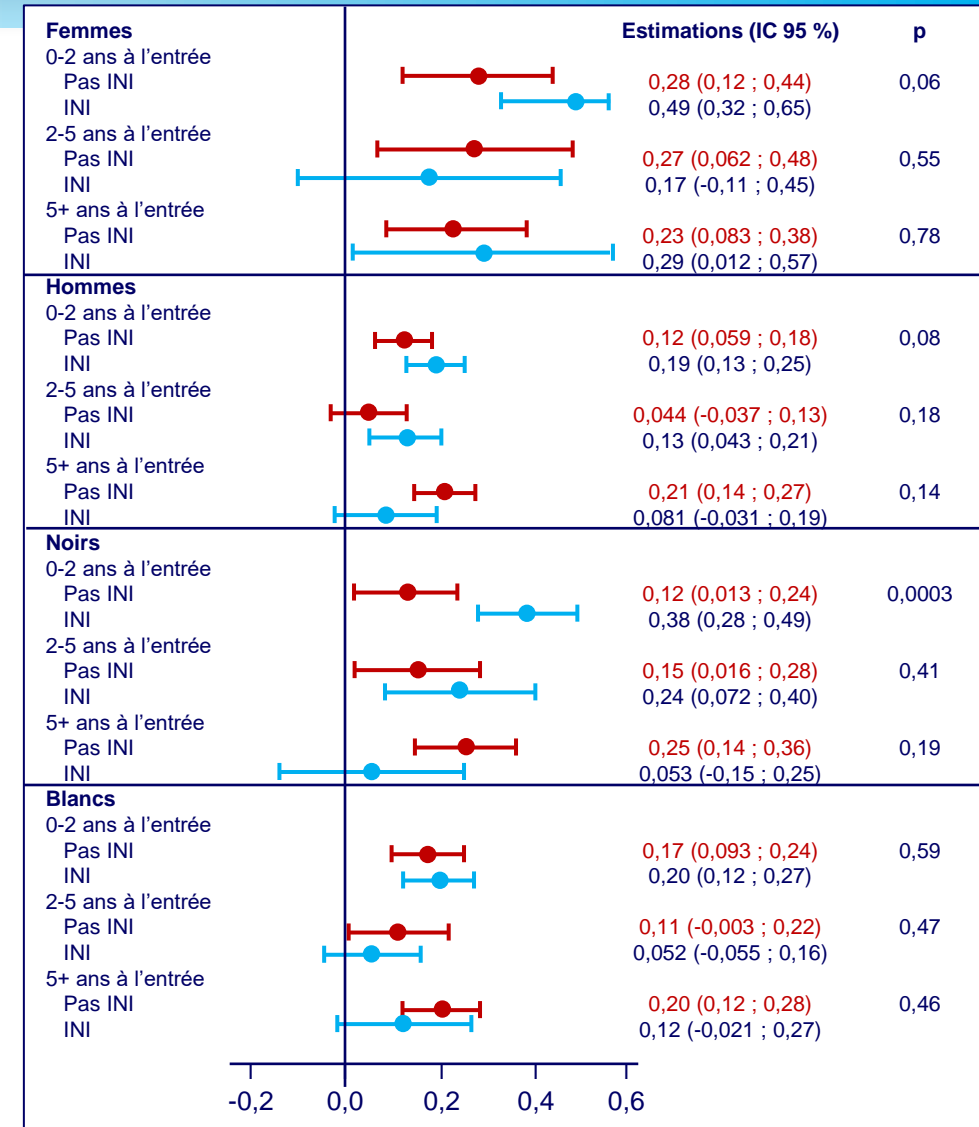
# Évolution de l'IMC à long terme selon la prise d'INI ou pas

- **5 475 participants** à l'essai de prévention REPRIEVE dont **2 493 sous INI**

## Evolution par année de l'IMC selon la durée d'ARV à l'inclusion et la prise d'INI ou non



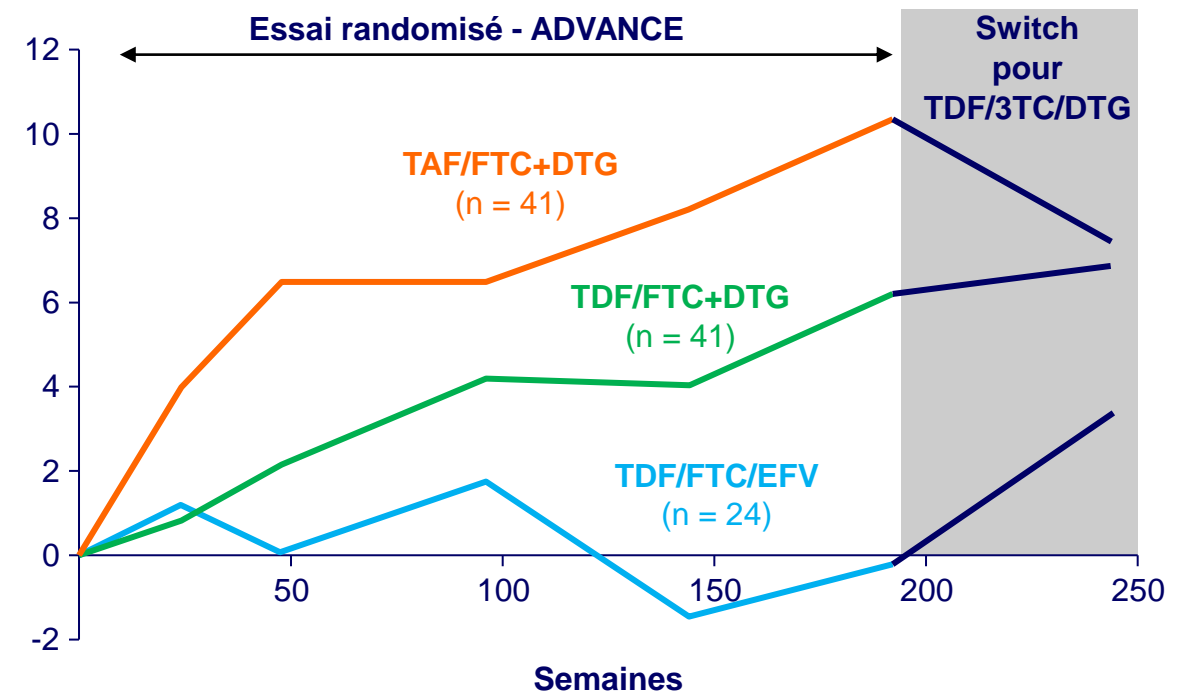
- **Conclusions :** durant les 2 années de suivi
  - Pour les participants sous ARV depuis moins de 2 ans à l'inclusion, l'augmentation annuelle de l'IMC est plus élevée sous INI (0,29 vs 0,17), en particulier chez les femmes (0,51 vs 0,23) et les afro-américains (0,39 vs 0,19)
  - Pour les participants sous ARV depuis plus de 2 ans, augmentation modeste de l'IMC et non différente selon prise d'INI ou non



# Switch de TAF/FTC + DTG pour TDF/3TC/DTG

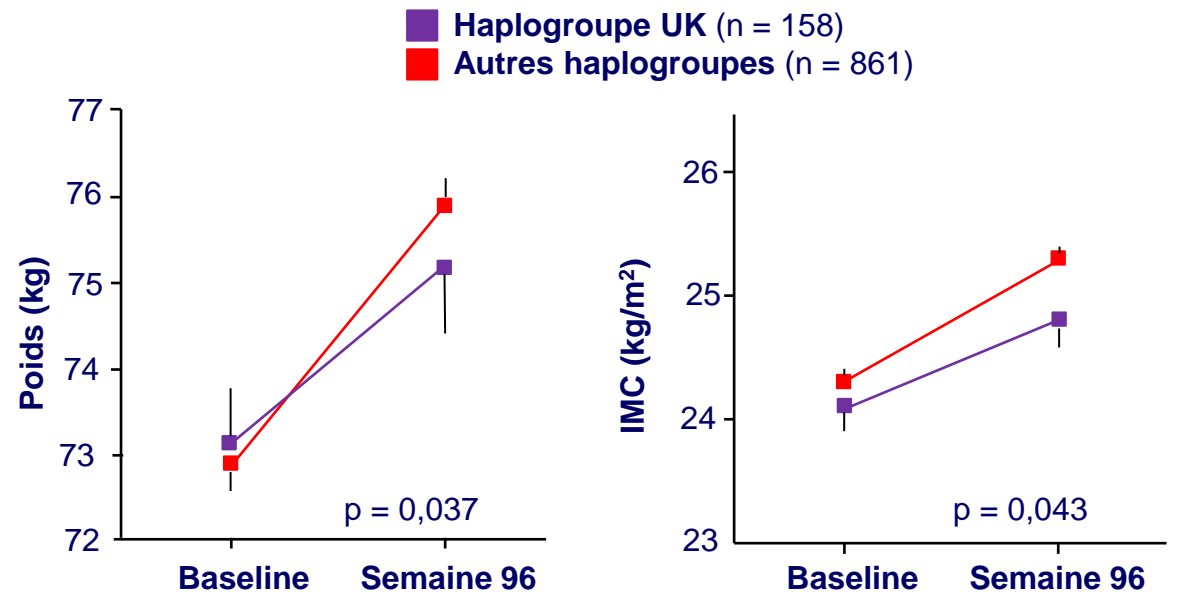
- **Essai ADVANCE** (TAF/FTC + DTG vs TDF/FTC + DTG vs TDF/FTC/EFV)
- **A S192, les participants ont été switchés pour TDF/3TC/DTG**
- **Evolution à S52 après le switch**
  - TAF/FTC + DTG pour TDF/3TC/DTG : Diminution du poids (significative chez les femmes) et diminution significative de cholestérol total, HDL-cholestérol, triglycérides, glycémie à jeun, HbA1c
  - TDF/FTC/EFV pour TDF/3TC/DTG : Augmentation du poids (significative chez les femmes) et diminution significative de cholestérol total, HDL-cholestérol, triglycérides, glycémie à jeun, HbA1c

## Modification médiane du poids (kg) - Femmes



- **Etude rétrospective dans cohorte espagnole CoRIS**
- **1 019 PVVIH ayant initié ARV** (dont 63,1 % avec 2 INTI + INI) avec données à 96 semaines et biobanque de prélèvements disponibles
- **Génotypage de l'ADN mitochondrial avec répartition en haplogroupes** (HV : 36,9 %, UK : 15,5 %, JT : 13,5 %, IWX : 4,4 %, non-N : 18,4 %, indéfini : 11,3 %)
- **Ajustement sur variables associées à la prise de poids** dans cet échantillon (*Berenguer, CID2022*), genre, âge, IMC initial, pays de naissance, statut sida, CD4, CV, type d'ARV
- **Conclusion** : l'haplogroupe ADN mitochondrial UK était associé à une prise de poids et une augmentation de l'IMC après initiation ARV

## Poids et IMC moyens estimés à J0 et S96 en fonction haplogroupe UK ou pas



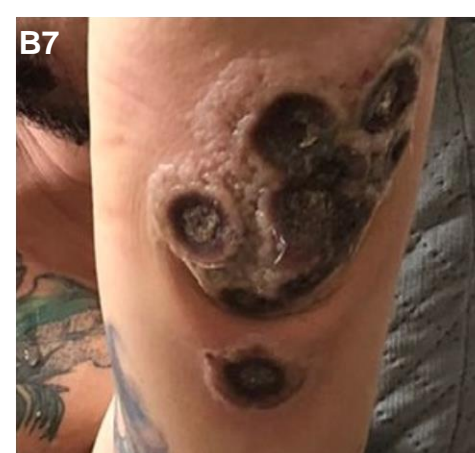
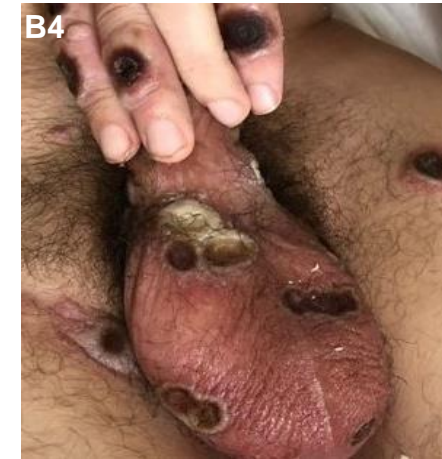
Gain pondéral moyen (ET) :  
**Haplogroupe UK** = 2,10 (0,40) kg  
**Autres haplogroupes** = 3,03 (0,21) kg

Augmentation moyenne d'IMC (ET) :  
**Haplogroupe UK** = 0,70 (0,13) kg/m<sup>2</sup>  
**Autres haplogroupes** = 1,01 (0,07) kg/m<sup>2</sup>

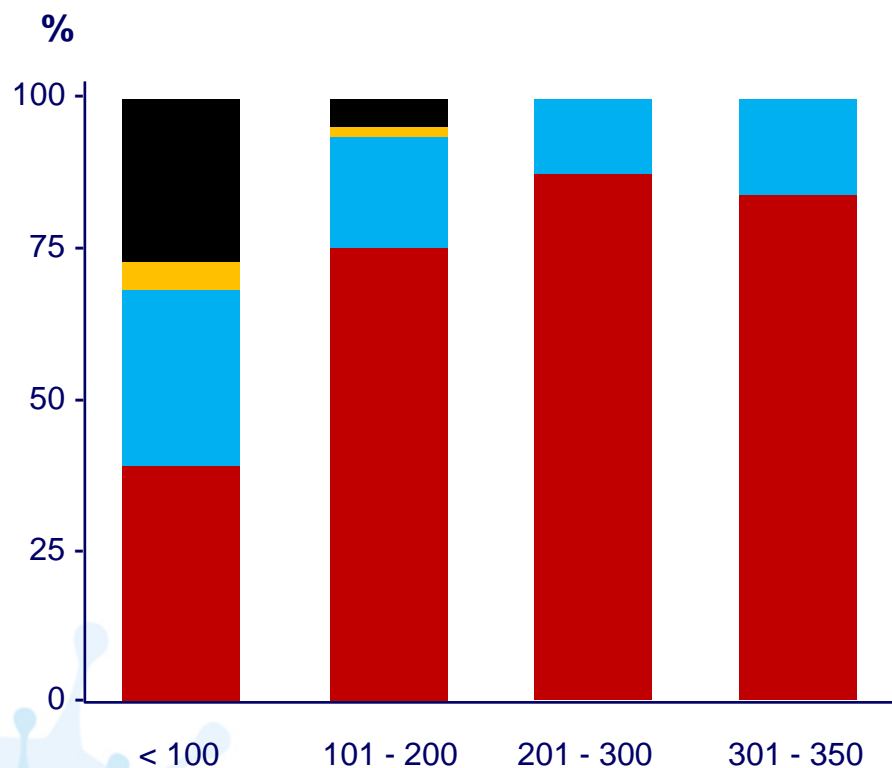
# Mpox chez PVVIH avec $CD4 < 350/mm^3$ : une série internationale (1)

- **Etude internationale (19 pays, notamment Mexique, Pérou, Etats-Unis), recueil des données standardisé**
- **Critères d'inclusion : PVVIH adultes,  $CD4 < 350/mm^3$  et/ou stade C CDC, PCR mpox positive**
- **Données démographiques à l'inclusion (n = 382)**
  - **Age** médian : 35 ans (IQR = 30 - 43)
  - **Genre** : Homme cisgenre : 367 (96,1 %), Femme transgenre : 10 (2,6 %), Femme cisgenre : 4 (1 %), non binaire n = 1
  - **Statut et traitement VIH**
    - VIH connu et sous ARV : 228 (59,7 %)
    - VIH connu sans ARV ou non observance : 121 (31,6 %)
    - Nouveau diagnostic VIH : 33 (8,6 %)
  - **$CD4 /mm^3$** 
    - $< 100$  : 85 (22,3 %)
    - 100 - 200 : 94 (24,6 %)
    - $> 200$  : 203 (53,1 %)
  - **CV VIH**  $< 50$  c/ml : 193 (50,5 %) ; CV VIH  $\geq 10\ 000$  c/ml : 105 (27,5 %)
  - **Infection opportuniste concomitante** : 32 (8,4 %)
  - **Vaccination varirole** : avant 2022, 16 (4,2 %) ; en 2022, 26 (7,2 %)

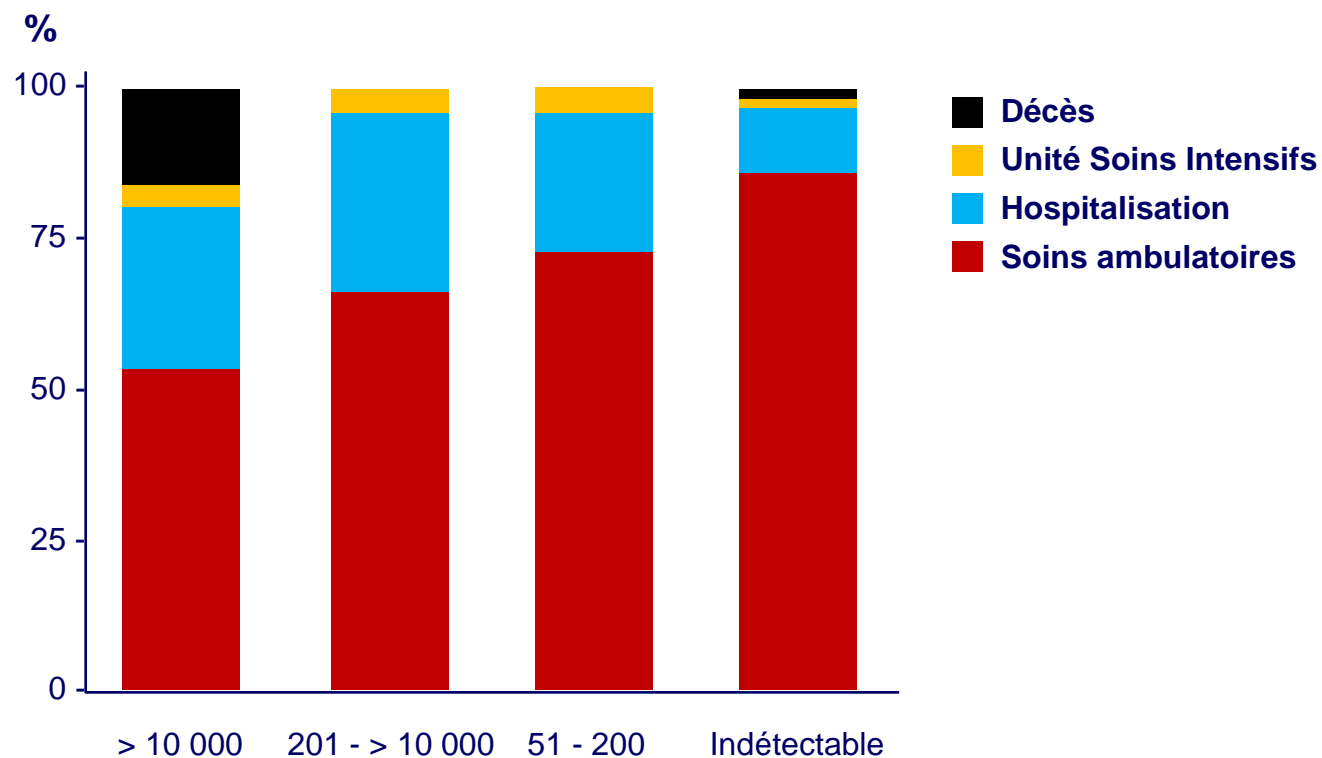
## Lésions nécrotiques disséminées fréquentes en dessous de $200 CD4/mm^3$



## Devenir selon CD4/mm<sup>3</sup>



## Devenir selon CV c/ml



- **Mortalité si CD4 < 100/mm<sup>3</sup> : 27,1 % (si CV < 50 c/ml : 7 % et si CV > 10 000 c/ml : 29,7 %)**

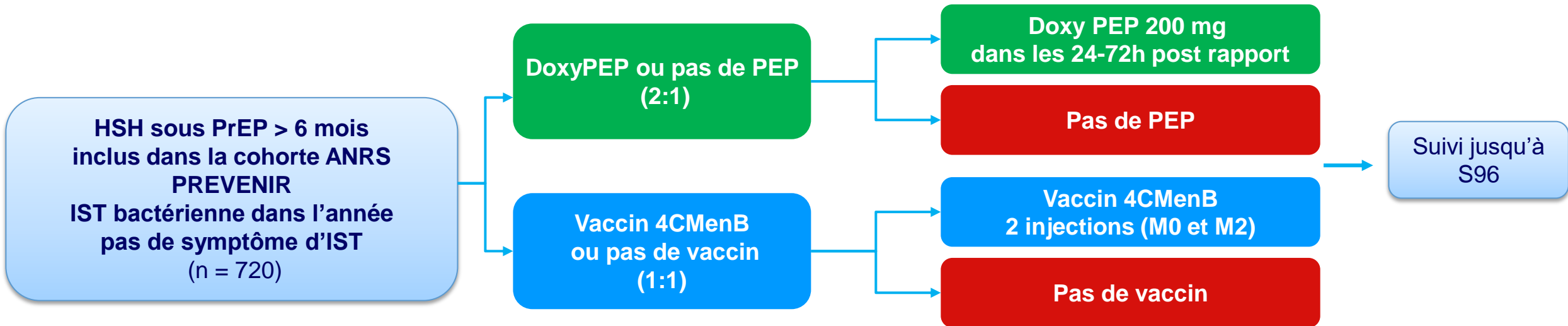
# Mpox chez PVVIH avec $CD4 < 350/mm^3$ : une série internationale (4)

- **Traitement par tecovirimat (oral et/ou iv) : n = 62 (16,2 %) (essentiellement Europe et Etats-Unis)**
  - Détection de mutations F13L dans 3 cas (sur 5 séquençages)
- **IRIS mpox (n = 21, soit 5,5 %)**
  - ARV débutés ou repris chez 85 patients (22,3 %)
  - IRIS suspecté chez 21 d'entre eux (25 %)
  - Gravité : décès chez 12/21 (57 %)
- **Décès (n = 27, soit 7,1 %)**
  - Tous avec  $CD4 < 200 /mm^3$
  - Complications constatées chez patients décédés
    - Lésions cutanées coalescentes ou nécrotiques (93 %)
    - Bactériémies et infections bactériennes secondaires (89 %)
    - Atteintes respiratoires (85 %), complications rectales (78 %), atteintes oropharyngées (78 %), oculaires (48 %), SNC (30 %)
- **Conclusions**
  - Fréquence des formes graves liée aux niveaux de CD4 et CV
  - Formes nécrotiques et complications septiques extra-cutanées
  - Vigilance avec risque IRIS mpox
  - Ces formes devraient être considérées comme opportunistes et classantes SIDA

## VII et VIII. Prévention VIH et IST



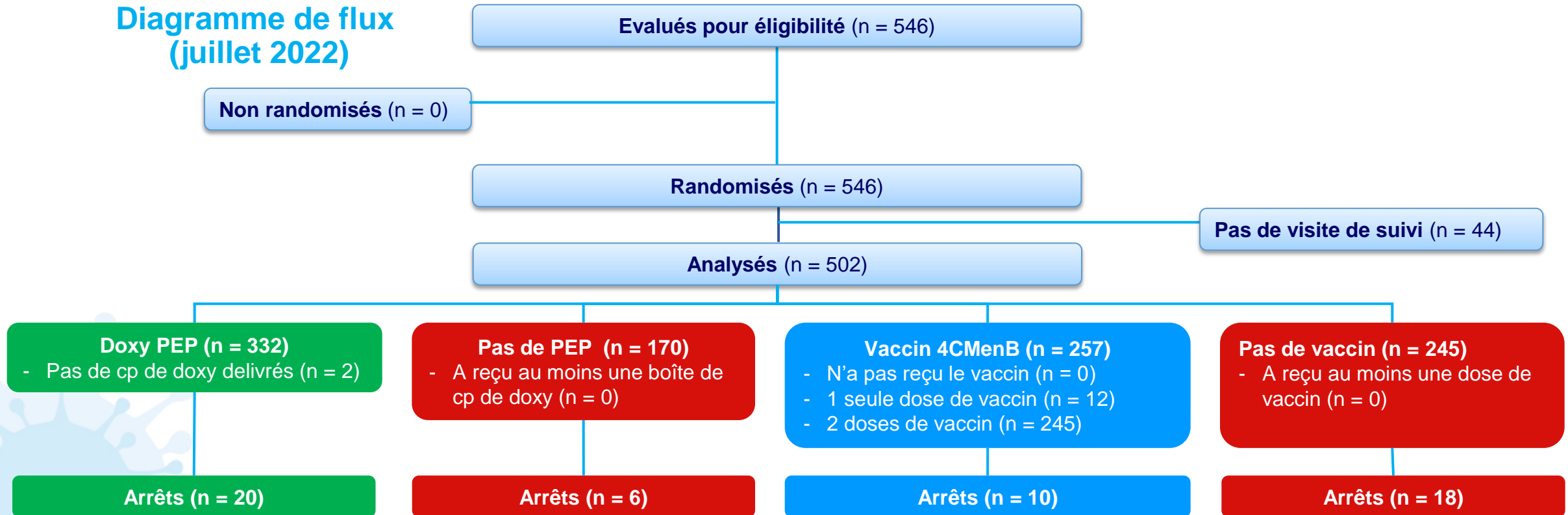
- **Essai de phase 3, multicentrique, en 2 plans factoriels, randomisé, en ouvert, de supériorité**, évaluant la doxycycline en post-exposition et/ou la vaccination par le vaccin 4CMenB pour la prévention des IST bactériennes chez les HSH sous PrEP avec ATCD d'IST



- **Critères de jugement principaux** : impact de DoxyPEP sur le délai jusqu'au 1<sup>er</sup> épisode d'infection par syphilis (TP) ou chlamydia (CT) et impact du vaccin 4CMenB sur le délai jusqu'au 1<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> épisode de GC sur 18 mois : 52 %, 18 % perdus de vue)
- Visites trimestrielles avec dépistage PCR de GC/CT/MG (3 sites) et sérologie TP, et auto-questionnaire pratiques sexuelles

- **Arrêt prématuré du recrutement**, septembre 2022 : le comité indépendant de l'essai DOXYVAC demande une analyse avec levée de l'aveugle sur les données des participants inclus du 19 janvier 2021 au 15 juillet 2022 : efficacité significative des deux interventions
- Le comité indépendant a recommandé : **l'arrêt de toute nouvelle inclusion, de proposer Doxy PEP et vaccin 4CMenB à tous les participants de l'essai**
- Recommandations adoptées par le comité scientifique de l'essai et par le promoteur (ANRS)

## Diagramme de flux (juillet 2022)

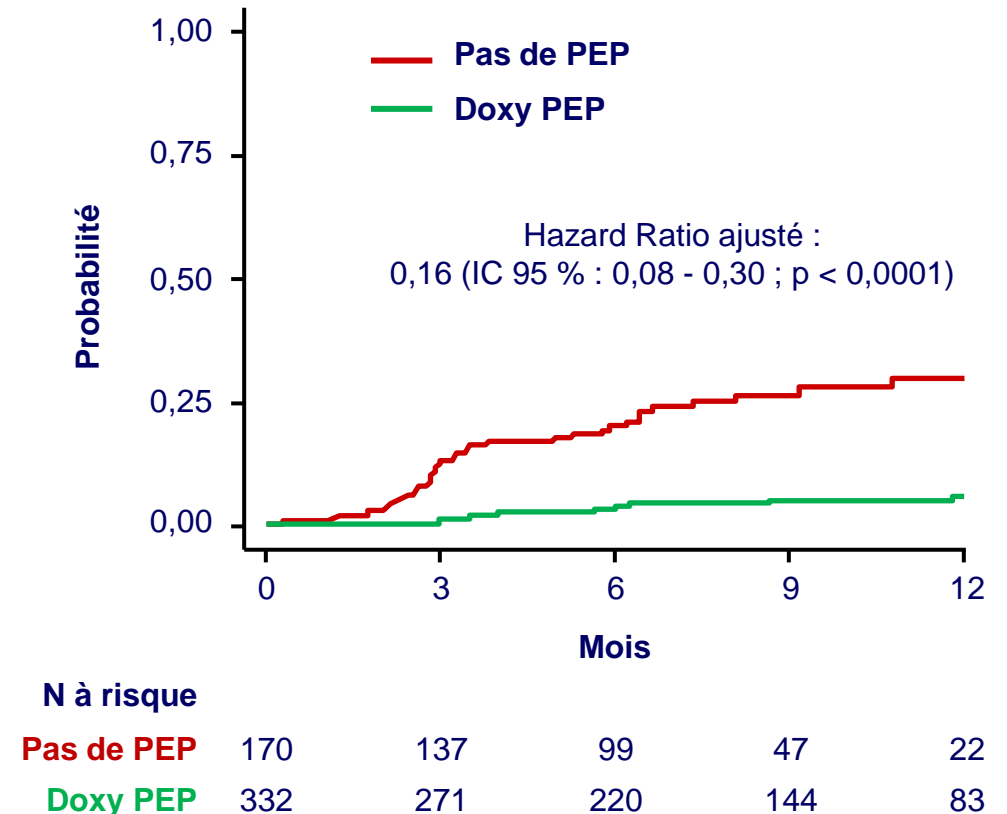


## Caractéristiques des participants à l'inclusion

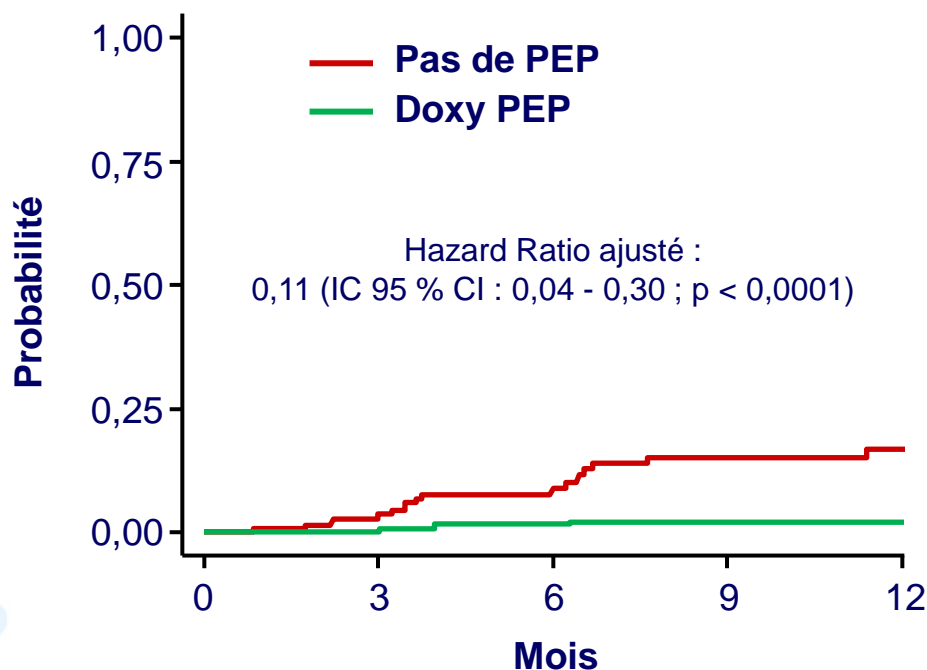
| Médiane (IQR) ou %                              | Doxy PEP<br>(n = 332) | Pas de PEP<br>(n = 170) | Vaccin 4CMenB<br>(n = 257) | Pas de vaccin<br>(n = 245) |
|---|-----------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Age, années</b>                              | 40 (33 - 48)          | 39 (33 - 47)            | 40 (33 - 47)               | 39 (33 - 48)               |
| <b>Blanc</b>                                    | 79,2                  | 82,9                    | 75,9                       | 85,3                       |
| <b>Né en France</b>                             | 84,8                  | 81,7                    | 82,7                       | 84,8                       |
| <b>Etudes secondaires</b>                       | 89,1                  | 88,4                    | 90,7                       | 87,0                       |
| <b>Ayant un emploi</b>                          | 87,0                  | 87,5                    | 89,6                       | 84,6                       |
| <b>Durée sous PrEP, mois</b>                    | 42 (32 - 55)          | 43 (35 - 55)            | 43 (32 - 55)               | 42 (33 - 54)               |
| <b>IST dans les 12 derniers mois</b>            | 2 (1 - 2)             | 2 (1 - 2)               | 2 (1 - 3)                  | 2 (1 - 2)                  |
| Gonocoque                                       | 67,3                  | 70,1                    | 67,5                       | 69,0                       |
| <i>Chlamydiae</i>                               | 50,3                  | 47,9                    | 52,5                       | 46,3                       |
| Syphilis  | 21,5                  | 17,4                    | 20,4                       | 19,8                       |
| <i>M. genitalium</i>                            | 3,9                   | 4,2                     | 3,5                        | 4,5                        |
| <b>Rapports sans préservatif (dernier mois)</b> | 5 (3 - 10)            | 5 (2 - 10)              | 5 (2 - 10)                 | 5 (3 - 10)                 |
| <b>Partenaires (3 derniers mois)</b>            | 10 (5 - 20)           | 10 (5 - 20)             | 10 (5 - 20)                | 10 (5 - 20)                |
| <b>Chemsex lors du dernier rapport</b>          | 11,8                  | 10,6                    | 12,5                       | 10,2                       |

## Critère de jugement principal Doxy PEP : délai jusqu'au 1<sup>er</sup> épisode de CT ou syphilis

- Pas d'interaction entre intervention Doxy PEP et intervention vaccin 4CMenB (p = 0,99)
- Durée médiane de suivi : 9 mois (IQR = 6 à 12)
- 49 participants infectés
  - 36 dans le bras pas de PEP (incidence : 35,4/100 pa)
  - 13 dans le bras Doxy PEP (incidence : 5,6/100 pa)



## Intervention Doxy PEP délai jusqu'au 1<sup>er</sup> épisode de CT



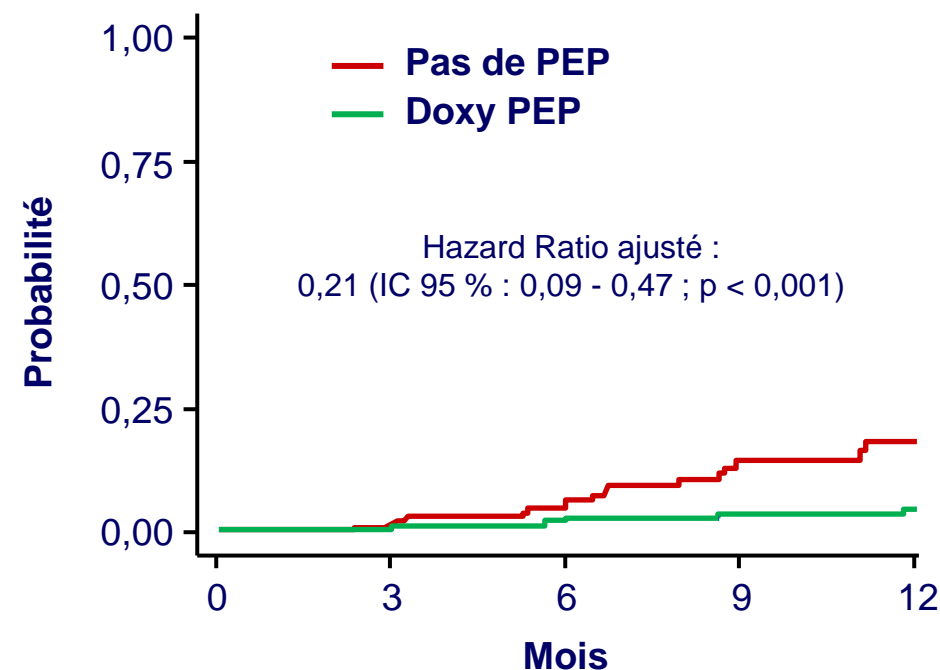
| N à risque        | 0   | 3   | 6   | 9   | 12 |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|----|
| <b>Pas de PEP</b> | 170 | 139 | 105 | 58  | 30 |
| <b>Doxy PEP</b>   | 332 | 274 | 223 | 147 | 86 |

26 participants infectés

**21 dans le bras pas de PEP** (incidence : 19,3/100 pa)

**5 dans le bras Doxy PEP** (incidence : 2,1/100 pa)

## Intervention Doxy PEP délai jusqu'au 1<sup>er</sup> épisode de syphilis



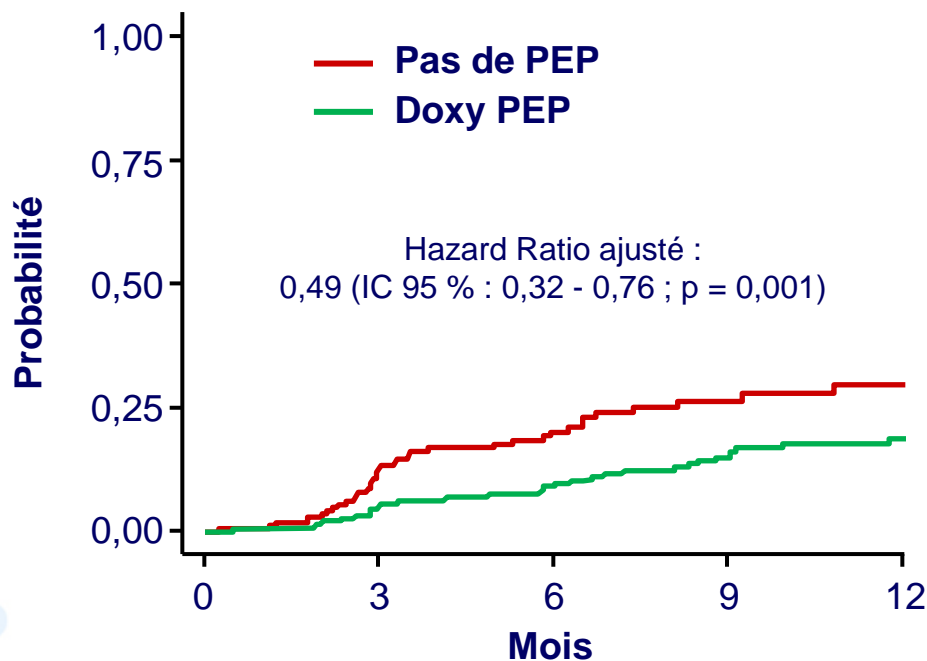
| N à risque        | 0   | 3   | 6   | 9   | 12 |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|----|
| <b>Pas de PEP</b> | 170 | 142 | 109 | 56  | 27 |
| <b>Doxy PEP</b>   | 332 | 272 | 224 | 147 | 85 |

26 participants infectés

**18 dans le bras pas de PEP** (incidence : 16,3/100 pa)

**8 dans le bras Doxy PEP** (incidence : 3,4/100 pa)

## Intervention Doxy PEP délai jusqu'au 1<sup>er</sup> épisode de GC



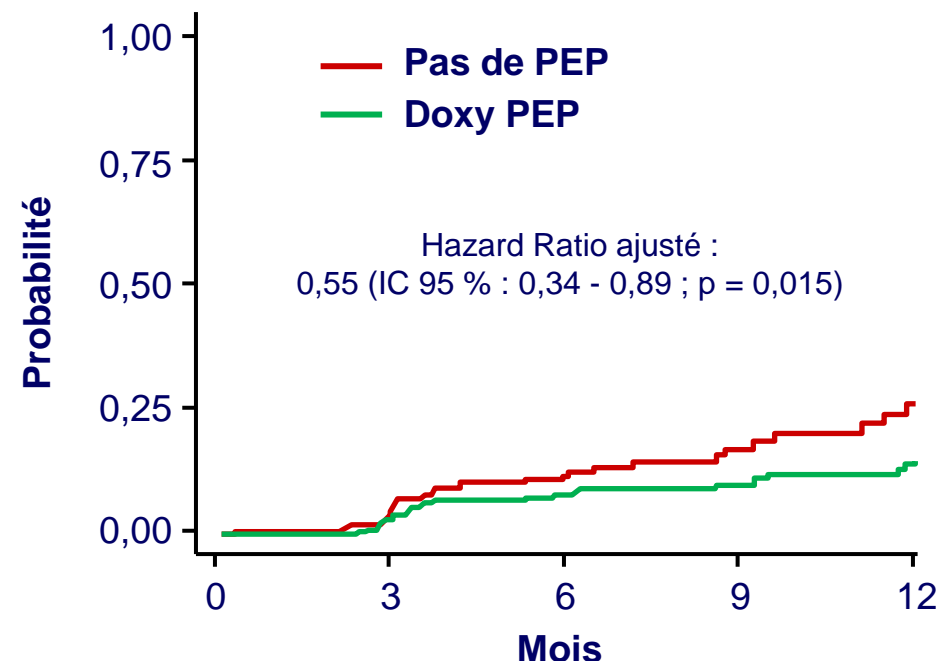
| N à risque        | 0   | 3   | 6   | 9   | 12 |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|----|
| <b>Pas de PEP</b> | 170 | 125 | 90  | 47  | 20 |
| <b>Doxy PEP</b>   | 332 | 259 | 201 | 128 | 66 |

84 participants infectés

**40 dans le bras pas de PEP** (incidence : 41,3/100 pa)

**44 dans le bras Doxy PEP** (incidence : 20,5/100 pa)

## Intervention Doxy PEP délai jusqu'au 1<sup>er</sup> épisode de MG



| N à risque        | 0   | 3   | 6   | 9   | 12 |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|----|
| <b>Pas de PEP</b> | 170 | 148 | 110 | 67  | 38 |
| <b>Doxy PEP</b>   | 332 | 298 | 234 | 157 | 89 |

68 participants infectés

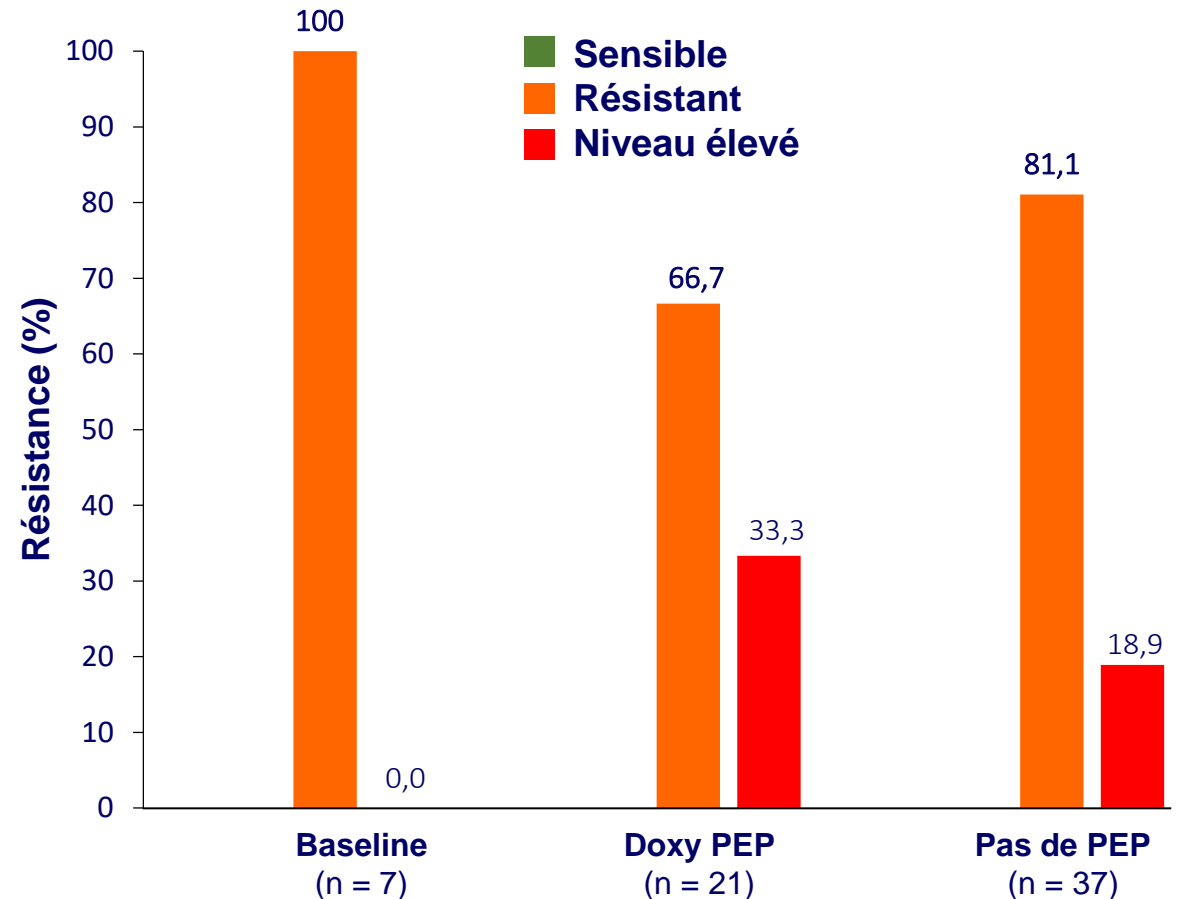
**31 dans le bras pas de PEP** (incidence : 29,4/100 pa)

**37 dans le bras Doxy PEP** (incidence : 16,8/100 pa)

## Résistance de GC et CT à la tétracycline

- **GC**
  - 65 cultures disponibles pour recherche de résistance (15 % des échantillons positifs en PCR)
  - CMI de tétracycline (TCN) déterminées par Etest
  - 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 TCN-R en culture : pas de résistance (mais aucune souche du bras Doxy PEP)
  - ARN 16S séquencé à partir de 53/65 des écouvillons PCR+ : pas de mutation TCN-R (seulement 3 dans le bras Doxy PEP)

## Proportion de GC résistant à TCN



## Synthèse

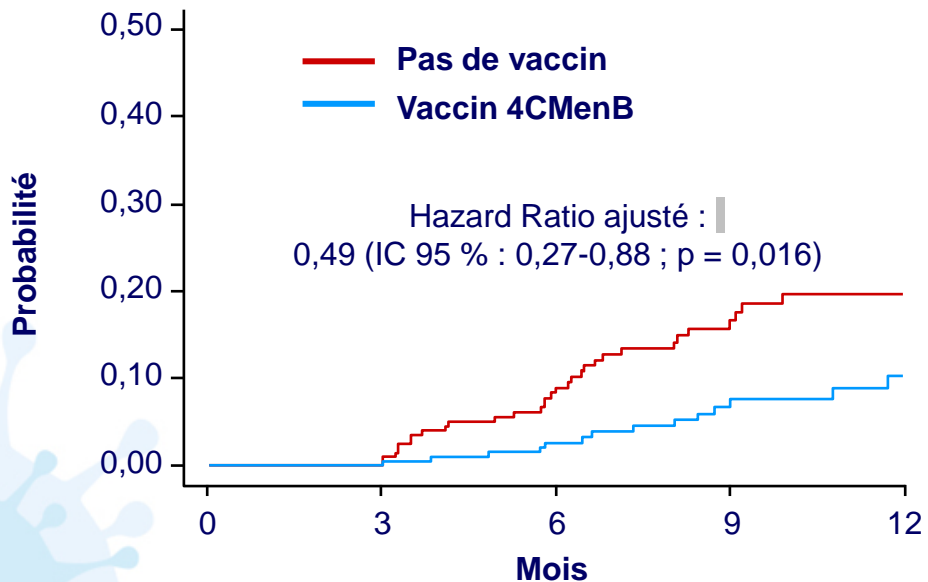
|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <b><i>N. gonorrhoeae</i></b>        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Dans un contexte de 50 % de réduction des infections incidentes à GC dans le bras doxyPEP, la résistance à la tétracycline a été détectée chez 3 isolats à l'inclusion, 4 isolats incidents dans le bras doxyPEP et 2 isolats incidents dans le bras SOC</li></ul>  |
| <b><i>S. aureus</i></b>             | <ul style="list-style-type: none"><li>• La stratégie doxyPEP était associée à une diminution absolue de 14 % de la colonisation à <i>S. aureus</i> et une augmentation absolue de 8 % de la résistance à la doxycycline par rapport à l'inclusion</li><li>• La prévalence de SARM était faible (6 %) et la stratégie doxyPEP n'a pas eu d'impact sur la prévalence de SARM doxy-R</li></ul> |
| <b><i>Neisseria commensales</i></b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Résistance préexistante détectée dans 2/3 des isolats</li><li>• Pas de changement significatif associé à l'utilisation de doxyPEP</li></ul>   |

## • Conclusions

- Pas d'augmentation marquée de la résistance à la doxycycline avec la stratégie doxyPEP
- Suivi à plus long terme nécessaire

## Critère de jugement principal vaccin 4CMenB : délai jusqu'au 1<sup>er</sup> épisode de GC

- Pas d'interaction entre Doxy PEP et vaccin 4CMenB ( $p = 0,41$ ) (pas d'effet de la doxy si patient dans le bras DoxyPEP ??)
- 49 participants infectés
- **32 dans le bras pas de vaccin** (incidence : 19,7/100 pa)
- **17 dans le bras vaccin 4CMenB** (incidence : 9,8/100 pa)
- Les infections à GC ont été prises en compte à partir de la visite M3 (1 mois après la 2<sup>ème</sup> dose de vaccin)

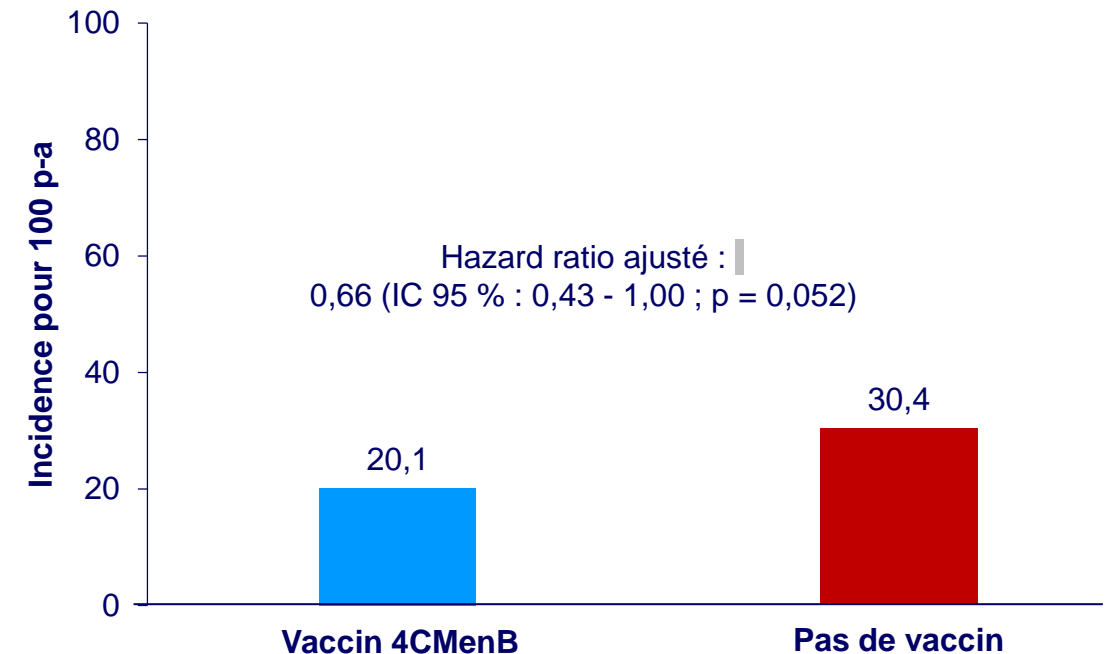


| N à risque           |     | 0   | 3   | 6   | 9  | 12 |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|
| <b>Pas de vaccin</b> | 245 | 208 | 150 | 91  | 49 |    |
| <b>Vaccin 4CMenB</b> | 257 | 208 | 170 | 102 | 49 |    |

## Vaccin 4CMenB :

### incidence cumulée des infections à GC

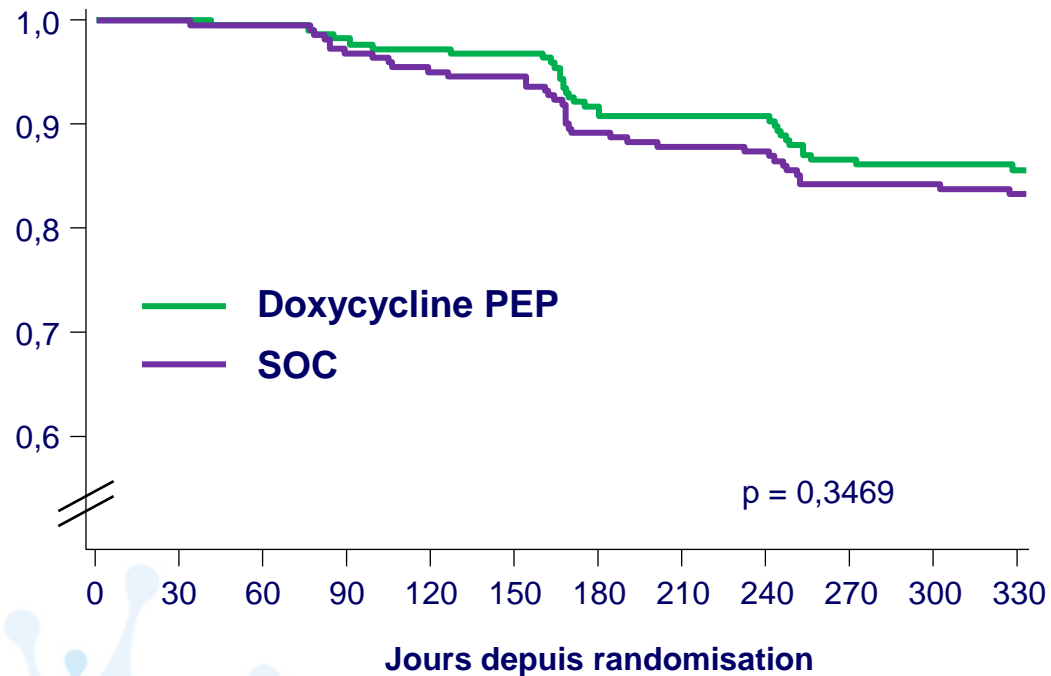
- 90 infections GC
- **54 dans le bras pas de vaccin**
- **36 dans le bras vaccin 4CMenB**
- Les infections à GC ont été prises en compte à partir de la visite M3 (1 mois après la 2<sup>ème</sup> dose de vaccin)



- **Conclusions**

- La PEP par doxycycline
  - Réduit de façon significative l'incidence d'un 1<sup>er</sup> épisode de CT (réduction de 89 %) ou de syphilis (réduction de 79 %)
  - A également un impact significatif sur la réduction de l'incidence d'un 1<sup>er</sup> épisode de GC (réduction de 51 %)
  - Est bien tolérée avec une très bonne observance au traitement
  - Aucune modification constatée du comportement sexuel
- Pas d'impact de doxycycline en PEP sur le portage nasal de SARM ni sur le portage anal de *E. coli* BLSE (détection élevée d'environ 30 % chez les participants, stable au cours du temps)
- L'analyse complète de l'impact de la PEP par doxycycline sur la résistance des bactéries responsables des IST et sur le microbiote est en cours
- Le vaccin 4CMenB réduit significativement l'incidence d'un 1<sup>er</sup> épisode d'infection à GC (réduction de 50 %)
- Le vaccin 4CMenB ne réduit pas de façon significative les infections cumulées à GC : durée de protection conférée par le vaccin ?

## Survenue d'un premier épisode de Chlamydia



### • Tolérance

- Pas de réactions indésirables sévères à la doxycycline
- 4 plaintes de répercussion sociale liée à la PEP

### • Autres résultats

- Aucune contamination VIH
- Tests génomiques de résistance à la tétracycline (tetM et tetC) : 100 % (28/28) pour Ng et 0 % (0/66) pour Ct

### • Discussion des causes de l'échec de la doxycycline en PEP dans cette population de femmes

- **Site anatomique ?** : tissu endocervical différent des tissus urétral, rectal et pharyngé ?
- **Résistance ?** : même si taux élevés de R du gonocoque, pas de R de *C. trachomatis*
- **Observance ?** :
  - Essai conçu pour optimiser l'observance et même si l'observance auto-rapportée est haute, elle est imparfaite
  - Caractère ouvert de l'essai

- **Objectifs**

- Décrire l'incidence de mpox chez les participants à l'essai Doxyvac
- Identifier des caractéristiques pré-épidémiques (avant mai 2022) associées à l'acquisition de mpox
- Déterminer l'impact de la mise en place de la vaccination MVA et de la modification des comportements sexuels sur l'incidence de mpox (les participants remplissent un auto-questionnaire sur leur comportement sexuel tous les trois mois)

- **Méthode**

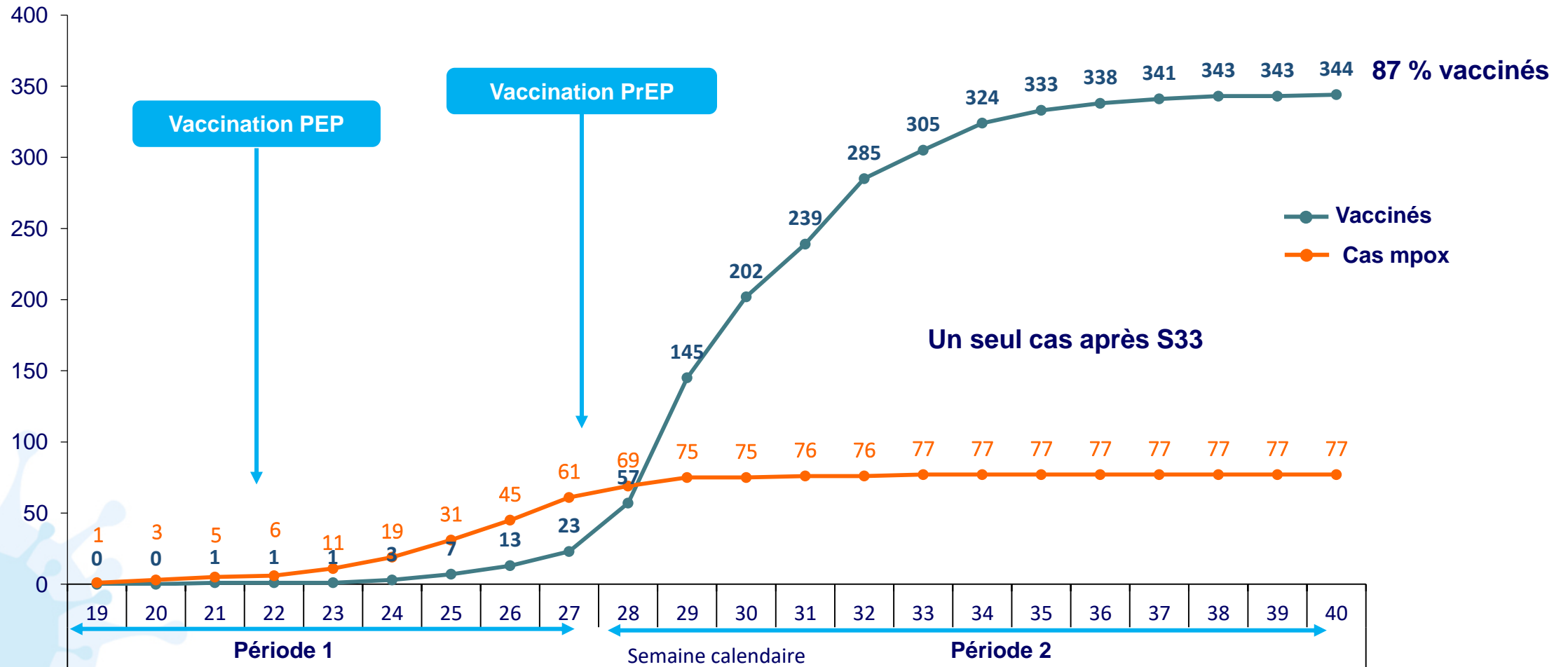
- Analyses restreintes aux participants avec données disponibles avant et après mai 2022 (n = 472 sur 502 participants)
- Comparaison des caractéristiques individuelles des cas de mpox par rapport aux contrôles non-infectés
- Comparaison de l'incidence de mpox avant la recommandation de vaccination en pré-exposition (période-1 entre le 9 mai et le 10 juillet) et après le lancement de la campagne de vaccination (période-2, entre le 11 juillet et le 20 septembre 2022)
- Comparaison du comportement sexuel des participants avant l'épidémie (avant mai 2022) et pendant la période épidémique
- Rapports d'incidence de mpox comparés entre les périodes selon un modèle de régression de Poisson pour identifier des facteurs associés à une évolution de l'incidence de mpox entre les 2 périodes

- **Au total : 77 cas d'infection à mpox ont été rapportés chez 472 participants**

## Comparaison des caractéristiques individuelles pré-épidémiques chez les cas de mpox par rapport aux participants contrôles non-infectés

| Variable pendant la période pré-épidémique  | Cas mpox<br>(n = 77) | Contrôles non-infectés<br>(n = 395) | p           |
|---|----------------------|-------------------------------------|-------------|
| Age   | 37 (32 - 44)         | 40 (33 - 48)                        | 0,0179      |
| ATCD de vaccination contre la variole dans l'enfance, (%)   | 3,9 %                | 23,3 %                              | <<br>0,0001 |
| Niveau d'études, n = 330  |                      |                                     |             |
| Université  | 90,7 %               | 90,6 %                              | 1,0000      |
| Baccalauréat  | 9,3 %                | 9,4 %                               |             |
| Partenaires dans les 3 derniers mois, médiane (IQR)   | 15 (8 - 20)          | 10 (5 - 20)                         | 0,0022      |
| Pénétrations anales non protégées dans le dernier mois, médiane (IQR)   | 7 (3 - 10)           | 5 (2 - 10)                          | 0,0244      |
| Utilisation de chemsex pendant le dernier rapport sexuel  | 20,8 %               | 18,7 %                              | 0,6381      |
| Dans les 3 derniers mois, avez-vous rencontré des partenaires occasionnels lors de partouzes / soirées privées ?, n = 139 |                      |                                     |             |
| Oui   | 31,6 %               | 31,7 %                              | 1,0000      |
| Dans les 3 derniers mois, avez-vous rencontré des partenaires occasionnels lors de soirées échangistes ? n = 139          |                      |                                     |             |
| Oui   | 5,3 %                | 3,3 %                               | 0,5260      |
| Délai médian entre l'obtention des données et le 8 mai 2022 (jours)   | 39 (18 - 61)         | 42 (19 - 70)                        |             |

## Cas de mpox par semaine calendaire et déploiement de la vaccination



## Incidence de mpox selon les périodes

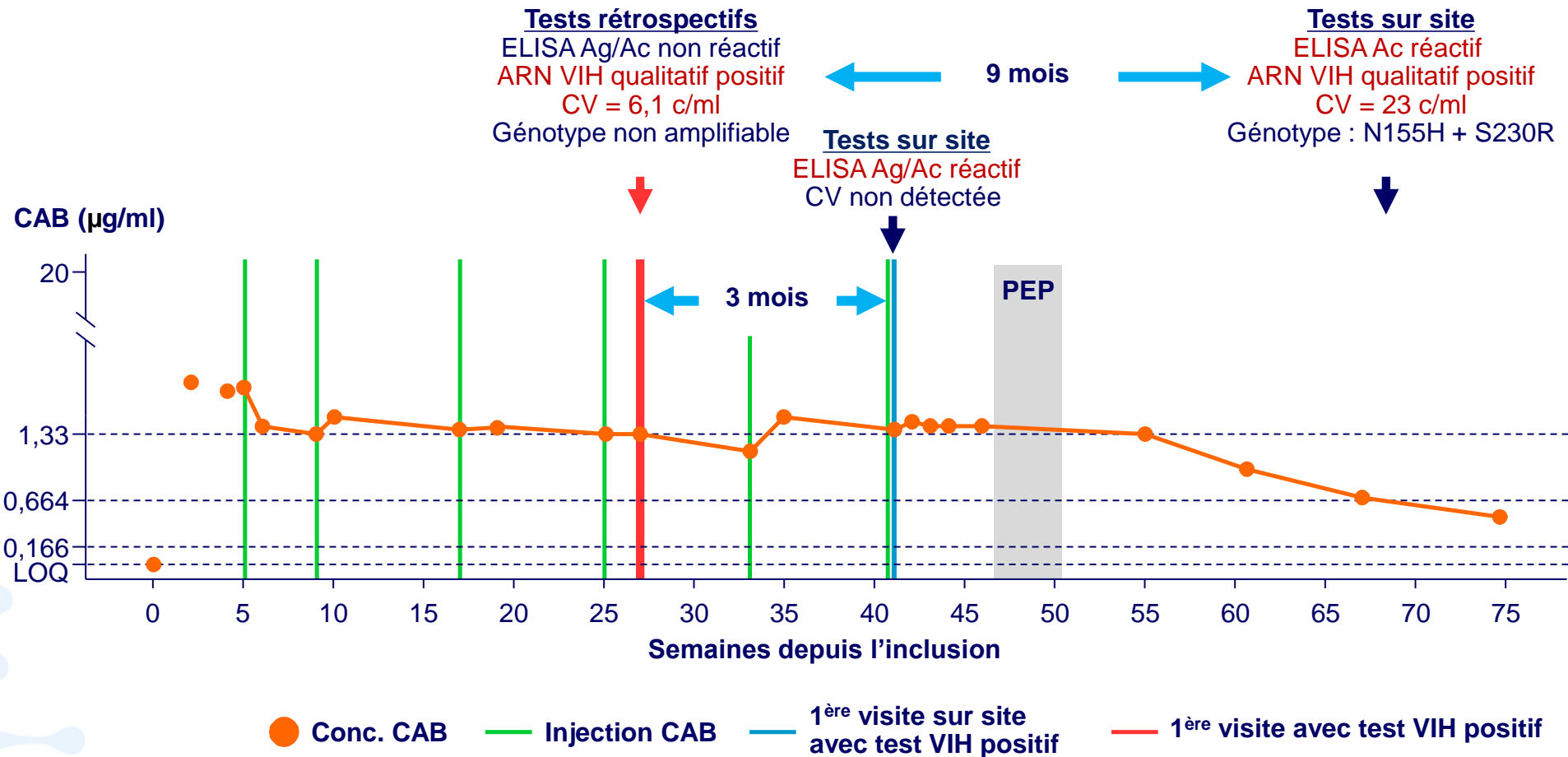
| Période                               | Total | Cas | Personnes-mois (p-m) | Incidence pour 1 000 p-m (IC 95 %) | Rapport de taux d'incidence (IRR) (IC 95 %) |
|---------------------------------------|-------|-----|----------------------|------------------------------------|---|
| Période 1 : 9 mai - 10 juillet 2022   | 472   | 61  | 904,67               | 67,4 (51,6 - 86,6)                 | 1   |
| Période 2 : 11 juillet - 20 Sept 2022 | 384   | 16  | 656,85               | 24,4 (13,9 - 39,6)                 | 0,36 (0,21 - 0,63)                          |

## Impact de la vaccination et du comportement sexuel sur l'incidence de mpox

| Analyse multivariée   |          |                                   |                       |                       |
|---|----------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|   | p        | Rapport de taux d'incidence (IRR) | IRR limite inférieure | IRR limite supérieure |
| Période-2 versus période-1  | 0,3549   | 0,769                             | 0,440                 | 1,344                 |
| Vaccination variole dans l'enfance  | 0,7298   | 0,809                             | 0,243                 | 2,696                 |
| Vaccination MVA été 2022  | < 0,0001 | 0,010                             | 0,003                 | 0,035                 |
| Avoir déclaré > 10 partenaires dans les 3 derniers mois pendant la période épidémique | 0,0574   | 1,567                             | 0,986                 | 2,489                 |

- HPTN 083 (HSH et population transgenre, n = 2 282 bras CAB) : 6 primo-infections malgré un bon respect du schéma des injections de CAB
- **Détection retardée** de l'infection VIH car les tests rapides et les tests ELISA combinés ne détectent pas une infection incidente VIH dans le contexte de la PrEP avec CAB en raison d'une réponse Ac retardée et diminuée
- Définition d'un « syndrome » caractérisant les infections VIH incidentes au cours d'une PrEP long-acting : Syndrome **Long-acting Early Viral Inhibition (LEVI)**
- La suppression virologique et la réponse humorale retardée/diminuée peuvent persister plusieurs mois après l'infection, même si les injections ont été arrêtées
- Dans l'essai HPTN 083, la détection de l'infection a été retardée dans la moitié des cas dans le bras CAB, mais rarement quand l'infection survenait > 6 mois après la dernière injection de CAB

## Suivi longitudinal d'un cas d'infection incidente au cours de la PrEP par CAB



## Description des différentes caractéristiques d'une primo-infection VIH et d'un syndrome LEVI au cours d'une PrEP avec un agent LA

|  | Primo-infection VIH  | Syndrome LEVI   |
|--|--|---|
| <b>Cause</b>                                 | Phase de l'infection naturelle VIH   | ARV long-acting utilisé en PrEP (prototype = CAB-LA)  |
| <b>Début</b>                                 | Nouvelle infection   | Infection au cours de la PrEP<br>Initiation de la PrEP au moment de la primo-infection  |
| <b>Réplication virale</b>                    | Très élevée  | Très faible   |
| <b>Symptômes</b>                             | Fièvre, frissons, éruption cutanée, sueurs nocturnes, douleurs musculaires, maux de gorge, fatigue, adénopathies | Minimes, variables, souvent aucun symptôme rapporté   |
| <b>Détection</b>                             | ELISA Ag/Ac, CV, ADN VIH   | CV ultrasensible (souvent ARN VIH faible ou indétectable), ADN faible/indétectable, production d'Ac diminuée/retardée)              |
| <b>Non réactivité des tests virologiques</b> | Rare   | Commun à de nombreux types de tests   |
| <b>Durée</b>                                 | 1-2 semaines (jusqu'à la détection d'Ac)   | Mois (jusqu'à l'infection, la clairance de l'ARV de la PrEP, ou le début du TAR) ; peut persister des mois après l'arrêt de la PrEP |
| <b>Transmission</b>                          | Très probable  | Peu probable (sauf éventuellement par transfusion sanguine)   |
| <b>Résistance</b>                            | Non (sauf si transmise)  | Oui (peut apparaître tôt même si la CV est faible)  |

- **Analyse de la résistance aux INI**
  - Emergence de résistance aux INI dans 10/18 cas avec administration de CAB dans les 6 mois précédant la 1<sup>ère</sup> visite avec test VIH positif
  - Pas de résistance observée quand la 1<sup>ère</sup> visite avec test VIH positif a lieu plus de 6 mois après la dernière administration de CAB
  - L'utilisation de CV permet de détecter les infections VIH incidentes avant l'émergence de la résistance aux INI
- **Utilisation de la CV**
  - Les tests de CV peuvent être utilisés pour détecter une infection VIH incidente sous PrEP CAB-LA (recommandés par le CDC mais non inclus dans les recommandations OMS)
  - Evaluation de l'utilisation des tests de CV comme outil diagnostique en cours dans les phases ouvertes des essais HPTN 083 et 084