

POST-CROI 2023- 18 AVRIL

VIROLOGIE

ANNE MAILLARD

Résistance aux INSTIs: et si on allait voir dans l'enveloppe?

Séroconversion VIH sous PrEP CAB: le syndrome de LEVI

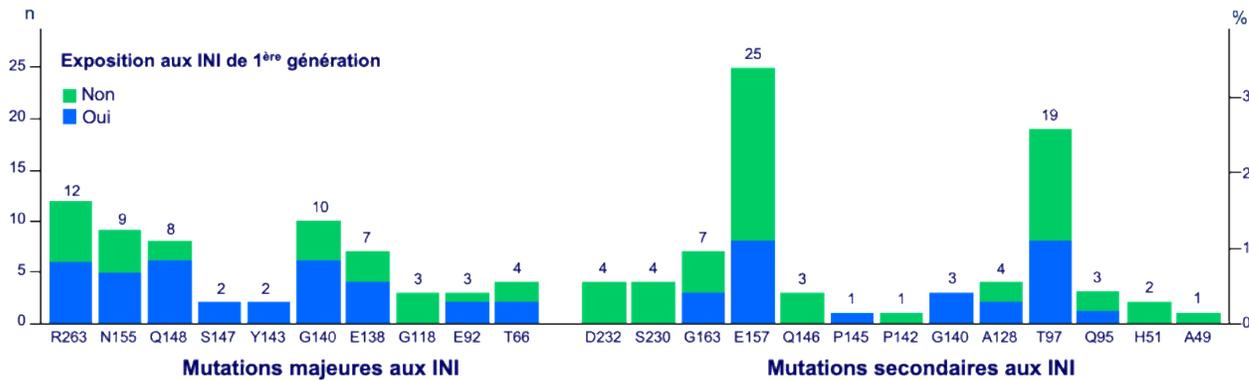
Lenacapavir (LEN): recherche partenaire(s) particulier (s)

DRUG RESISTANCE IN PEOPLE FAILING DOLUTEGRAVIR-BASED ART: HIV COHORT COLLABORATION

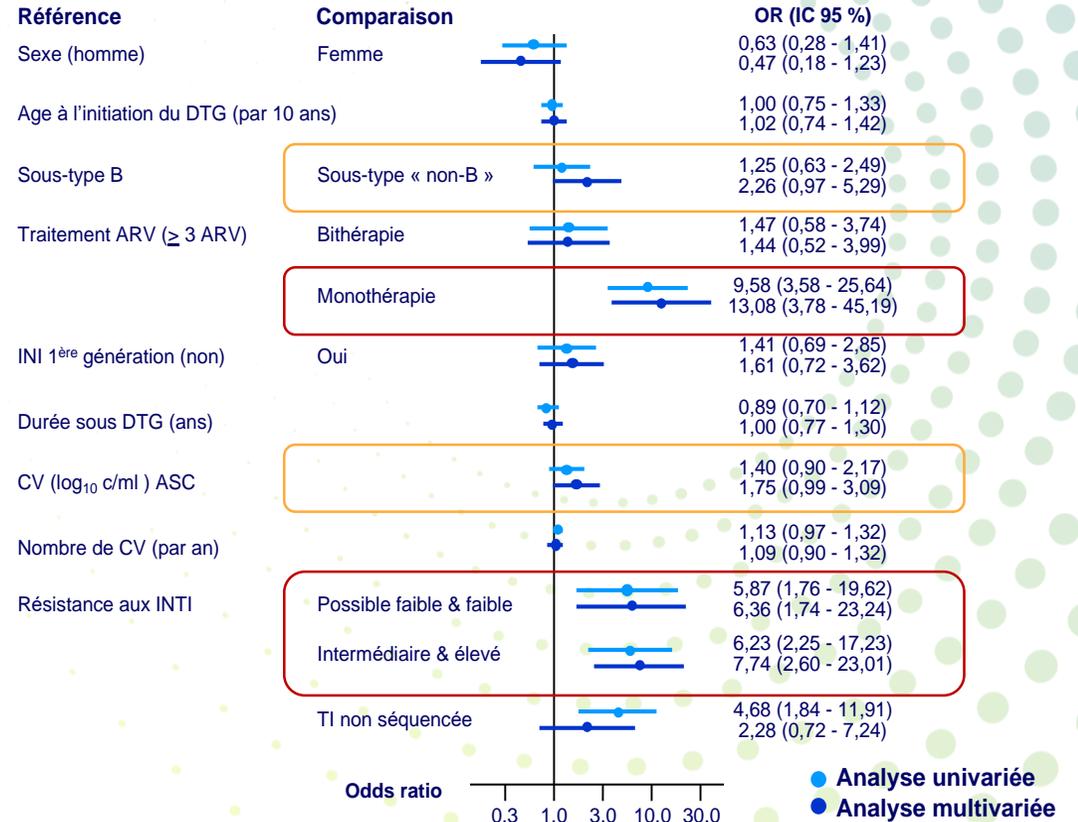
Loosli T, CROI 2023, Abs. 576

- Données issues de 8 cohortes (Europe/Canada/Afrique du Sud) ATHENA, AQUITAINE, Cologne Cohort, ICONA, SHCS, UK CHIC, S Alberta HIV Clinic, AID for AIDS
- **742** génotypes au moment de l'échec sous DTG
Interprétation selon l'algorithme de Stanford
- Etude des FDR associés à la résistance au DTG
Données cliniques ≥ 1 an avant réalisation génotype, **n=667**

Mutation(s) de résistance aux INSTIs détectée= 100/742 (13,2%)



Facteurs prédictifs d'émergence de mutation de résistance à DTG



Mutations Located outside the Integrase Gene Can Confer Resistance to HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors

Isabelle Malet,^{a,b} Frédéric Subra,^c Charlotte Charpentier,^{d,e,f} Gilles Collin,^{d,e,f} Diane Descamps,^{d,e,f} Vincent Calvez,^{a,b} Anne-Geneviève Marcelin,^{a,b} Olivier Delelis^c

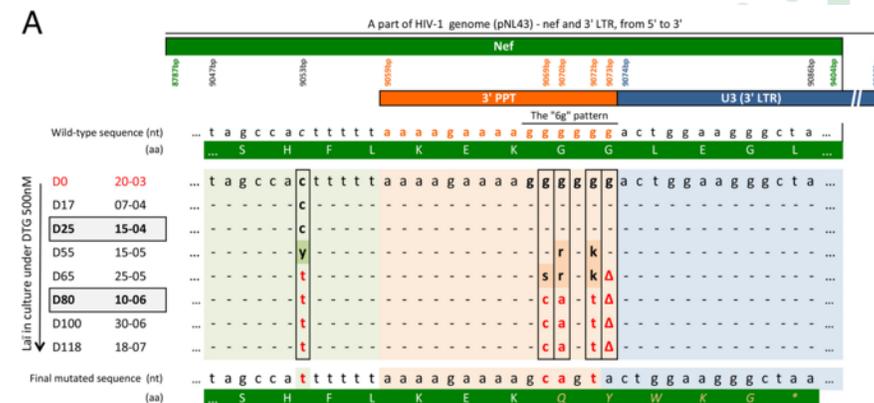
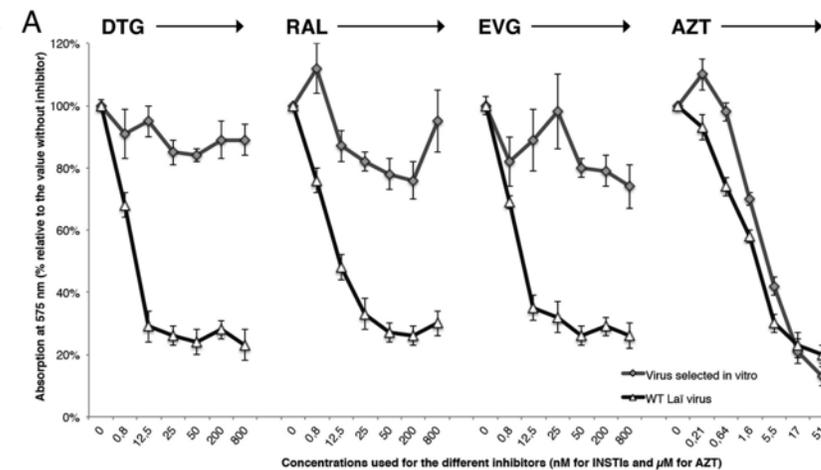
2017 - Sélection *in vitro* virus résistant aux INSTIs (DTG, RAL, EVG)=9053 sans mutations gène de l'intégrase mais avec mutations région 3'PPT (*nef*)

The Journal of Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

HIV-1 Resistance Dynamics in Patients With Virologic Failure to Dolutegravir Maintenance Monotherapy

Ingeborg E. A. Wijting,¹ Cynthia Lungu,² Bart J. A. Rijnders,¹ Marchina E. van der Ende,¹ Hanh T. Pham,^{4,5} Thibault Mesplede,^{4,5} Suzan D. Pas,² Jolanda J. C. Voermans,² Rob Schuurman,³ David A. M. C. van de Vijver,² Patrick H. M. Boers,² Rob A. Gruters,² Charles A. B. Boucher,² and Jeroen J. A. van Kampen²

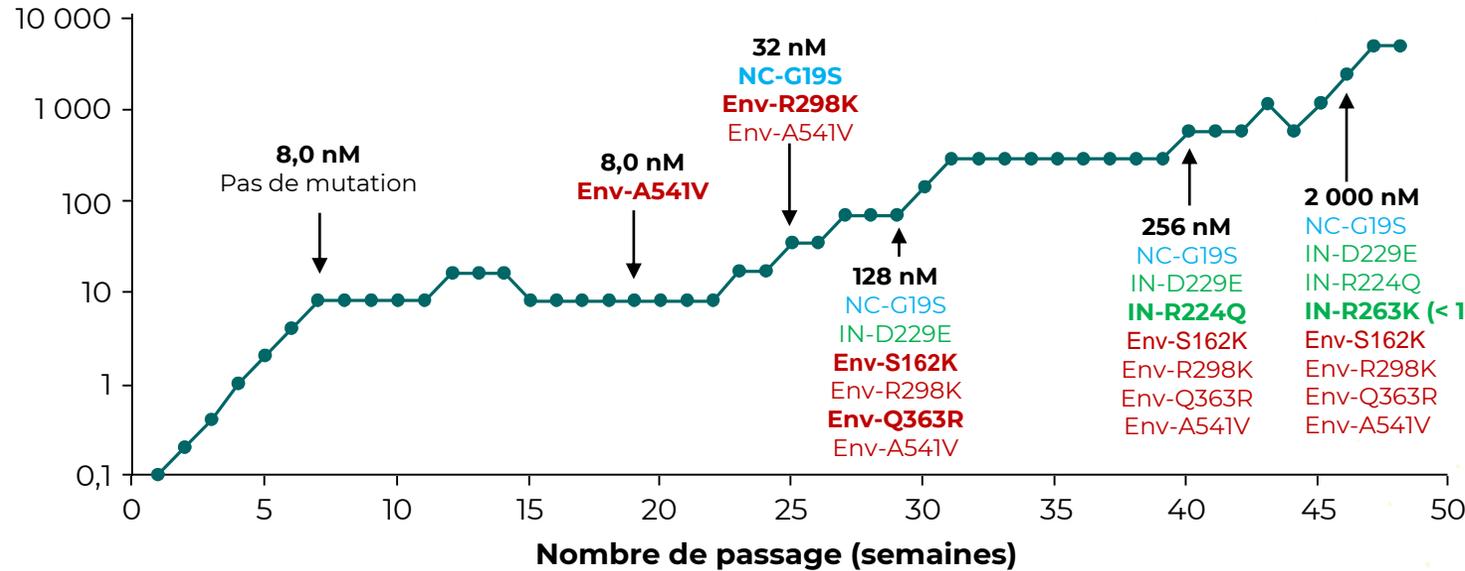


2018 - Sélection *in vivo* chez 1 patient en échec de monothérapie de DTG (DOMONO Study)

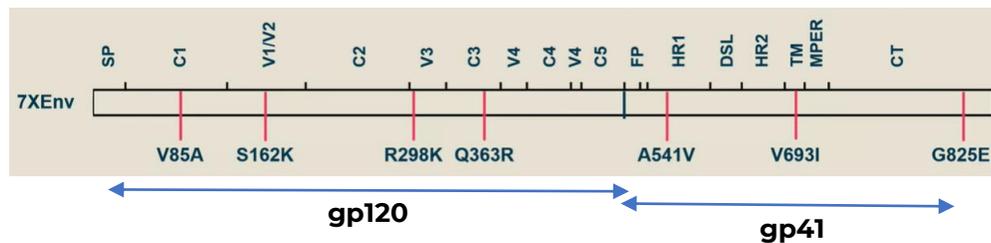
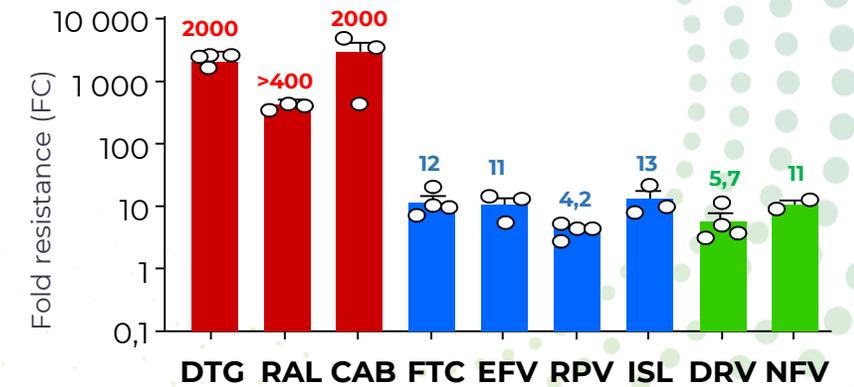
MUTATIONS OUTSIDE INTEGRASE LEAD TO HIGH-LEVEL RESISTANCE TO DOLUTEGRAVIR

Hikichi Y, CROI 2023, Abs. 103

Sélection *in vitro* en présence de DTG (nM)



Résistance phénotypique mutant 7XEnv



Mutant 7XEnv

- Haut niveau de résistance INSTIs, plus faible autres classes
- Infectivité réduite MAIS transmission cellules-cellules plus efficace

Mutants Gag-NC (domaines Zinc-finger ZFI-2)

- Diminution sensibilité INSTIs uniquement et plus faible

CONCLUSION

- Sélection de mutations de résistance lors des échecs virologique sous INSTIs 2^{ème} génération peu fréquente
 - FRD= monothérapie ou monothérapie fonctionnelle (résistance aux INTIs associés)
- Surveillance résistance nécessaire pays du Sud (DTG recommandé en 1^{ère} et 2^{ème} lignes depuis 2019)
- Nouveaux mécanismes de résistance régions génome hors intégrase (3'PPT-Env-NC) décrits *in vitro*
 - *In vivo?* contextes particuliers?
 - Séquençage NGS whole genome peut être l'avenir mais pas tout de suite!

THE LEVI SYNDROME: CHARACTERISTICS OF EARLY HIV INFECTION WITH CABOTEGRAVIR FOR PrEP

Eshleman SH, CROI 2023, Abs. 160

- Données issues de l'Etude **HPTN 083** (HSH et population transgenre, n=2282 bras CAB-LA) : 34 infections VIH incidentes
 - 6 infections malgré un bon respect du schéma des injections de CAB
 - 28 infections autres : exposition au CAB > 6 mois (n=16), VIH+ à l'inclusion (n=4), Phase orale (n=3), reprise du CAB-LA (n=2) injection décalée ≥ 1 (n=1)
- Définition d'un « syndrome » caractérisant les infections VIH incidentes au cours d'une PrEP long-acting par CAB-LA : **Long-acting Early Viral Inhibition (LEVI)** syndrome
 - Tests de dépistage rapides et tests ELISA combinés non réactifs ou réactifs/non réactifs en raison d'une réponse Ac retardée/diminuée
 - Tests moléculaires : charges virales faibles (ARN/ADN)
 - 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-LA, mais rarement quand l'infection survenait > 6 mois après la dernière injection de CAB

THE LEVI SYNDROME: CHARACTERISTICS OF EARLY HIV INFECTION WITH CABOTEGRAVIR FOR PrEP

Eshleman SH, CROI 2023, Abs. 160

Suivi longitudinal des différents tests virologiques (1 cas)

Jours depuis la 1 ^{ère} visite avec test VIH positif	Test rapide	Test Ag/Ac	Test ARN VIH qualitatif LOD = 30 c/ml	Test Ac de confirmation	CV (c/ml) LOQ = 40 c/ml ou virémie résiduelle	PCR ADN VIH LOQ = 4,09 c/10 ⁶ cellules
0	NR	NR	R		6,1	
42	NR	NR	NR			
55	NR	NR	R		Non détectée	
98	NR	NR	NR			
105	R	R	NR	Négatif		Détectable
112	NR	R	NR	Négatif		
119	NR	NR	NR			
132	NR	R	NR	Indéterminé		Non détectée
195	R	NR	NR			Détectable
235	NR	R	NR	Indéterminé		
280	NR	R	R	Négatif	< 40 (signal)	Détectable 5,8 c/10 ⁶ cellules
333	R	R	R	Indéterminé	< 40 (signal)	

11 mois

NR = non réactif ; R = réactif

THE LEVI SYNDROME: CHARACTERISTICS OF EARLY HIV INFECTION WITH CABOTEGRAVIR FOR PrEP

Eshleman SH, CROI 2023, Abs. 160

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

THE LEVI SYNDROME: CHARACTERISTICS OF EARLY HIV INFECTION WITH CABOTEGRAVIR FOR PrEP

Eshleman SH, CROI 2023, Abs. 160

→ Analyse de la résistance aux INSTI

- Emergence de résistance aux INSTI dans 10/18 cas avec administration de CAB dans les 6 mois précédant la 1^{ère} visite avec test VIH positif
- Pas de résistance observée quand la 1^{ère} visite avec test VIH positif a lieu plus de 6 mois après la dernière administration de CAB

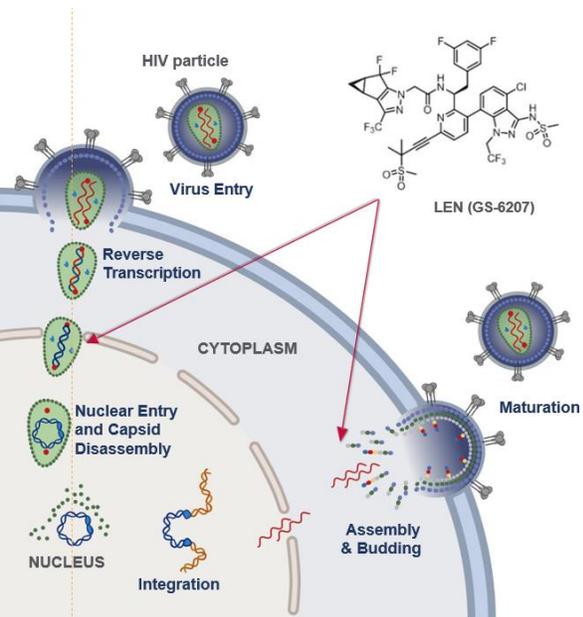
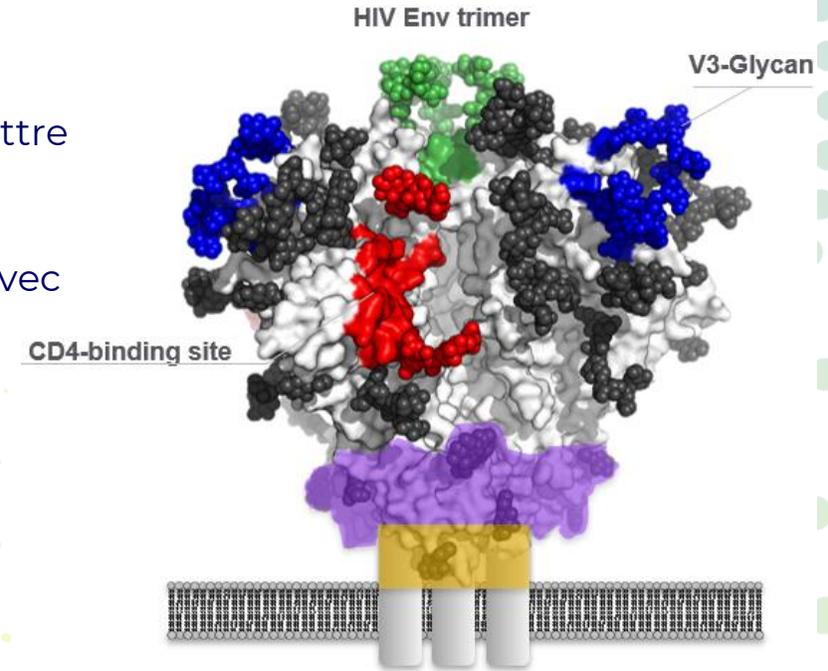
→ Utilisation de la CV comme outil diagnostique

- permettrait de détecter une infection VIH incidente sous PrEP CAB-LA avant l'émergence de la résistance aux INI
 - recommandé par le CDC mais non inclus dans les recommandations OMS
- Evaluation en cours dans les phases ouvertes des essais HPTN 083 et 084

LENACAPAVIR WITH bNABs GS-5423 AND GS-2872 DOSED EVERY 6 MONTHS IN PEOPLE WITH HIV

Eron J, CROI 2023, Abs. 193

- ➔ TEROPAIVIMAB (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
- ❑ Ces bNABs ont été modifiés pour augmenter leur demi-vie (60 à 80 jours) et permettre une administration tous les 6 mois
- ❑ $\approx 50\%$ des souches virales de sous-type B sont hautement sensibles aux 2 bNABs avec des concentrations inhibitrices 90% (CI_{90}) < 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 WITH bNABs GS-5423 AND GS-2872 DOSED EVERY 6 MONTHS IN PEOPLE WITH HIV

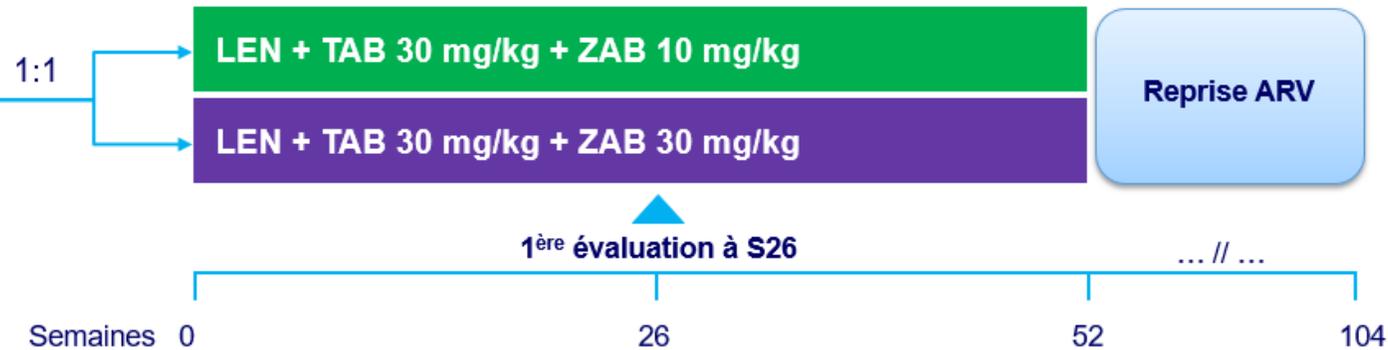
Eron J, CROI 2023, Abs. 193

➔ Essai 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/mm³
- CD4 à l'inclusion ≥ 500/mm³

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

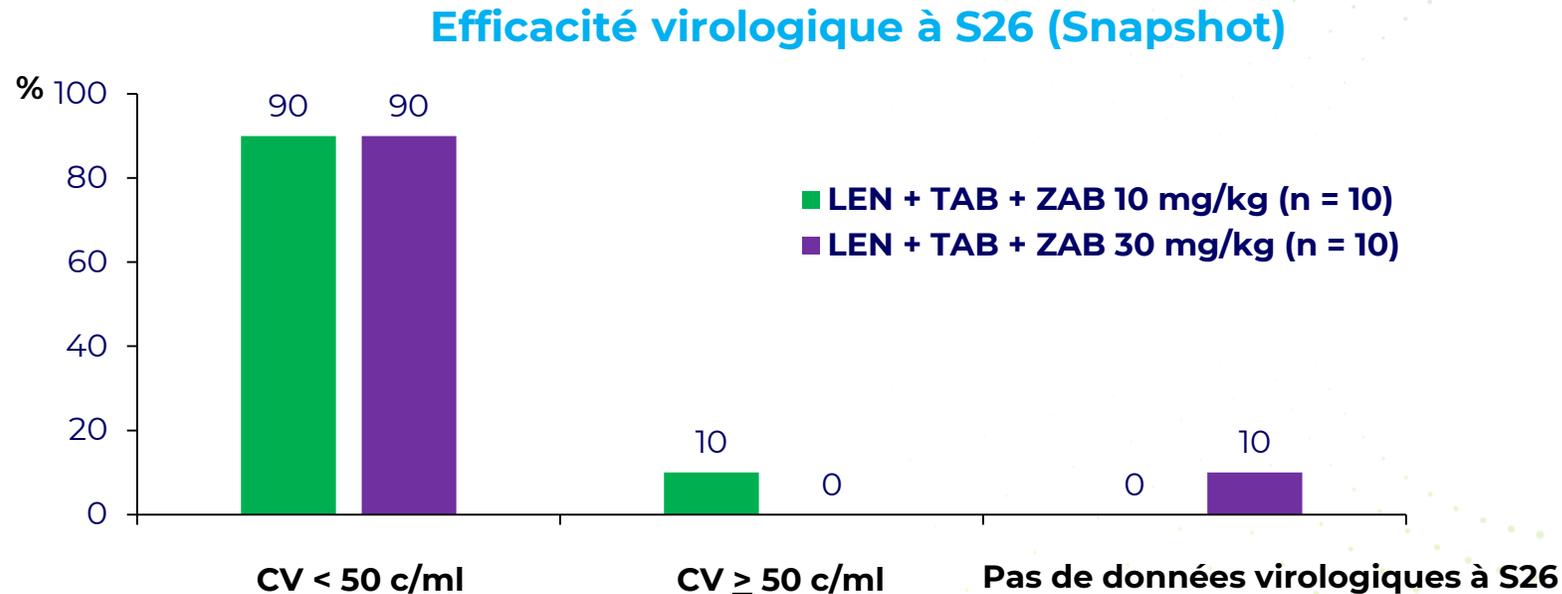


	Jour 1	Jour 2
LEN oral 600 mg		
LEN sc 927 mg		-
TAB iv 30 mg/kg		-
ZAB iv 10 mg/kg ou 30 mg/kg		-

- 124 participants screenés, 79 exclus sur critère de sensibilité aux bNABs
- 21 participants randomisés : 18 hommes, 3 femmes, CD4 médiane : 909/mm³, durée ARV médiane : 2,6 ans

LENACAPAVIR WITH bNABs GS-5423 AND GS-2872 DOSED EVERY 6 MONTHS IN PEOPLE WITH HIV

Eron J, CROI 2023, Abs. 193



- 18/20 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 sur 26 semaines

Conclusion : la trithérapie LEN + TAB + ZAB pourrait constituer un traitement de maintenance administrable tous les 6 mois dans une population sélectionnée (essai Phase 2 mai 2023)