

ACTUALITÉS et leurs CONSÉQUENCES PRATIQUES dans le VIH

ACP
VIH
20 ANS

Laho Business Center
5-9, rue Van Gogh
75012 Paris

28 | 2023
NOVEMBRE

Avec le soutien institutionnel de



Sous la caution scientifique de



Actualités virologiques et Résistances

Anne Geneviève Marcellin

Laurence Morand-Joubert

Pierre de Truchis

Cas clinique 1

Liens d'intérêt: Gilead Sc., MSD, ViiV healthcare

Monsieur AA, 53 ans

- Dépistage VIH 1996 (risque sexuel)
- Antécédents:
 - Syphilis 2010, 2021
 - Rectite chlamydiae 2011
 - Hépatite C aigue 2021
 - Covid19 2021
- Nadir CD4: 220/mm³
- Affections liées VIH:
 - dermatose VIH/ dermite seborrhéique
 - Zona 2003
 - PRN 2005
 - Rectite CMV 2010
 - tr. Neurocognitifs et mnésiques
- 1° Traitement ARV 1997
 - AZT+3TC+IDV, d4T+ddi+NFV, ABC+3TC+AZT

Monsieur AA, 53 ans

- 2002: traitement suspendu
- 2005: PRN Guillain Barré
 - CV= 141000 CD4= 266 (22%)
 - Génotype plasma: sstype B; RT: sauvage; PRO: 71V 77I
 - Reprise ARV : ABC+3TC+ r/ATV

Monsieur AA, 53 ans

- Séquences thérapeutiques:

▪ 1997:	AZT+3TC+IDV		?	
▪ 1998:	d4T+ddl+NFV		?	
▪ 2001:	AZT+3TC+ABC		CD4= 597 (36%)	
▪ 2002:	0		?	
▪ 2006:	TDF+FTC+r/ATV	CV<50	CD4= 355 (26%)	
▪ 2011:	ABC+3TC+r/ATV	CV<40	CD4= 540 (40%)	
▪ 2012:	"	CV<20	CD4= 639 (41%)	
▪ 2013:	"	CV<20	CD4= 629 (42%)	
▪ 2014:	ABC+3TC+r/DRV+RAL	CV<20	CD4= 720 (40%)	TNC+
▪ 2015:	"	CV<20	CD4= 804 (41%)	
▪ 2016:	"	CV<40	CD4=719 (44%)	
▪ 2017:	ABC/3TC/DTG+r/DRV	CV<40	CD4= 840 (43%)	
▪ 2018:	"	CV<40	CD4= 640 (45%)	
▪ 2019:	ABC/3TC/DTG	CV<20*	CD4=638 (45%)	

Monsieur AA, 53 ans

- 2019: ABC/3TC/DTG CV<20* CD4=638 (45%)
- Le patient souhaite discuter d'un allègement thérapeutique, quelle attitude proposez vous ?:
 - A- vous déconseillez l'allègement du fait des antécédents TNC mineurs
 - B- vous proposez un traitement intermittent 4 jours/7
 - C- vous demandez préalablement un prélèvement pour génotype ADN
 - D- vous proposez un switch par DTG/3TC
 - E- vous proposez un traitement par LA cabotegravir/rilpivirine

Monsieur AA, 53 ans

- Génotype ADN:
 - RT: non amplifiable; PRO: 36I 69Y 71V; INT: sauvage
- 09/2020: Proposition allègement par DTG/3TC 1 cp/j

Monsieur AA, 53 ans

- Séquences thérapeutiques:

▪ 1997:	AZT+3TC+IDV		?	
▪ 1998:	d4T+ddI+NFV		?	
▪ 2001:	AZT+3TC+ABC		CD4= 597 (36%)	
▪ 2002:	0		?	
▪ 2006:	TDF+FTC+r/ATV	CV<50	CD4= 355 (26%)	
▪ 2011:	ABC+3TC+r/ATV	CV<40	CD4= 540 (40%)	
▪ 2012:	"	CV<20	CD4= 639 (41%)	
▪ 2013:	"	CV<20	CD4= 629 (42%)	
▪ 2014:	ABC+3TC+r/DRV+RAL	CV<20	CD4= 720 (40%)	TNC+
▪ 2015:	"	CV<20	CD4= 804 (41%)	
▪ 2016:	"	CV<40	CD4=719 (44%)	
▪ 2017:	ABC/3TC/DTG+r/DRV	CV<40	CD4= 840 (43%)	
▪ 2018:	"	CV<40	CD4= 640 (45%)	
▪ 2019:	ABC/3TC/DTG	CV<20*	CD4=638 (45%)	
▪ 2020:	DTG/3TC	CV<20	CD4= 592 (42%)	
▪ 2021:	"	CV<20*	CD4=553 (40%)	
▪ 2022:	"	CV<20*	CD4= 646 (37%)	

Monsieur AA, 53 ans

◆ sous DTG/3TC 1 cp/j (09/2020)

- 12/2021: syphilis **CV<20*** CD4= 390 (40%)
- 03/2022: hépatite C aigue **CV=100** CD4= 467 (41%)
- 04/2022: contrôle CV **CV=21**
- 06/2022: **CV=92** CD4= 729 (41%)
- 07/2022: contrôle CV **CV=23**

◆ PCR VHC spontanément négative

◆ génotype plasma: non amplifié

Monsieur AA, 53 ans

- 06/2002: sous DTG/3TC CV=92, contrôle CV= 23
- Géno plasma non amplifié
- Quelle(s) attitude(s) thérapeutique(s) envisagez vous ?
 - A- poursuite DTG/3TC et contrôle CV à 3 mois
 - B- contrôle CV tous les mois
 - C- switch pour TDF/FTC et dolutégravir
 - D- prélèvement pour génotypage ADN
 - E- switch pour TDF/FTC/DRV/r

Monsieur AA, 53 ans

- 06/2022: sous DTG/3TC CV=92, contrôle CV= 23
- Géno plasma non amplifié
- Génotype ADN PBMC:
 - RT: sauvage; PRO: non amplifiable; INT: sauvage (séquence courte<190)
- Pas d'infection associée, PCR VHC négativée
- DTG/3TC maintenu...
- Contrôle CV 09/22

Monsieur AA, 53 ans

- Séquences thérapeutiques:

1997:	AZT+3TC+IDV		?
1998:	d4T+ddI+NFV		?
2001:	AZT+3TC+ABC		CD4= 597 (36%)
2002:	0		?
2006:	TDF+FTC+r/ATV	CV<50	CD4= 355 (26%)
2011:	ABC+3TC+r/ATV	CV<40	CD4= 540 (40%)
2012:	"	CV<20	CD4= 639 (41%)
2013:	"	CV<20	CD4= 629 (42%)
2014:	ABC+3TC+r/DRV+RAL	CV<20	CD4= 720 (40%)
2015:	"	CV<20	CD4= 804 (41%)
2016:	"	CV<40	CD4=719 (44%)
2017:	ABC/3TC/DTG+r/DRV	CV<40	CD4= 840 (43%)
2018:	"	CV<40	CD4= 640 (45%)
2019:	ABC/3TC/DTG	CV<20*	CD4=638 (45%)
2020:	DTG/3TC	CV<20	CD4= 592 (42%)
2021:	"	CV<20*	CD4=553 (40%)
2022:	"	CV<20*	CD4= 646 (37%)
03/2022	"	CV=100, CV=23	CD4= 467 (41%)
06/2022	"	CV=92, CV=21	
09/2022	"	CV=156, contrôle CV=33	CD4= 630 (40%)

TNC+

HIV Swiss Cohort: Impact of Low-Level Viremia on ART

- Longitudinal observational cohort study of a heterogenous population of PWH on ART (2000-2023; n=8132)
 - HIV RNA measurements (n=169,352)
 - 49,582 person-years of follow-up
 - Virologic failure: 8%
 - Low-level viremia: 21%
- Key results
 - Low-level viremia was associated with subsequent virologic failure: HR 3.5 (95% CI 2.2, 5.7)
 - Clear dose dependency of low-level viremia categories
 - Sensitivity analyses confirm results as robust

Low-level viremia:
50-200 copies/mL in ≥ 2 HIV RNA measurements >90 days apart.

Kusejko K, et al. 19th European AIDS Conference. Warsaw, 2023. Abstract PS1.02.

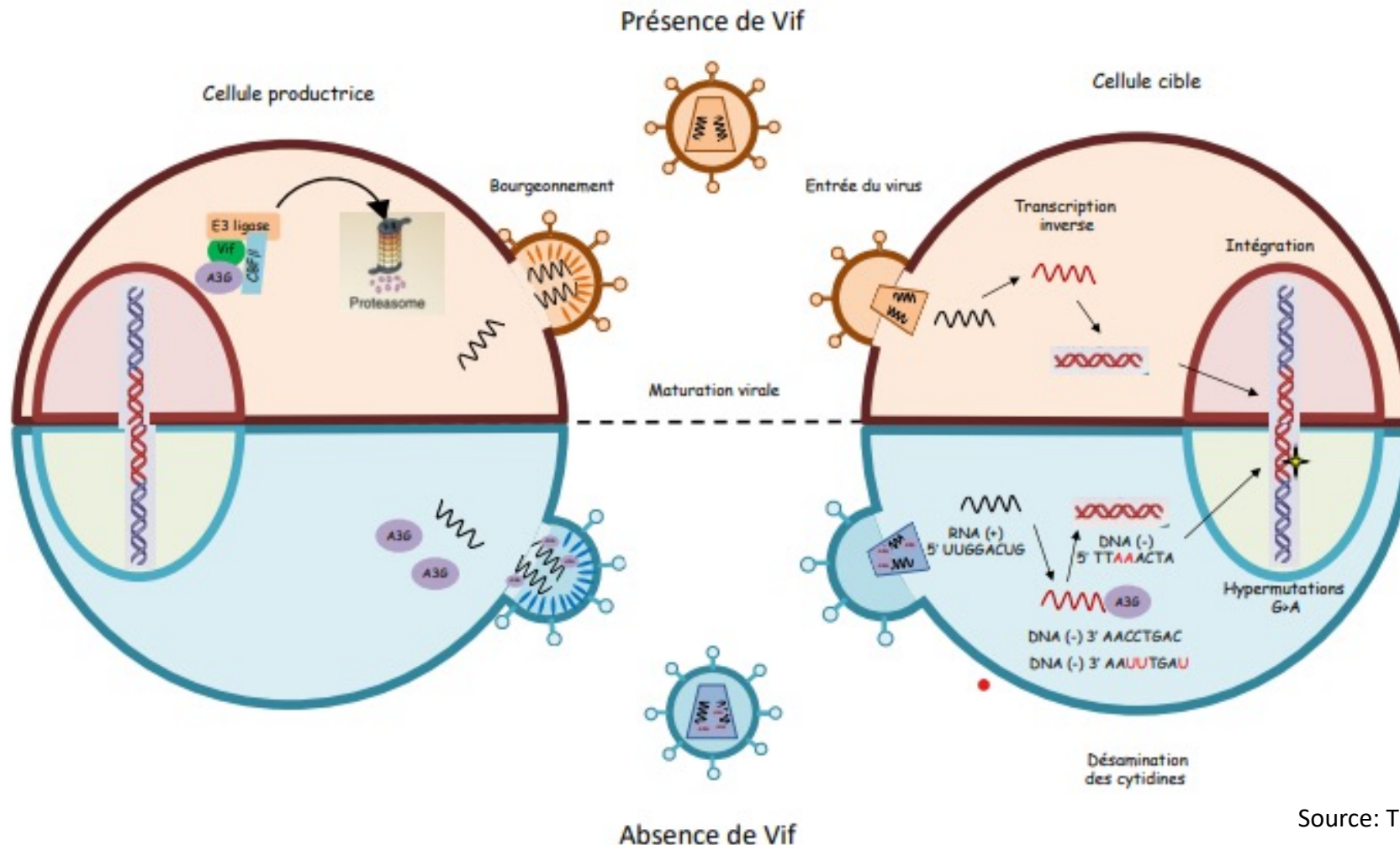
Monsieur AA, 53 ans

- 09/2022 DTG/3TC CV=156, contrôle CV=33 CD4= 630 (40%)
- Quelle(s) attitude(s) préconisez vous ?:
 - A- recherche infections associées/ IST, poursuite DTG/3TC
 - B- switch pour TAF/FTC/BIC
 - C- switch pour TDF/FTC/DRV/r
 - D- switch pour TDF/3TC/DOR
 - E- prélèvement pour génotypage sur ADN
 - F- proposition de traitement injectable Cabotégravir/Rilpivirine LA

Monsieur AA, 53 ans

- 09/2022: DTG/3TC CV=156, contrôle CV=33 CD4= 630 (40%)
- 11/2022: " CV<20
- Génotype ADN (09/2022):
RT: - 138K 230I, codons STOP ++; PRO: 71V; INT: sauvage
- Suivi virologique 2023:
 - 12/2022: CV<20 CD4=710 (42%)
 - 03/2023 CV<20* CD4= 740 (43%)
- Génotype ADN (03/2023):
RT: sauvage; PRO: 71V; INT: **263K**
- Switch TDF/3TC/DOR 03/2023: CV maintenue <20

Mécanisme d'action du facteur de restriction APOBEC3G

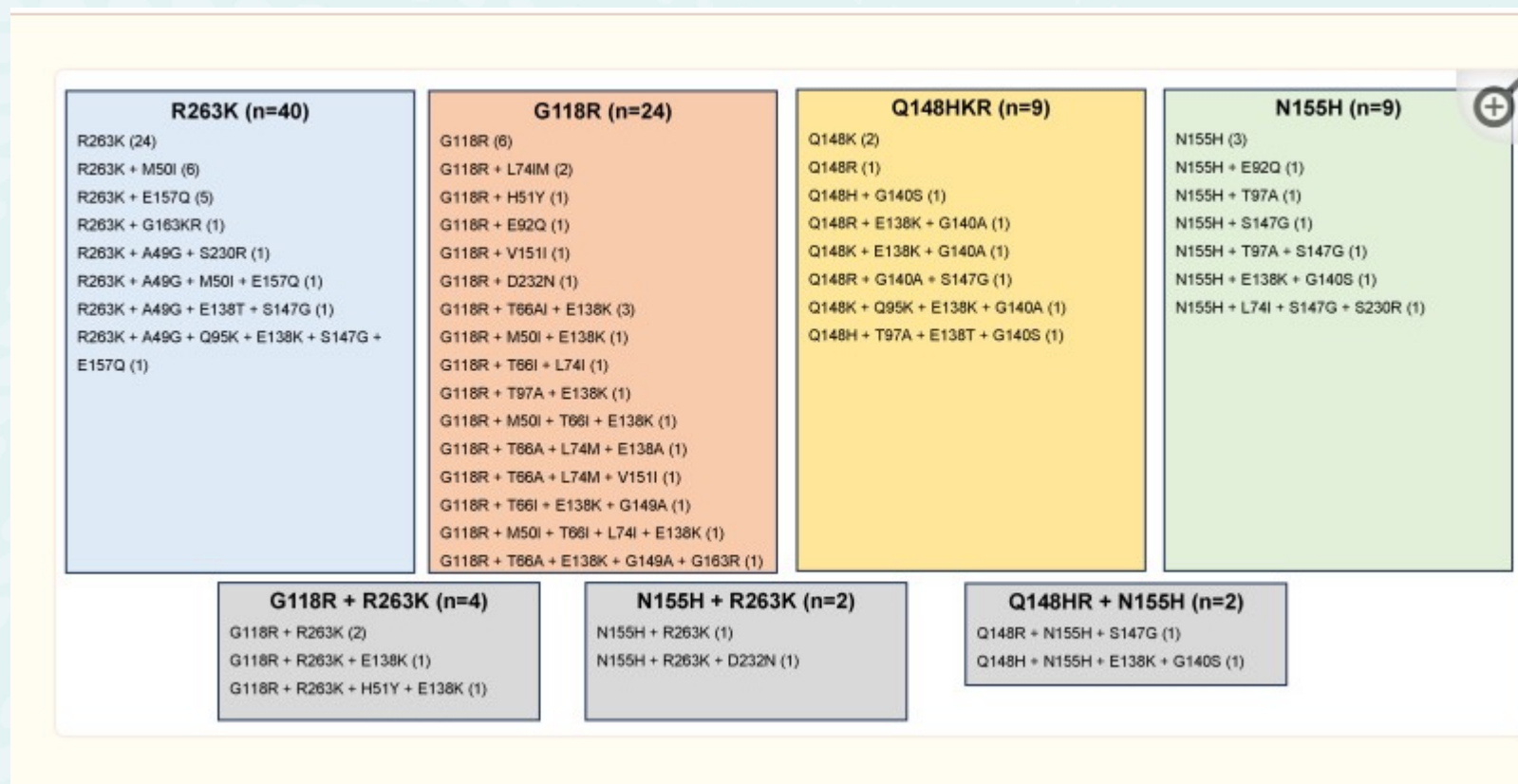


Source: Thèse A Mariaggi

Mutations APOBEC dans l'ADN viral

- Dans une cellule infectée par un virus VIH dépourvu de la protéine Vif, les nouveaux virions produits encapsident l'enzyme APOBEC3G, ce qui entraîne l'hypermutation du brin d'ADN rétrotranscrit à partir de l'ARN viral lors de l'infection d'une cellule non permissive.
- Lorsque les virions contiennent la protéine Vif, APOBEC3G est exclue des nouveaux virions encapsidés, et le génome du virion est donc intact, ce qui conduit à une infection productive et à la réplication du virus dans les nouvelles cellules infectées
- List of the 18 APOBEC context DRMs:
 - PR:30N, PR:46I, PR:48S, PR:73S,
 - RT:67N, RT:138K, RT:184I, RT:190E, RT:190S, RT:230I,
 - IN:118R, IN:138K, IN:140R, IN:140S, IN:163K, IN:163R, IN:232N, IN:263K.

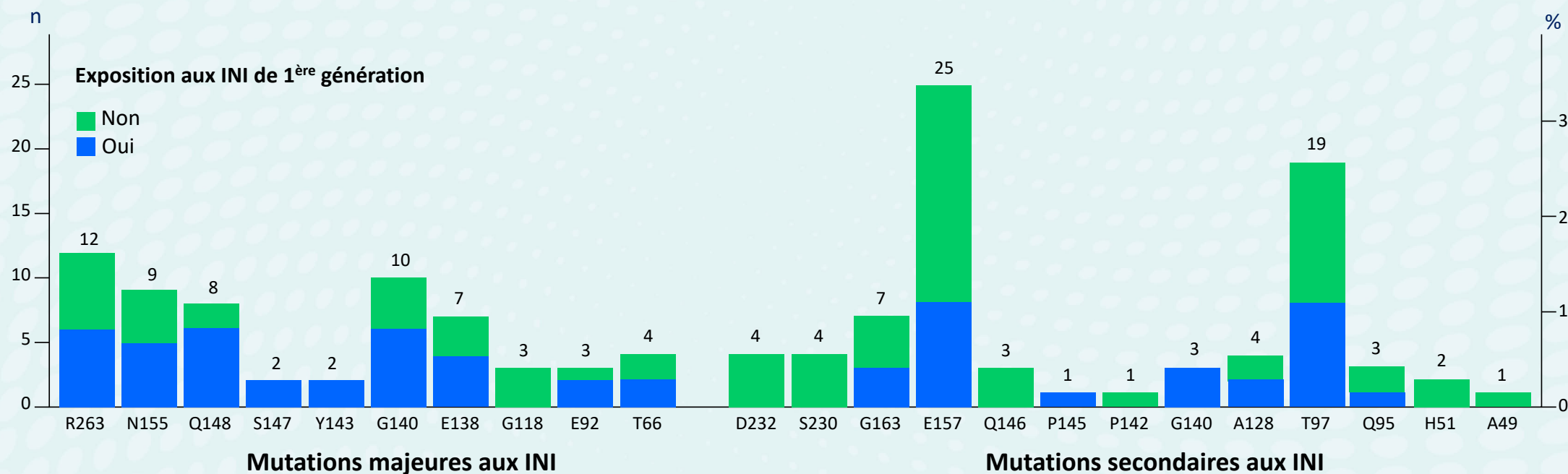
Profil de mutations sélectionnées par le DTG



Analyse de la résistance à DTG dans plusieurs cohortes (1)

- Analyse de la résistance dans les échecs à un traitement à base de DTG dans 8 cohortes (Canada, Europe et Afrique du Sud)
- Liste de mutations aux INI : algorithme de Stanford
- 742 génotypes au moment de l'échec sous DTG
- Détection d'une mutation de résistance aux INI : 100/742 (13,5 %)

Prévalence de mutations de résistance aux INI



HIV-1 drug resistance in people on dolutegravir-based antiretroviral therapy: a collaborative cohort analysis

Tom Loosli *et al.*, *Lancet HIV*, 2023

599 patients avec test génotypique sous dolutegravir

InSTI DRM: 86 patients (14%)

Dolutegravir-DRM: 36 (6%)

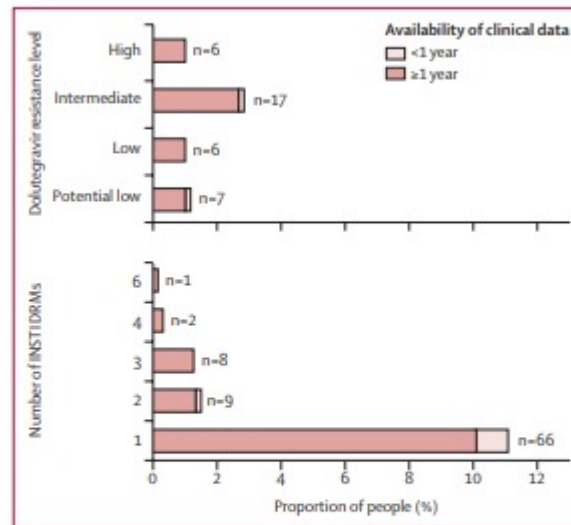


Figure 1: Prevalence of dolutegravir resistance and INSTI DRMs
Genotypic resistance tests of 599 people with genotypic resistance testing on dolutegravir-based antiretroviral therapy were analysed using the Stanford resistance algorithm to determine INSTI DRMs and resistance level to dolutegravir. Both major and accessory INSTI DRMs were considered for the number of INSTI DRMs. People with no INSTI DRMs (n=513, 86%) and those who are susceptible to dolutegravir (n=563, 94%) are not displayed. INSTI=integrase strand transfer inhibitor. DRM=drug resistance mutation.

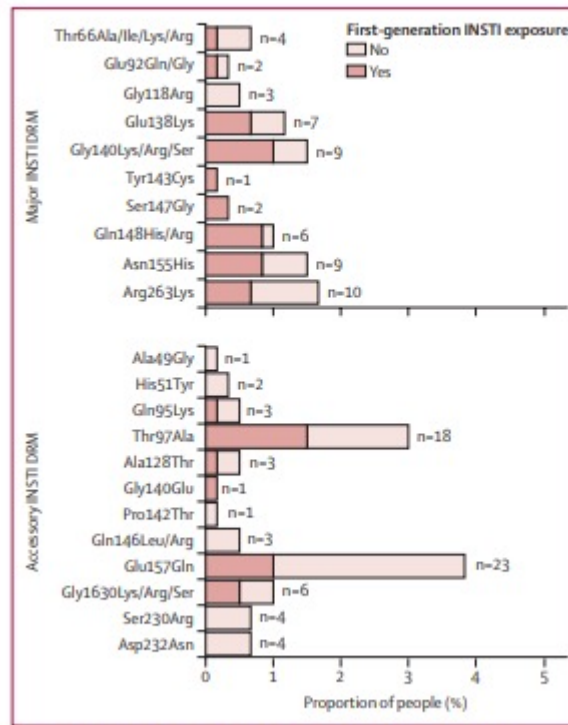
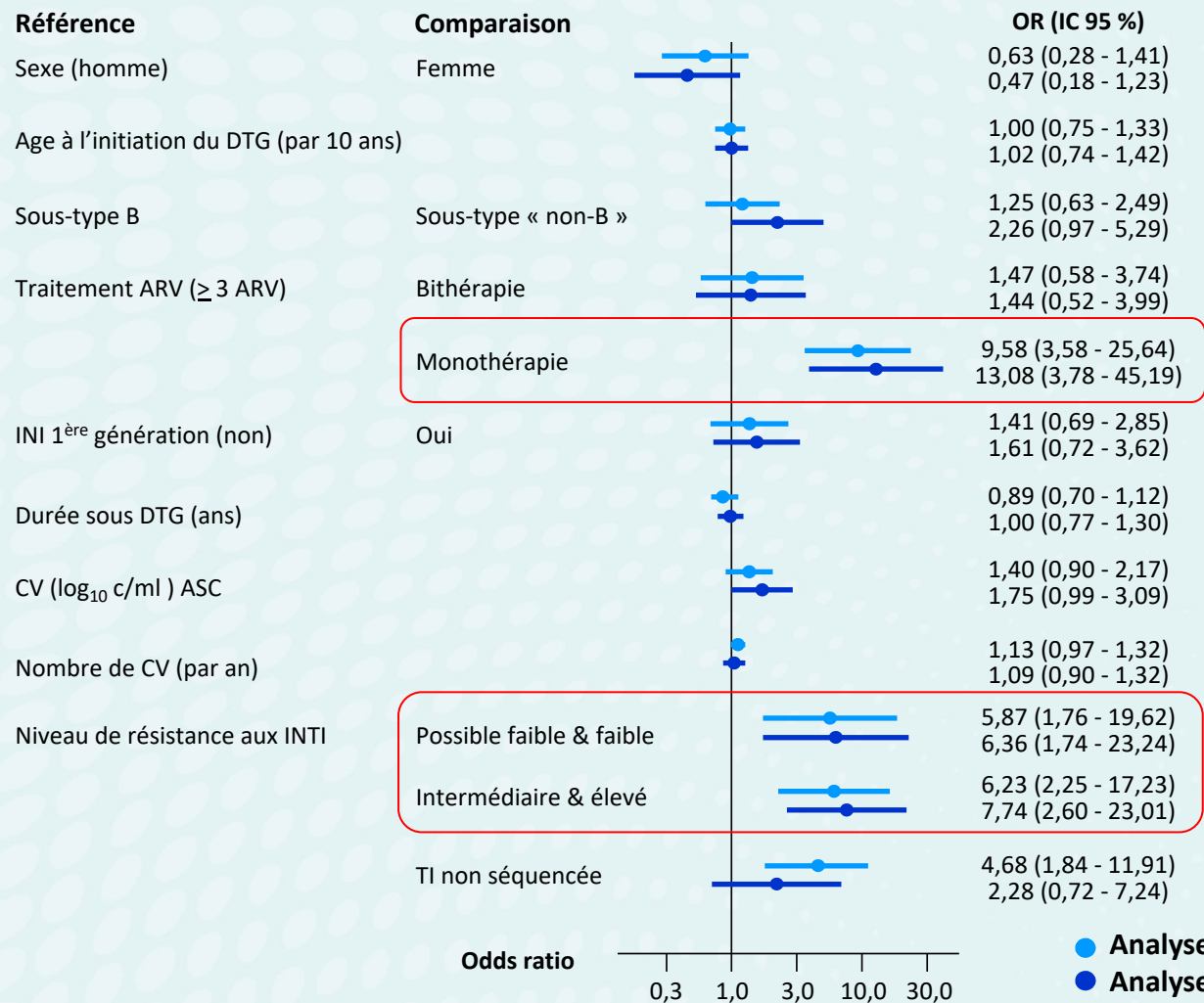


Figure 2: INSTI DRMs found in 599 people experiencing viraemia on a dolutegravir-based regimen

Analyse de la résistance à DTG dans plusieurs cohortes (2)

Facteurs prédictifs d'émergence de mutation de résistance à DTG



Conclusions

- Résistance à DTG en cas d'échec est rare (R263K = 1,6 %)
- Risque augmenté d'émergence de résistance à DTG en cas de monothérapie de DTG (à proscrire en raison du risque très élevé de résistance) et en cas de résistance aux INTI
- Surveillance nécessaire dans le contexte des pays du Sud (absence de génotypes de résistance et faible accès aux CV)

En pratique clinique, se référer à l'indication des traitements antirétroviraux en lien avec leur autorisation de mise sur le marché (AMM), ainsi qu'aux recommandations en vigueur.

Laurence Morand-Joubert

Cas clinique 2

Liens d'intérêt: Gilead Sc., MSD, ViiV healthcare
Edimark

Monsieur K, 48 ans

- Découverte VIH fortuite au CDAG en 2006
- Asymptomatique, qqs adénopathies superficielles.
- CD4 $>700/\text{mm}^3$ et CV $<10\ 000$ cp/ml
- Vaccin VHB à jour. Sérologie VHC, Syphilis négatives
- Pas d'indication thérapeutique (selon les recommandations en 2006)
- Retour en consultation tous les 2 ans
- En avril 2013 : CD4 à $600/\text{mm}^3$, CV 65 000 cp/ml
- Juillet 2013: Paralysie faciale gauche transitoire traitée par corticoïdes. Adénopathie nécrotique rétro-mandibulaire gauche. CD4 à $350/\text{mm}^3$, CV 25 000 cp/ml
- 1° Traitement ARV juillet 2013
 - TDF/FTC/RPV puis arrêt volontaire, rebond virologique à 180 000 cp/ml

Monsieur K, 48 ans

- En 2015: pneumonie à pneumocoque-SDRA- Défaillance viscérale
CD4 à 688/mm³ , CV 87 000 cp/ml
- Fin avril 2015: mise sous TDF/FTC/EVG/c,
CD4 à 761/mm³ , CV 198 000 cp/ml
à M2: CV à 80 cp/ml
mais observance moyenne (176 000 cp/ml puis 20, 30 cp/ml)
- Juin 2017: TAF/FTC/EVG/r
Anémie microcytaire/hémorroïdes
CV < 20 cp/ml jusqu'en avril 2019
- Avril 2019: CD4 à 524/mm³ , CV 480 cp/ml
- Septembre 2020: Infarctus. Pose de stents
- Observance moyenne jusqu'en mai 2022 (20, 40, 170 cp/ml)
- Mai 2022: TAF/FTC/BIC
- Janvier 2023: CV 60 cp/ml- IMC à 25

Monsieur K, 48 ans

- Le patient souhaite recevoir un traitement injectable par CAB/RPV en raison de ses problèmes d'observance au traitement oral
- Vous pensez que (plusieurs réponses possibles)?:
 - A- ce n'est pas indiqué en raison d'une CV non contrôlée
 - B- ce n'est pas indiqué en raison d'un échec virologique sous RPV
 - C- ce n'est pas indiqué en raison des antécédents médicaux
 - D- ce n'est pas indiqué en raison du défaut d'observance
 - E- ce n'est pas indiqué en raison de l'absence de génotypes de résistance dans l'historique du dossier

Monsieur K, 48 ans

- Le patient souhaite recevoir un traitement injectable par CAB/RPV
- Quelle(s) attitude(s) préconisez vous ?:
 - A- prélèvement pour génotypage sur ADN
 - B- prélèvement pour génotypage sur ARN
 - C- dosage pharmacologique
 - D- intensification avec DRV/r
 - E- maintien du traitement TAF/FTC/BIC

Résultats virologiques et pharmacologiques

Dosages: Concentrations satisfaisantes

Génotype sur ADN: Sous-type B;
absence de résistance

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)		1	■	S - Susceptible
Ziagen® Abacavir (ABC)		1	■	S - Susceptible
Islatravir (ISL)		1	■	S - Susceptible
Viread® Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF)		1	■	S - Susceptible
Retrovir® Zidovudine (ZDV)		1	■	S - Susceptible

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Doravirine (DOR)		1	■	S - Susceptible
Sustiva®, Stocrin® Efavirenz (EFV)		1	■	S - Susceptible
Intence® Etravirine TMC125 (ETR)	179D	1	■	S - Susceptible
Viramune® Nevirapine (NVP) *		1	■	S - Susceptible
Rilpivirine (RPV)	179D	1	■	S - Susceptible

Protease Inhibitors (PI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)		1	■	S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID)		1	■	S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD)		1	■	S - Susceptible
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	63P	1	■	S - Susceptible

Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Bictegravir (BIC)		1	■	S - Susceptible
Cabotegravir (CAB)		1	■	S - Susceptible
Dolutegravir BID (DTG_BID)		1	■	S - Susceptible
Dolutegravir QD (DTG_QD)		1	■	S - Susceptible
Eliquis® Efavirenz (EVG)		1	■	S - Susceptible
Isentress® Raltegravir (RAL)		1	■	S - Susceptible

For provirus DNA, impact of stop codons and G->A mutations on ARV resistance is unknown.

(*) In presence of mutation 98S in RT for HIV-1 subtype C, Nevirapine (NVP) interpretation should be considered as resistant

ASI Drug Resistance Algorithm ANRS 2022.33/sg/b

A interpréter en fonction de l'historique des génotypes de résistance et des traitements antérieurs.





Recours au test de résistance génotypique sur ADN VIH : Consensus Français de type DELPHI


Dans certaines situations cliniques, le séquençage de l'ADN VIH est réalisé pour rechercher les mutations de résistances aux antirétroviraux (ARV).
De nombreuses disparités dans les pratiques étant observées notamment lors de switch en cas d'allègement oral QD, 4D, ou long-acting
Objectif : faciliter l'homogénéisation des situations de recours, la technique et l'interprétation des résultats.




Méthode Delphi :

- Une revue de la littérature a été analysée par un **Comité Scientifique (CS) pluridisciplinaire** (8 virologues et 1 infectiologue) afin de formuler des assertions destinées aux votes de consensus.
- Les **votes** de consensus étaient **indépendants et anonymes**, recueillis via 1 panel clinicien et 1 panel virologues recrutés sur leur forte expérience du suivi des PVVIH et répartis sur la France.
- Les votes étaient recueillis via une échelle notée de 1 « Pas du tout d'accord » à 9 « Tout à fait d'accord ». Les assertions avec absence de consensus étaient reformulées par le CS puis soumises à un second tour de vote.

 Oct- Dec 2022

 1 panel cliniciens
N=47

 1 panel virologues,
N=21

FORT CONSENSUS	BON CONSENSUS	ABSENCE DE CONSENSUS
 + de 75% des scores ≥ 7 ET Score médian est ≥ 8	 + de 75% des scores ≥ 7 OU Score médian est ≥ 8	 Autres situations

1- Recours au génotypage sur ADN	2- Techniques de réalisation	3- Prise en considération des mutations APOBEC	4- Rendu des résultats	5- Recyclage des ARV	6- Disponibilité des tests
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Historique incomplet, ARN non amplifiable ✓ Valeur prédictive pour RT, INT, PR ✓ Indispensable si switch CAB+RPV ✓ Utile si allègement sans historique complet/récent ✓ Non essentiel si allègement pour intermittence sans changement d'ARVs 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Performance ✓ Pratique ✓ Type de prélèvement ✓ Traitement ARV ✓ Technique Sanger & Ultra deep x Rendu des pop. minoritaires 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Lien entre M184I et APOBEC ✓ Interprétation mutations APOBEC avec précaution ✓ Signalement sur le rendu 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Interprétation en RCP ✓ Prise en compte pour switch 	<p>CV<50 cp/ml et M184V documentée depuis moins de 5 ans:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ peu de risque d'échec avec INI 2nde génération + XTC+Nuc x Risque d'échec virologique avec INI 2nde génération +XTC x Recyclage INNTI en présence de résistance documentée: 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Accessibilité à tous les cliniciens ✓ Rendu dans les 30 jours

Monsieur K, 48 ans

- Le patient souhaite recevoir un traitement injectable par CAB/RPV
- Avec l'obtention de ces résultats, quelle(s) attitude(s) préconisez vous ?:
 - A- mise sous CAB/RPV injectable immédiatement
 - B- pas de changement thérapeutique
 - C- mise sous CAB/RPV per os
 - D- arrêt du traitement et réalisation d'un génotype de résistance
 - E- mise sous TDF/FTC/RPV

Monsieur K, 48 ans

- Le patient est mis sous CAB/RPV per os
- Sous ce traitement, le génotype de résistance réalisé sur plasma montre l'émergence d'une mutation de résistance à la RPV (E138K)
- Avec l'obtention de ces résultats, quelle(s) attitude(s) préconisez vous ?:
 - A- mise sous CAB/RPV injectable
 - B- pas de changement thérapeutique
 - C- mise sous CAB/LEN injectable
 - D- retour sous TAF/FTC/BIC
 - E- mise sous TDF/3TC/DOR

ATLAS-2M study: LA CAB + RPV every 2 Months – W152 Results

Confirmed virological failure (2 consecutive HIV RNA \geq 200 c/mL) on Q8W at W152

Sex, Country	Time of CVF	Subtype	BMI	NNRTI RAMs		INSTI RAMs		Baseline VF predictive factors
				Archived	RAMs at CVF	Archived	RAMs at CVF	
F, South Africa	W8	C	≥ 30	Y181C, H221Y	None	None	None	2
F, South Africa	W16	C	≥ 30	Y188	Y188L	L74I, G140R	L74I, Q148R, N155H	2
F, Russia	W16	A6	≥ 30	None	K101E	L74I	L74I, Q148R	2
M, Spain	W16	B	< 30	None	None	None	None	0
F, Canada	W24	A1	≥ 30	Y188L	Y188L	L74I	L74I, N155H	3
M, US	W24	B	≥ 30	E138A	E138A	None	N155H	2
F, Russia	W24	A6	≥ 30	E138A	E138A, K101E	L74I	L74I, N155H	3
M, Spain	W48	A1	< 30	None	E138K	None	None	1
M, Russia	W48	A6	< 30	None	E138K	L74I	L74I, Q148R, N155H	1
M, US	W88	B	< 30	Y181C	Y181C	L74I	None	1
M, Russia	W112	A6	< 30	None	E138A, Y181C	L74I	L74I, Q148R	1
M, Germany	W120	B	< 30	None	E138A, M230M/L	None	Q148R	0

- Among 12 CVF, 9 occurred during the first 48 weeks, 1 between W48 and W96 and 2 between W96 and W152
 - 10/12 had at least 1 baseline predictor of virological failure, No injections were outside the 7 days window

Overton ET, Clin Infect Dis 2023; 76(9):1646-54

Factors associated with virologic failure to CAB + RPV LA

- Pooled data from FLAIR (through W124), ATLAS (through W96) and ATLAS-2M (through W152): 23/1363 (1.69 %) participants experienced confirmed virologic failure (2 consecutive HIV RNA \geq 200 c/mL) on CAB LA + RPV LA IM

Risk of CVF

Multivariable analysis including only baseline factors

	BFA adjusted IRR (95% CI) [P value], N=1363
RPV RAMs: Yes/No	21.7 (5.80-80.8) [< 0.0001]
HIV-1 subtype A6/A1: Yes/No	12.9 (4.42–37.5) [< 0.0001]
Baseline BMI (kg/m ²)	1.09 (1.00-1.19) [0.0447]

Dosing regimen and integrase L74I were not predictive of CVF risk

Relation with N of Factors and CVF / HIV RNA < 50 c/mL

	Confirmed Virologic Failure, N (%)	HIV-1 RNA < 50 c/ml, N (%)
No Factor	4/970 (0.4%)	844/970 (87.0%)
Any one factor	8/404 (2.0%)	343/404 (84.9%)
≥ 2 Factors	11/57 (19.3%)	44/57 (77.2%)
Total	23/1431 (1.6%)	1231/1431 (86.0%)

Good sensitivity and specificity of ≥ 2 factors

	PPV	NPV	Sensitivity	Specificity
≥ 2 Factors	19.3%	99.1%	47.8%	96.7%
Any one Factor	2.0%	98.5%	34.8%	71.9%

PHASE 3 CLINICAL STUDIES WITH CAB: VF IN 1.3 % OF CASES (n = 13/1 039)

	Subtype	PBMC HIV DNA RT (DO)	PBMC HIV DNA INT (DO)	PBMC HIV DNA RT (VF)	PBMC HIV DNA INT (VF)
ATLAS #1	A/A1	E138E/A	L74I	E138A	L74I
ATLAS #2	CRF02_AG	V108I-E138K	None	V108I-E138K	None
ATLAS #3	A/A1	None	L74I	E138E/K	L74I-N155H
FLAIR #1	A1	None	L74I	E138E/A/K/T	L74I-Q148R
FLAIR #2	A1	None	L74I	K101E	L74I-G140R
FLAIR #3	A1	None	L74I	E138K	L74I-Q148R
ATLAS-2M #1	A1	None	None	K101E	Q148R
ATLAS-2M #2	C	Y188Y/F/H/L	G140G/R	Y188L	Q148Q/R-N155N/H
ATLAS-2M #3	B	None	None	None	None
ATLAS-2M #4	C	Y188L-P225H	None	Y188L-P225H	Not Amplified
ATLAS-2M #5	B	K103N-E138A-V108V/I	None	K103N-E138A	N155H
ATLAS-2M #6	B	None	None	None	N155N/H
ATLAS-2M #7	B	None	None	K101E-M230L	E138E/K-Q148R

Emergence of INSTI DRM in 9/12 evaluable cases (75 %)

Cadre actuel de l'indication du CAB/RPV

- Traitement de l'infection par le VIH-1, en association avec la rilpivirine, uniquement chez les adultes virologiquement contrôlés (charge virale <50 copies/mL)
- sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm³
- Absence de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI).

CAB + RPV LA im dans la Clinique Ward 86 de San Francisco : un programme spécifique (1)

- Programme de traitement ARV LA dans une population urbaine défavorisée pouvant être virémique ou avec des difficultés d'observance
- Critères d'inclusion
 - Absence de mutation vis à vis de la RPV ou des INI
 - Acceptation expresse de venue toutes les 4 semaines pour administration CAB + RPV im q4s
 - Suivi rapproché
- 133 participants, âge médian : 45 ans, hommes : 88 %, ayant débuté CAB + RPV im q4s entre juin 2021 et novembre 2022, non blancs : 68 %, domicile instable : 66 %, maladie mentale : 38 %, usagers de substance psychoactives : 33 %
 - 76 PVVIH en suppression virologique ($CV < 30$ c/ml) sous ARV oraux ; médiane CD4 : $616/\text{mm}^3$ (IQR : 395 - 818)
 - 57 PVVIH virémiques (majorité naïfs d'ARV) CV moyenne $4,21 \log_{10}$ c/ml ; médiane CD4 : $215/\text{mm}^3$ (IQR : 75 - 402)

CAB + RPV LA im dans la Clinique Ward 86 de San Francisco : un programme spécifique (2)

- Après une médiane de 26 semaines de traitement CAB + RPV ; 97,5 % de suppression virologique
 - Suppression virologique maintenue chez les 76 PVVIH avirémiques à l'inclusion
 - Seulement 2 échecs précoces chez les 57 patients virémiques à l'inclusion
- Echec virologique 1
 - J0 virus sensible
 - Réduction de la CV < $2 \log_{10}$ c/ml à la visite 1 (CV à J0 : 214 540 c/ml → CV à S4 : 39 293 c/ml)
 - Emergence des mutations INNTI : Y181C et L100I
- Echec virologique 2
 - J0 mutation T97A dans intégrase
 - Réduction de la CV < $2 \log_{10}$ c/ml à la visite 1 (CV à J0 : 137 134 → CV à S4 : 4 371 c/ml)
 - Emergence des mutations E138K et R263K

Courbe de Kaplan Meier de probabilité de suppression virologique (CV < 30 c/ml (n = 57))

