



HAL
open science

Impact de l'arrêt de médicaments antirétroviraux concernés par la résistance virale à la lumière des données de l'algorithme d'interprétation le plus récent

Laurent Colin

► **To cite this version:**

Laurent Colin. Impact de l'arrêt de médicaments antirétroviraux concernés par la résistance virale à la lumière des données de l'algorithme d'interprétation le plus récent. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01742989

HAL Id: dumas-01742989

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01742989>

Submitted on 26 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 53

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Impact de l'arrêt de médicaments antirétroviraux concernés par
la résistance virale à la lumière des données de l'algorithme
d'interprétation le plus récent

Présentée et soutenue publiquement
le 21 avril 2017

Par

Laurent COLIN

Né le 10 juin 1985 à Fontenay-aux-Roses (92)

Dirigée par M. Le Professeur Jean-Paul Viard, PU-PH

Jury :

Mme Le Professeur Dominique Salmon, PU-PH Président

Mme Le Docteur Véronique Avettand-Fenoël, MCU-PH

Mme Le Docteur Laurence Slama, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Jean-Paul Viard,

Merci pour votre encadrement tout au long de ce travail, pour votre disponibilité et votre gentillesse. Merci de m'avoir fait travailler sur ce sujet passionnant et qui m'était inconnu au départ. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Professeur Dominique Salmon,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous en remercie et vous prie de bien vouloir trouver ici l'expression de mon profond respect.

Madame le Docteur Laurence Slama,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous en remercie et vous prie de bien vouloir trouver ici l'expression de mon profond respect.

Madame le Docteur Véronique Avettand-Fènoël,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous en remercie et vous prie de bien vouloir trouver ici l'expression de mon profond respect.

Madame Agnès Cros et Madame Aline Maignan,

Merci pour votre disponibilité et votre aide précieuse pour exploiter la base de données.

Monsieur Bruno Bellier,

Merci pour votre aide précieuse pour la rédaction du résumé en anglais.

A tous mes amis,

De médecine et d'ailleurs, merci pour votre présence dans les bons et les mauvais moments.

A Antoine,

Le meilleur d'entre eux. Plus qu'un ami, un frère. Merci d'avoir toujours été là pour moi.

A mes sœurs Mylène et Camille,

Merci pour votre soutien et votre affection depuis toujours.

A mes parents,

Merci pour votre amour et votre soutien sans faille tout au long de ma vie. J'en suis là grâce à vous et je n'aurai jamais assez de mots pour vous remercier.

A ma belle-famille,

Merci pour votre accueil dès le premier jour, votre gentillesse et votre ouverture d'esprit. Vous nous manquez, loin des yeux mais si près du cœur.

A Samira,

Merci pour ces années de bonheur à tes côtés et pour toutes celles à venir.

ABREVIATIONS

3TC = lamivudine (médicament appartenant aux INTI)
ABC = abacavir (médicament appartenant aux INTI)
ANRS = Agence Nationale de Recherche sur le SIDA
ADN = acide désoxyribonucléique
ARN = acide ribonucléique
ATP = adénosine triphosphate
ATV = atazanavir (médicament de la classe des IP)
AZT = zidovudine (médicament de la classe des INTI)
D4T = stavudine (médicament de la classe des INTI)
DDI = didanosine (médicament de la classe des INTI)
DRV = darunavir (médicament de la classe des IP)
EFV = efavirenz (médicament de la classe des INNTI)
EQ = écart interquartile
ETR = etravirine (médicament de la classe des INNTI)
FTC = emtricitabine (médicament de la classe des INTI)
INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
IP = inhibiteur de la protéase
LCR = liquide céphalo-rachidien
LPV = lopinavir (médicament de la classe des IP)
NVP = névirapine (médicament de la classe des INNTI)
RPV = rilpivirine (médicament de la classe des INNTI)
SIDA = syndrome de l'immunodéficience acquise
SQV = saquinavir (médicament de la classe des IP)
TDF = ténofovir (médicament de la classe des INTI)
VIH = virus de l'immunodéficience humaine

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	2
ABREVIATIONS.....	4
SOMMAIRE.....	5
INTRODUCTION	8
CONTEXTE	10
1. EPIDEMIOLOGIE DU VIH EN FRANCE	10
A. DEPISTAGE DE L'INFECTION PAR LE VIH.....	10
B. DIAGNOSTICS D'INFECTION PAR LE VIH	10
C. MODE DE CONTAMINATION	11
D. STADE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC	12
E. DIAGNOSTICS DE SIDA.....	12
F. CASCADE DE LA PRISE EN CHARGE.....	13
2. HISTOIRE DU VIH ET DES TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX	15
A. DECOUVERTE DU VIH	15
B. UN PREMIER ESPOIR THERAPEUTIQUE	16
C. DEVELOPPEMENT DES TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX.....	16
D. TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX DE NOS JOURS.....	17
3. RESISTANCE DU VIH-1 AUX ANTIRETROVIRAUX	18
A. MECANISME DE RESISTANCE AUX ANTIRETROVIRAUX.....	18
i. SELECTION DE SOUCHES RESISTANTES SOUS TRAITEMENT	18
ii. INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI)	19
iii. INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)	21
iv. INHIBITEURS DE LA PROTEASE (IP)	22
B. TESTS DE RESISTANCE AUX ANTIRETROVIRAUX	22
C. ALGORITHMES DE RESISTANCE DE SEPTEMBRE 2015	23
D. EPIDEMIOLOGIE DE LA RESISTANCE AUX ANTIRETROVIRAUX.....	25
i. AU COURS DE LA PRIMO-INFECTION	25
ii. CHEZ LES PATIENTS CHRONIQUEMENT INFECTES NON TRAITES	25
iii. CHEZ LES PATIENTS SOUS TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL	26
4. MONITORING DE L'INFECTION PAR LE VIH.....	27
A. ARN VIH PLASMATIQUE	27
B. LYMPHOCYTES T CD4	27
C. ADN VIH TOTAL	28

METHODES	30
1. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	30
2. TYPE D'ETUDE.....	30
3. POPULATION ETUDIEE	30
4. RECUEIL DES DONNEES	31
5. PRESENTATION DES RESULTATS.....	32
RESULTATS	33
1. DESCRIPTION DES PATIENTS	33
A. CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES	33
B. HISTOIRE DE LA MALADIE	34
C. HISTOIRE THERAPEUTIQUE	34
2. COMPARAISON AVEC LES PATIENTS DE LA FILE ACTIVE LOCALE	36
A. PRESENTATION DE LA FILE ACTIVE LOCALE	36
B. COMPARAISON DES PATIENTS DE L'ETUDE AVEC CEUX DE LA FILE ACTIVE LOCALE.....	38
3. ANALYSE DU CHANGEMENT DE TRAITEMENT.....	40
A. CIRCONSTANCES ET RAISON DE L'ARRET DU TRAITEMENT.....	40
B. MOLECULES ET TRAITEMENTS LES PLUS CONCERNES	41
C. RESISTANCE AUX DIFFERENTES CLASSES THERAPEUTIQUES	43
i. RESISTANCE AUX INTI	43
ii. RESISTANCE AUX INNTI	45
iii. RESISTANCE AUX IP.....	48
iv. RESISTANCE A UNE OU PLUSIEURS CLASSES THERAPEUTIQUES	48
D. SCHEMA THERAPEUTIQUE AVANT ET APRES CHANGEMENT.....	48
E. SITUATION IMMUNOVIROLOGIQUE APRES CHANGEMENT	50
4. IMPACT DU CHANGEMENT EN TERMES DE COUT.....	51
A. ECONOMIE THEORIQUE SUITE A LA MODIFICATION DU TRAITEMENT	51
B. ECONOMIE REELLE SUITE A LA MODIFICATION DU TRAITEMENT.....	52
DISCUSSION	53
1. PRINCIPAUX RESULTATS.....	53
2. ANALYSE DES RESULTATS	54
A. PARTICULARITES DE LA POPULATION ETUDIEE	54
B. CONTEXTE DE LA SIMPLIFICATION THERAPEUTIQUE.....	56
C. RESISTANCE VIRALE AUX DIFFERENTES CLASSES THERAPEUTIQUES	57
D. IMPACT IMMUNOVIROLOGIQUE DE LA SIMPLIFICATION THERAPEUTIQUE	58
E. ECONOMIE REALISEE SUITE A LA SIMPLIFICATION THERAPEUTIQUE	59

3. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	60
A. FORCES DE L'ETUDE	60
B. LIMITES DE L'ETUDE	61
CONCLUSION	62
BIBLIOGRAPHIE.....	64
ANNEXE 1 : TABLEAU RECAPITULATIF DES ANTIRETROVIRAUX	69
ANNEXE 2 : ALGORITHME D'INTERPRETATION DE L'ANRS DE 2015	70
ANNEXE 3 : GRILLE DE RECUEIL DES DONNEES	73

INTRODUCTION

Trente-cinq ans après les premiers cas de SIDA aux Etats-Unis, des progrès considérables ont été réalisés dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Au début de l'épidémie, les moyens de lutte étaient totalement inexistantes contre l'évolution létale de l'infection par le VIH. C'est en 1986 que démarrent les essais cliniques sur l'AZT, première molécule identifiée comme active contre le VIH¹ : elle sera commercialisée l'année suivante en France, offrant ainsi un premier espoir aux personnes infectées par le VIH.

Un tournant s'opère en 1996 avec le développement des inhibiteurs de la protéase et l'apparition de trithérapies antirétrovirales qui changent radicalement le pronostic de la maladie en diminuant considérablement le nombre de nouveaux cas de SIDA et de décès parmi les personnes séropositives^{2,3}. Après avoir conduit inéluctablement au décès des personnes infectées, l'infection par le VIH est désormais considérée comme une affection chronique nécessitant un traitement à vie permettant aux personnes infectées d'avoir une espérance de vie proche de celle de la population générale.

En 2016, 23 molécules sont disponibles en France dont 3 sous forme de génériques. Seules ou en association, elles forment un ensemble de 32 médicaments antirétroviraux. Des associations médicamenteuses offrent un confort récent en combinant plusieurs médicaments en une seule prise. En cas de succès virologique, il est désormais recommandé d'individualiser le traitement pour gagner en tolérance et en simplicité d'administration avec une considération également pour le coût du traitement lorsqu'un choix est possible, tout en maintenant l'efficacité immunovirologique du traitement.

Le succès virologique est cependant obtenu de nos jours chez environ 90% des patients et les patients en échec thérapeutique relèvent d'une prise en charge spécialisée. En cas d'échec thérapeutique, si le nombre total d'antirétroviraux et de classes thérapeutiques a augmenté au fil des années, des phénomènes de résistance croisée rendent difficile l'utilisation de molécules de la même classe thérapeutique. La résistance est liée à la sélection de virus comportant des mutations dans les gènes cibles des antirétroviraux, conséquences d'une réplication résiduelle sous traitement antirétroviral. Des tests génotypiques permettent d'analyser la résistance du VIH aux antirétroviraux et de choisir le meilleur traitement possible en déterminant le profil de mutations du VIH qui sera interprété avec un algorithme associant le profil de mutations à un profil de résistance.

En septembre 2015, le groupe AC11 de l'ANRS a publié la 25^{ème} version des algorithmes d'interprétation du génotype viral : ces derniers permettent de déterminer la résistance du virus aux traitements antirétroviraux en analysant le génotype viral chez les patients porteurs du VIH. Pour chaque classe thérapeutique, des mutations bien spécifiques sont impliquées dans les mécanismes de résistance aux différentes molécules. Ces algorithmes évoluent en fonction de données réactualisées régulièrement et sont disponibles sur internet⁴. Ils reposent sur des études de corrélation entre le profil de mutations et la réponse virologique vis-à-vis du traitement antirétroviral étudié.

Cette nouvelle version s'est substituée à la version précédente de septembre 2014 et a modifié la façon d'analyser le génotype viral pour déterminer la résistance du VIH aux traitements antirétroviraux utilisés. Tous les résultats des tests génotypiques obtenus, y compris antérieurs, doivent être réinterprétés à la lecture des algorithmes les plus récents⁵. Ainsi en se basant sur la dernière version des algorithmes d'interprétation du génotype, des patients, en échec thérapeutique ou non, peuvent être traités avec des médicaments que l'on pensait jusque-là actifs mais qui ne le sont plus à la relecture des tests génotypiques basée sur les données les plus récentes.

L'objectif principal de cette étude est d'analyser l'impact de l'arrêt de médicaments antirétroviraux qui ne seraient plus actifs à la lecture des algorithmes de résistance de 2015. Les objectifs secondaires de l'étude sont de décrire les caractéristiques sociodémographiques, l'histoire de la maladie et l'histoire thérapeutique des patients concernés par l'arrêt d'une ou plusieurs molécule(s) antirétrovirale(s) en raison de mutations conférant une résistance à ce(s) molécule(s), de décrire les circonstances et les raisons de l'arrêt de ces médicaments antirétroviraux, de déterminer quels traitements et quelles molécules ont été le plus souvent arrêtés et enfin l'impact de ce changement en termes de coût.

CONTEXTE

1. Epidémiologie du VIH en France

a. Dépistage de l'infection par le VIH

En 2014, 5,3 millions de sérologies VIH ont été réalisées dans les laboratoires d'analyse médicale en France⁶, ce qui représente 80 sérologies pour 1000 habitants (contre 77 sérologies pour 1000 habitants en 2010). Après une augmentation entre 2010 et 2011, le nombre de sérologies réalisées en France est stable entre 2011 et 2014 (figure 1). Les laboratoires de ville ont réalisé les trois-quarts des dépistages en 2014, alors que le nombre de dépistages réalisés dans un centre de dépistage anonyme et gratuit représente 7% de l'ensemble des sérologies. Ces deux chiffres sont stables depuis 2011.

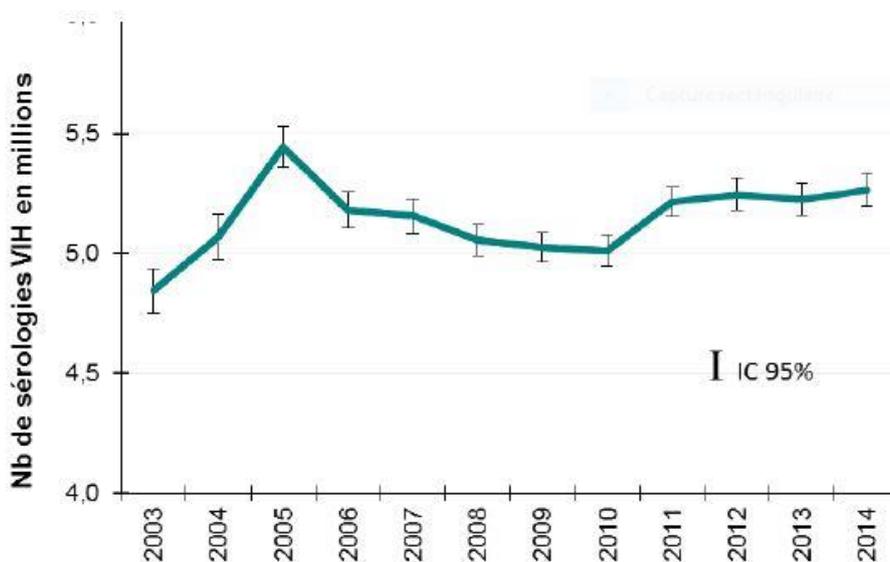


Figure 1 : Nombre de sérologies VIH réalisées en France de 2003 à 2014

b. Diagnostics d'infection par le VIH

Le nombre de découvertes de séropositivité VIH en France en 2014 est de près de 6600 personnes⁷. Plus des deux-tiers ont été diagnostiquées à l'hôpital (70%) et moins d'un tiers en médecine de ville (30%). Le nombre de découvertes de séropositivité VIH est stable depuis 2007 (figure 2). Parmi les personnes ayant découvert leur séropositivité VIH en 2014,

31% étaient des femmes (proportion stable depuis 2012) et l'âge médian au diagnostic était de 38 ans. Les personnes de moins de 25 ans représentent 11% de ces découvertes (proportion stable depuis 2003) et celles de 50 ans et plus représentent 20% des découvertes (augmentation progressive depuis 2003). La majorité de ces diagnostics concerne des personnes nées en France (52%) et un tiers concerne des personnes nées en Afrique subsaharienne (32%). Cette répartition est inchangée depuis 2012, après une augmentation de la part de personnes nées en France et une diminution de celle des personnes nées en Afrique subsaharienne entre 2003 et 2012.

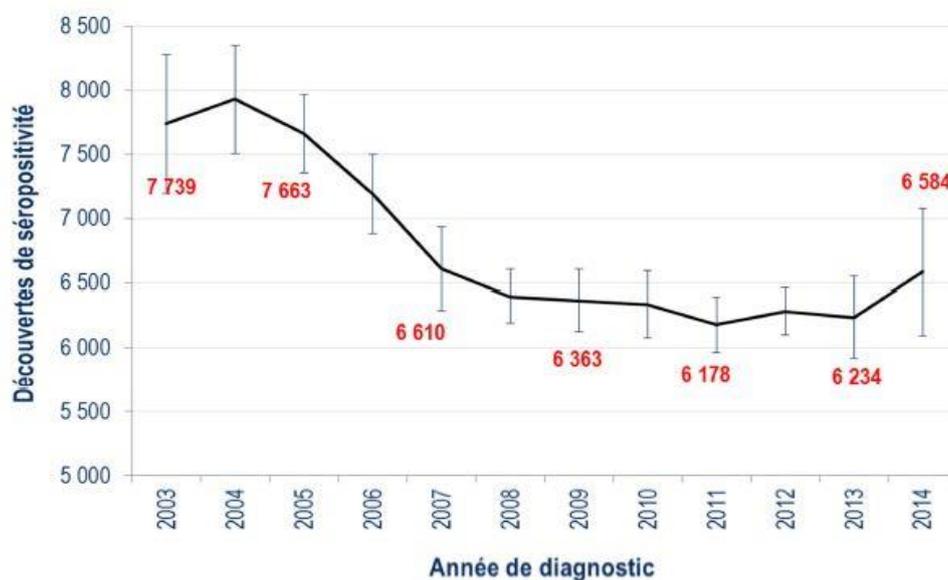


Figure 2 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH en France de 2003 à 2014

c. Mode de contamination

Le mode de contamination prépondérant parmi les personnes diagnostiquées en 2014 reste les rapports hétérosexuels (56%) devant les rapports homosexuels masculins (42%) et loin devant l'utilisation de drogues injectables (1%). On observe une stabilité des découvertes de séropositivité VIH dans tous les groupes sur les dernières années, sauf chez les hommes ayant des rapports homosexuels pour lesquels ce nombre augmente de façon significative depuis 2011 (près de 2800 diagnostics en 2014). Les deux groupes les plus touchés sont les hommes ayant des rapports homosexuels et les hétérosexuels nés à l'étranger, qui représentent respectivement 42% et 39% des découvertes. Les hétérosexuels nés en France et les usagers de drogue représentent quant à eux respectivement 17% et 1% de ces découvertes (figure 3).

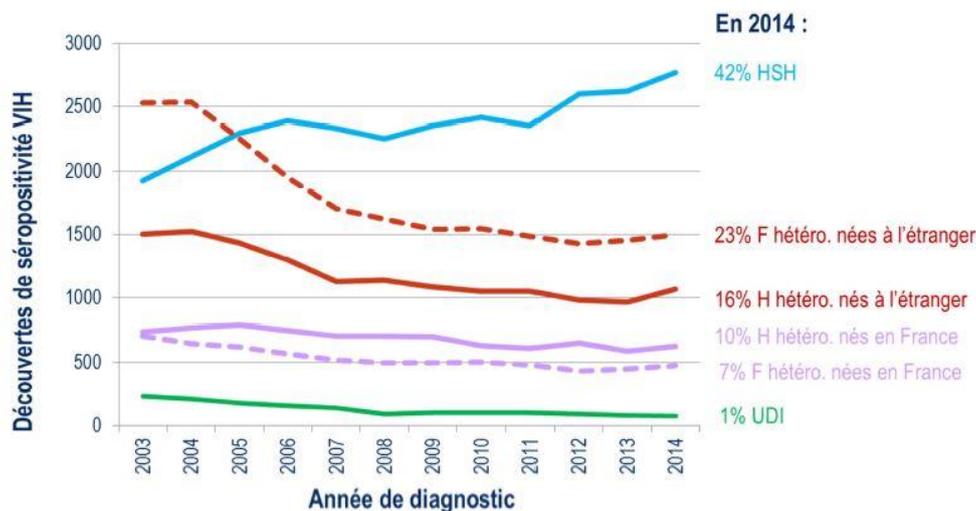


Figure 3 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH en France de 2003 à 2014 par mode de contamination et par pays de naissance

d. Stade au moment du diagnostic

La tendance à une plus grande précocité des diagnostics observée entre 2011 et 2013 ne se poursuit pas en 2014. 39% des séropositivités VIH ont été découvertes à un stade précoce (primo-infection ou $CD4 > 500/mm^3$) et 26% des séropositivités VIH ont été découvertes à un stade avancé (SIDA ou $CD4 < 200/mm^3$). La part des diagnostics précoces s'est globalement stabilisée (après avoir augmenté entre 2011 et 2013), mais continue d'augmenter chez les hommes hétérosexuels (23% en 2011 et 29% en 2014) et la part des diagnostics à un stade avancé a fait de même (après avoir diminué entre 2011 et 2013), mais continue de diminuer chez les hommes hétérosexuels (42% en 2011 et 37% en 2014).

e. Diagnostics de SIDA

Le nombre de nouveaux diagnostics de SIDA en France est estimé à environ 1200 cas en 2014, en diminution progressive depuis le début des années 2000. En 2014, 54% des nouveaux cas de SIDA sont diagnostiqués chez des personnes ignorant leur infection VIH avant le diagnostic de SIDA et 83% chez des personnes qui n'avaient pas reçu de traitement antirétroviral avant le diagnostic de SIDA. La médiane du nombre de lymphocytes $CD4$ au moment du diagnostic de SIDA était de $50/mm^3$ et la médiane de la charge virale plasmatique au moment du diagnostic de SIDA était de 153 915 copies/ml.

f. Cascade de la prise en charge

Le terme cascade de la prise en charge est utilisé pour caractériser, parmi l'ensemble des personnes infectées par le VIH, la proportion de personnes diagnostiquées, prises en charge, sous traitement antirétroviral (> 6 mois) et enfin ayant une charge virale plasmatique contrôlée (< 50 copies/ml). Cette cascade de la prise en charge a été élaborée à partir de plusieurs sources de données et présentée lors de la vingtième conférence sur les rétrovirus et les maladies opportunistes à Atlanta en 2013⁸.

La cascade de la prise en charge du VIH présentée est celle de 2010. On estimait alors que 149 900 personnes (dont 29 000 non diagnostiquées⁹) vivaient avec le VIH en France (soit une augmentation de 11% par rapport à l'estimation de 102 000 personnes en 2008). Parmi elles, 81% étaient diagnostiquées, 74% étaient prises en charge, 60% recevaient un traitement antirétroviral depuis au moins 6 mois et 52% avaient une charge virale plasmatique contrôlée sous le seuil de 50 copies/ml (figure 4).

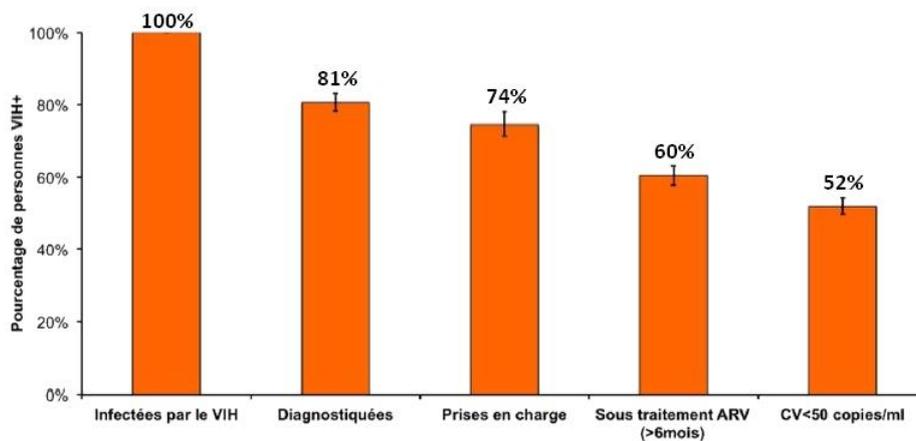


Figure 4 : Cascade de la prise en charge en France en 2010

La cascade de la prise en charge du VIH en France en 2010 en fonction du sexe ne montrait pas de différence entre les hommes et les femmes. 82% des femmes étaient diagnostiquées contre 79% des hommes, 75% des femmes étaient prises en charge contre 73% des hommes, 59% des femmes étaient sous traitement antirétroviral depuis au moins 6 mois contre 60% des hommes et enfin 51% des femmes avaient une charge virale plasmatique contrôlée sous le seuil de 50 copies/ml contre 52% des hommes (figure 5).

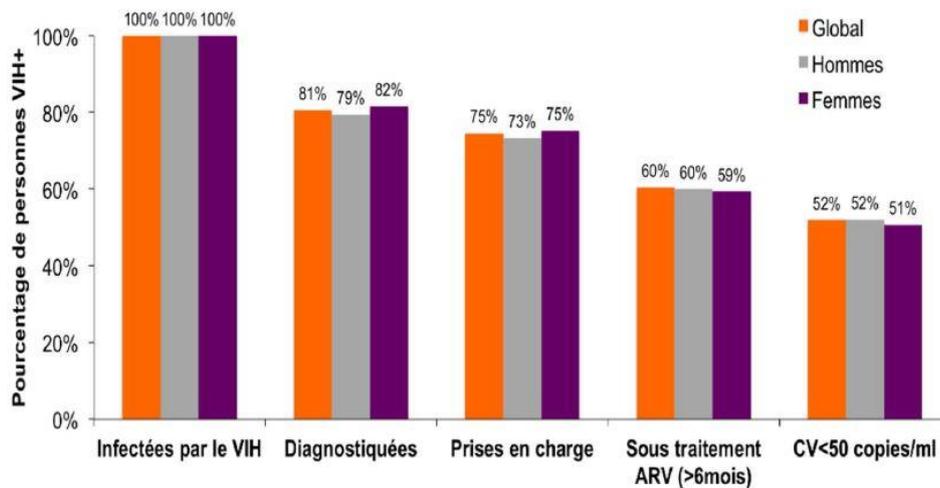


Figure 5 : Cascade de la prise en charge en France en 2010 en fonction du sexe

On retrouve en revanche des disparités dans la prise en charge selon les modes de transmission du VIH. Ainsi chez les usagers de drogues intraveineuses, 97% des personnes infectées sont diagnostiquées, suivis des homosexuels masculins avec 83% de personnes diagnostiquées, des hétérosexuels français avec 82% de personnes diagnostiquées pour les femmes et 74% de personnes diagnostiquées pour les hommes et enfin des hétérosexuels nés à l'étranger avec 76% de personnes diagnostiquées pour les femmes et 68% de personnes diagnostiquées pour les hommes. Ces différences présentes dès le début, s'accroissent tout au long de la prise en charge et le classement reste identique à chacune des étapes (figure 6).

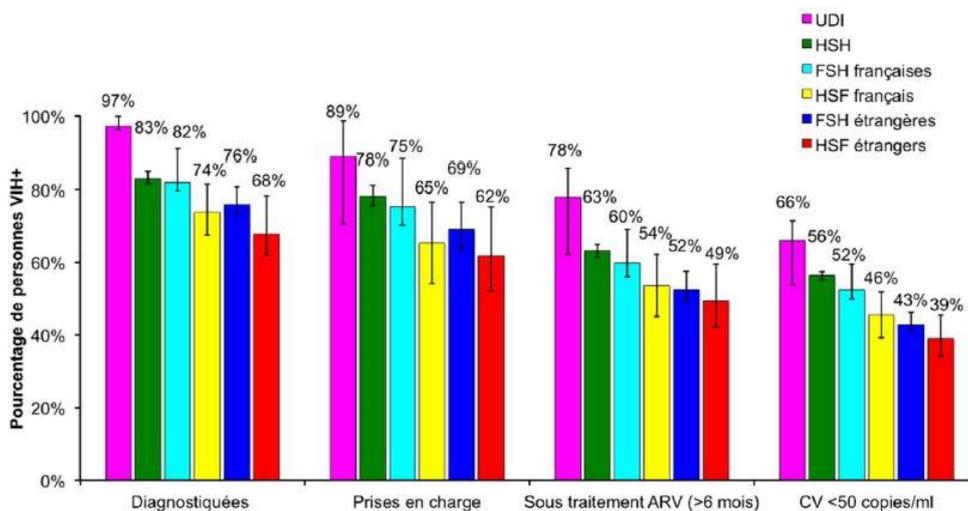


Figure 6 : Cascade la prise en charge en France en 2010 par groupe de transmission

Ainsi en 2010, 149 900 personnes vivaient avec le VIH en France. Parmi ces personnes, 111 500 étaient connues et prises en charge, 9 600 étaient diagnostiquées mais non prises en charge et 28 800 ignoraient leur statut. Des différences existaient dans la prise en charge du VIH en fonction du mode de contamination, présentes dès la première étape de la prise en charge, à savoir le dépistage, incitant donc à accroître le dépistage dans les groupes les moins bien dépistés à savoir les hommes hétérosexuels et les femmes nées à l'étranger.

2. Histoire du VIH et des traitements antirétroviraux

a. Découverte du VIH

Le début de l'épidémie de SIDA peut être daté au 5 juin 1981, lorsque le CDC (Center for Disease Control) d'Atlanta rapporte une recrudescence de cas de pneumopathie à *Pneumocystis carinii* et de sarcome de Kaposi, deux pathologies affectant particulièrement les sujets immunodéprimés¹⁰. Les premiers patients sont tous des homosexuels masculins et ce syndrome est alors appelé le *syndrome gay*. Il est constaté que le taux de lymphocytes CD4 est en chute libre chez ces patients. Une des premières causes évoquées de cette immunodépression est le poppers, un vasodilatateur utilisé chez les homosexuels.

Dans les mois qui suivent, des usagers de drogues injectables et des patients transfusés développent ces mêmes maladies opportunistes. L'hypothèse d'un agent infectieux est de plus en plus admise avec une transmission à la fois sexuelle et sanguine. En 1982, les premiers cas sont identifiés en France (et ailleurs dans le monde) et la recherche se mobilise. Le nom de AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrom) est utilisé pour la première fois.

Le virus responsable de la maladie est visualisé pour la première fois au microscope électronique le 4 février 1983, à partir d'une biopsie ganglionnaire prélevée sur un patient atteint de lymphadénopathie, pathologie identifiée comme une maladie opportuniste du stade pré-SIDA. Une activité de transcriptase inverse est découverte, confirmant la présence d'un rétrovirus. Le virus est décrit pour la première fois en mai 1983 dans la revue *Science* sous le nom de LAV (Lymphadenopathy Associated Virus)¹¹.

L'année 1985 voit la découverte d'un deuxième virus chez un patient originaire d'Afrique de l'Ouest, le LAV-2. Cette même année, un test de dépistage du LAV-1 est commercialisé et à la fin de l'année 1985, 20 303 cas de VIH/SIDA ont été signalés à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans le monde. En 1986, la communauté scientifique décide de renommer le virus LAV en HIV (Human Immunodeficiency Virus).

b. Un premier espoir thérapeutique

En 1985, des chercheurs américains montrèrent une efficacité de la zidovudine (plus connue sous le nom d'AZT), molécule initialement conçue pour traiter le cancer et synthétisée pour la première fois en 1964, sur l'activité de la transcriptase inverse du VIH in vitro¹². Un essai clinique mené sur 24 semaines à raison de 1500 mg par jour suivit et montra que l'AZT pouvait prolonger l'espérance de vie des patients atteints du SIDA¹. La commercialisation de l'AZT en France en 1987 (sous le nom de Retrovir®), constitua un premier espoir pour les personnes infectées par le VIH, qui n'avaient jusque-là aucune possibilité de traitement et dont l'évolution de la maladie conduisait inévitablement au décès.

La monothérapie n'avait un intérêt thérapeutique qu'à court terme car la mutation rapide du VIH entraîna vite un problème de résistance aux médicaments¹³. L'AZT fut le seul et unique traitement jusqu'en 1991, date à laquelle fut brevetée la didanosine (Videx®), développée pour les patients concernés par ce problème de résistance à l'AZT. Deux études sur le rôle de l'AZT ont été publiées en Europe en 1994. La première démontre son efficacité dans la réduction de la transmission maternofoetale¹⁴. La seconde montre que ce traitement est inefficace chez les patients séropositifs traités à un stade précoce de la maladie¹⁵.

c. Développement des traitements antirétroviraux

Des médicaments antirétroviraux sont progressivement développés : la zalcitabine (Hivid®) en 1992, la stavudine (Zerit®) en 1994 et la lamivudine (Epivir®) en 1995. Tous appartiennent à la même classe thérapeutique que l'AZT : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Le problème est que le VIH peut développer une résistance croisée à différents médicaments du même groupe. Des patients traités en monothérapie par l'AZT présenteront rapidement une résistance aux autres INTI. Une première combinaison de médicaments, associant à la fois la zidovudine (AZT) et la lamivudine (3TC) en une prise médicamenteuse, apparaît en 1997 (sous le nom de Combivir®).

Une nouvelle classe médicamenteuse voit le jour en 1996 avec la névirapine (Viramune®) : les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Cette nouvelle classe thérapeutique permet de retrouver une efficacité sur les virus devenus résistants aux INTI. De plus, elle permet le développement de bithérapies plus efficaces avec des molécules provenant de deux groupes différents. Suivent d'autres molécules comme l'efavirenz (Sustiva®) en 1998.

Elle est rapidement suivie par une troisième classe de médicaments : les inhibiteurs de la protéase (IP) avec en chef de file en 1995 le saquinavir (Invirase®), qui fit l'objet d'une publication dans *The Lancet* évoquant l'efficacité des anti-protéases¹⁶, puis le ritonavir (Norvir®) et l'indinavir (Crivixan®) en 1996, le nelfinavir (Viracept®) en 1997 et l'amprenavir (Agenerase®) en 1999. Avec cette troisième classe de médicaments s'opère un tournant décisif : l'apparition des trithérapies associant les IP à d'autres molécules antirétrovirales et améliorant considérablement le pronostic de l'infection par le VIH^{2,3}.

Dans les années suivantes, des recommandations voient le jour en Europe et en Amérique du Nord et la mortalité chute en France à partir de 1997 devant l'efficacité de ces nouvelles associations thérapeutiques. Ces traitements sont néanmoins complexes et présentent des effets indésirables fréquents entraînant des difficultés d'observance. Les IP plus récents, systématiquement « boostés » par le ritonavir (lopinavir, atazanavir, darunavir) ont apporté un gain en puissance antirétrovirale.

d. Traitements antirétroviraux de nos jours

Les années 2010 voient l'apparition de traitements tels que l'Atripla®, l'Eviplera®, le Stribild® et le Triumeq®, offrant un confort accru en combinant trois antirétroviraux en un seul comprimé et simplifiant considérablement la prise du traitement. En France, il est recommandé depuis 2013 de démarrer un traitement antirétroviral quel que soit le stade de l'infection au moment du diagnostic, afin de diminuer la morbidité liée à l'infection par le VIH et de réduire le risque de transmission¹⁷.

Les traitements antirétroviraux disponibles en France se répartissent en 6 classes thérapeutiques avec des cibles et des modes d'actions différents (annexe 1) : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs de la protéase (IP), les inhibiteurs de l'intégrase (II), les inhibiteurs du récepteur CCR-5 (inhibiteurs d'entrée) et les inhibiteurs de fusion (IF), auxquelles s'ajoutent des associations à doses fixes de plusieurs molécules.

L'année 2017 est marquée par l'arrivée d'un nouveau traitement, le TAF (Ténofovir Alafénamide) qui correspond à une nouvelle version du ténofovir sélectionnant mieux les cellules cibles, permettant ainsi une utilisation à moindre dose avec une diminution des effets indésirables. Il vient d'être commercialisé au sein de Genvoya® (qui associe Ténofovir Alafénamide, Emtricitabine, Cobicistat et Elvitégravir).

3. Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux

a. Mécanisme de résistance aux antirétroviraux

i. Sélection de souches résistantes sous traitement

La plupart des personnes séropositives sont infectées par une souche dite sauvage qui est sensible aux traitements antirétroviraux. On estime qu'en l'absence de traitement, la production moyenne de nouveaux virus se situe entre 1 et 10 milliards chaque jour. Lors de la réplication virale, des mutations se produisent par manque de fidélité de la transcriptase inverse. Certaines de ces mutations peuvent modifier la sensibilité du virus aux traitements antirétroviraux et le rendre résistant à certains médicaments¹⁸ : elles sont sélectionnées sous la pression sélective d'un traitement incomplètement efficace. La résistance est définie comme la capacité d'un virus à se multiplier en présence d'un traitement antirétroviral. Les premiers cas de résistance sont apparus en 1989 chez des patients traités par monothérapie d'AZT, seule stratégie alors disponible¹³.

La résistance est liée à la sélection de virus comportant des mutations dans les gènes cibles des antirétroviraux. Ces mutations sont la conséquence d'une réplication virale résiduelle en présence du traitement antirétroviral, pouvant être liée à une concentration suboptimale du traitement (secondaire à des difficultés d'observance, à des interactions médicamenteuses, à une malabsorption...) ou à un manque de puissance du traitement. Leur survenue dépend de la barrière génétique du virus vis-à-vis de la résistance aux traitements antirétroviraux correspondant au nombre de mutations rendant le virus résistant et à la vitesse de sélection de ces mutations¹⁹.

Quand une mutation crée une souche de virus résistante, l'organisme de la personne infectée par le VIH présente 2 types de virus : un virus sauvage alors inhibé par un traitement antirétroviral adapté et un virus mutant résistant qui se développe et se multiplie même en présence du traitement antirétroviral. On parle alors de phénomène de sélection (figure 7). Ces mutations imposent un changement de traitement antirétroviral, devant une situation d'échec thérapeutique, par ajustement à la lecture des tests génotypiques. La prévention de la sélection de virus résistants passe par le maintien d'une charge virale indétectable sous traitement.

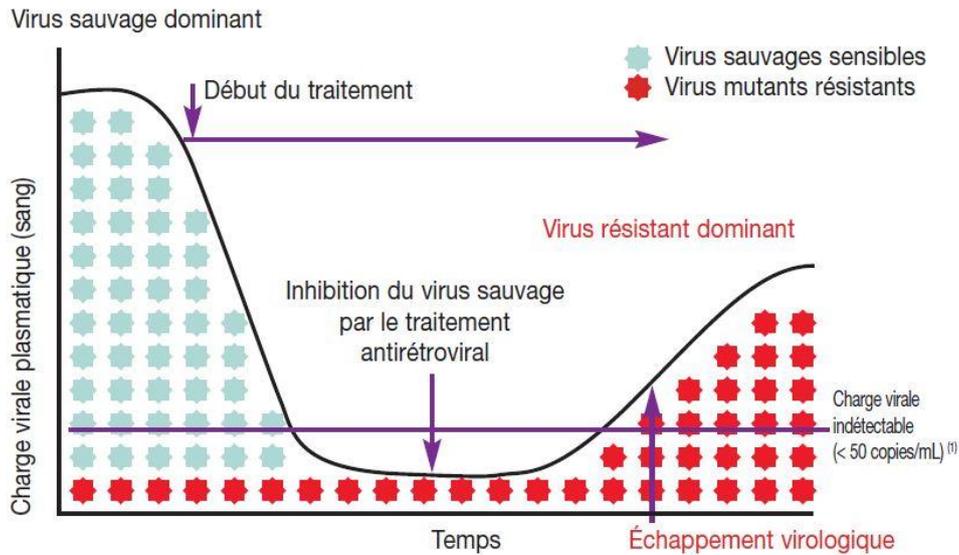
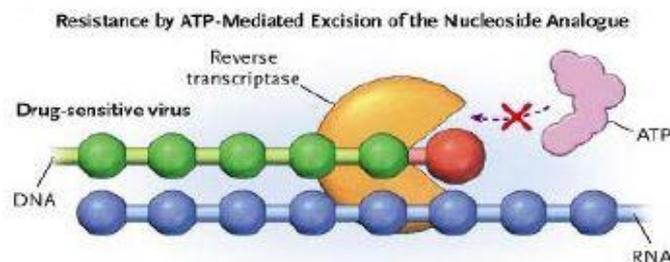


Figure 7 : Pression de sélection sous traitement antirétroviral

ii. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Il s'agit de prodrogues : ils deviennent actifs après avoir été phosphorylés dans la cellule. Ils entrent alors en compétition avec les nucléosides naturels pour la liaison avec la transcriptase inverse qui les incorpore dans l'ADN viral. Ils bloquent ainsi l'élongation du brin d'ADN viral. Deux mécanismes différents sont impliqués dans la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse²⁰.

L'excision de l'analogue nucléosidique déjà incorporé est conférée par des mutations appelées TAMS (Thymidine Analog Mutations) qui sont sélectionnées par les analogues de la thymidine : la zidovudine (AZT) et la stavudine (D4T). Il s'agit des mutations suivantes : M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F et K219Q/E. Elles favorisent l'accès de l'ATP au site de polymérisation qui réagit avec l'analogue nucléosidique en le détachant de la chaîne d'ADN viral en formation (figure 8). En fonction du nombre de mutations, elles peuvent être responsables d'une résistance croisée à l'ensemble des INTI (sauf à 3TC/FTC).



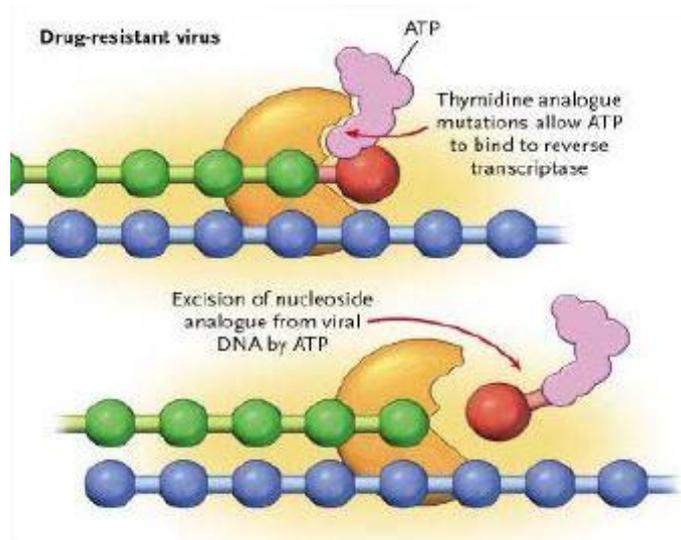


Figure 8 : Excision de l'analogue nucléosidique en présence de TAMS

D'autres mutations sont quant à elles responsables d'une diminution de l'incorporation de l'analogue nucléosidique (figure 9). Il s'agit de la mutation M184V, sélectionnée par la lamivudine (3TC) et l'emtricitabine (FTC), qui confère une résistance à ces deux molécules ; des mutations K65R/N/E et L74V, sélectionnées par le ténofovir (TDF), l'abacavir (ABC) et la didanosine (DDI), qui engendrent une résistance à ces trois molécules ; et de la mutation Q151M, responsable d'un haut niveau de résistance aux INTI (sauf à 3TC/FTC et TDF).

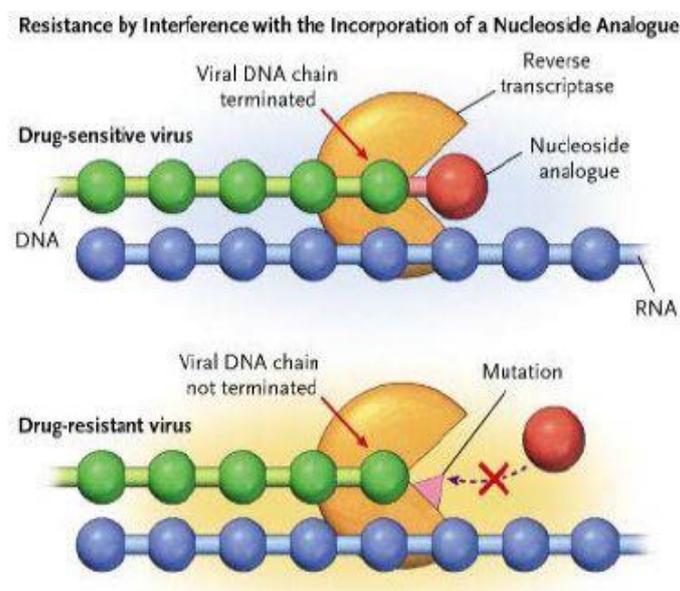


Figure 9 : Diminution de l'incorporation de l'analogue nucléosidique en présence des mutations M184V/I, K65R/N/E, L74V et Q151M

Dans cette classe thérapeutique, la barrière génétique du VIH est variable selon les molécules et en particulier basse pour la lamivudine et l'emtricitabine.

iii. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Ils agissent sans transformation cellulaire en se fixant au niveau d'une poche étroite proche du site actif de la transcriptase inverse et bloquent alors l'enzyme (figure 10). Une seule mutation à ce niveau induit un changement conformationnel très important et peut entraîner une résistance de haut niveau à l'INNTI avec une résistance croisée entre plusieurs molécules de cette classe : K103N pour l'efavirenz (EFV) et la névirapine (NVP), Y181C et E138K pour l'efavirenz, la névirapine, la rilpivirine (RPV) et l'etravirine (ETR), soit l'ensemble des INNTI. Ce sont donc des molécules à barrière génétique basse puisqu'une seule mutation confère généralement une résistance élevée.

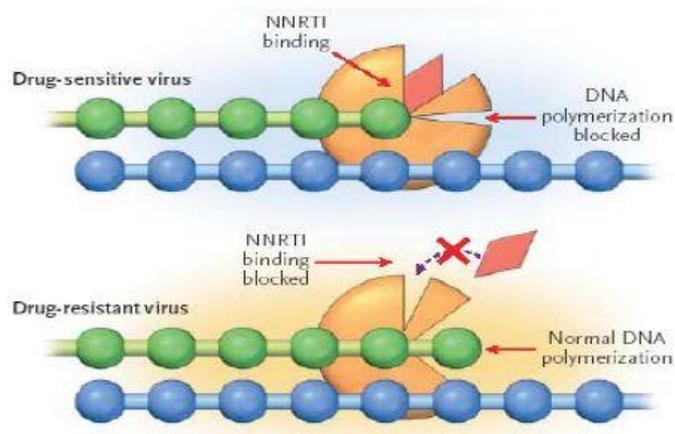


Figure 10 : Mécanisme de résistance aux INNTI

L'etravirine est un inhibiteur non nucléosidique de deuxième génération actif sur des virus ayant sélectionné des mutations de résistance à l'efavirenz et à la névirapine jusqu'à un certain nombre de mutations²¹. Il est donc recommandé de ne pas laisser persister de répllication résiduelle (charge virale quantifiable au-dessus du seuil de détection, et de façon certaine au-dessus de 200 copies/ml²²) sous efavirenz ou névirapine, car cela entraîne rapidement cette accumulation de mutations et réduit les chances d'efficacité ultérieure de l'etravirine. Par contre, l'etravirine ne pourra pas être utilisée après un échec à la rilpivirine du fait des mutations de résistance croisée sélectionnées par celle-ci²¹.

iv. Inhibiteurs de la protéase (IP)

Ils se fixent sur le site actif de la protéase et bloquent la phase tardive de la maturation virale. La résistance est liée d'une part à des mutations localisées au niveau du site actif de la protéase et d'autre part à distance de celui-ci. La résistance aux inhibiteurs de la protéase est un phénomène graduel avec accumulation progressive de mutations. On distingue des mutations primaires, souvent situées au niveau du site actif de l'enzyme, sélectionnées les premières lors d'un échappement virologique au traitement, et des mutations secondaires. Les échappements aux inhibiteurs de protéase associés au ritonavir (« boost » pharmacologique), chez les patients naïfs de tout traitement, s'accompagnent de très peu de mutations en raison d'une barrière génétique élevée lors d'induction de traitement combinant des INTI et des IP¹⁷.

b. Tests de résistance aux antirétroviraux

La résistance aux antirétroviraux peut être évaluée cliniquement et biologiquement (évolution de la charge virale plasmatique et du taux de CD4 sous traitement) mais surtout par deux types de tests de résistance : les tests phénotypiques et les tests génotypiques. Ces tests permettent d'analyser la résistance du VIH aux traitements antirétroviraux et sont utiles pour aider à choisir le meilleur traitement possible (efficace et adapté à chaque patient), expliquer les échecs thérapeutiques et évaluer la prévalence des mutations de résistance dans la population (notamment chez les patients naïfs de tout traitement).

Les tests phénotypiques mesurent *in vitro* la capacité du virus à se multiplier en présence de différentes concentrations d'un médicament antirétroviral spécifique (en mesurant les concentrations nécessaires pour inhiber 50% ou 90% de la réplication virale). Ils utilisent des virus recombinants incluant des enzymes du virus du patient et nécessitent des structures automatisées (peu de laboratoires réalisent ces tests) avec un coût important. Ils ne présentent pas d'avantage sur les tests génotypiques en pratique clinique mais présentent un intérêt pour l'étude de nouveaux traitements et dans le cadre de protocoles.

Les tests génotypiques permettent d'analyser les mutations présentes dans les gènes codant pour les cibles des traitements antirétroviraux par séquençage des gènes après PCR. Des logiciels analysent ensuite chaque position connue comme associée à des mutations de résistance par rapport à une séquence de référence. Ils nécessitent un algorithme d'interprétation permettant d'associer le profil de mutations à un profil de résistance. Le résultat de ces tests génotypiques est obtenu rapidement avec un coût relativement modéré.

Cependant, le séquençage ne permet d'analyser que la population virale majoritaire (représentant au moins 20% de la population virale totale circulant dans le plasma). La sélection de virus résistants se fait sous la pression du traitement comme vu précédemment et les virus mutés sont alors majoritaires. A l'arrêt du traitement, la pression de sélection est levée et le virus sauvage émerge alors, entraînant la présence d'une double population virale (mutée et sauvage). En l'absence de ce traitement et donc en l'absence complète de sélection, le virus sauvage est redevenu majoritaire et le virus muté persiste en quantité minoritaire. Les techniques de détection des populations virales minoritaires relèvent encore pour l'instant du domaine de la recherche, et à ce jour aucune recommandation sur l'intérêt de la détection des populations résistantes minoritaires n'a été formulée.

Les tests génotypiques de résistance sont indiqués lors de la découverte de l'infection ou avant initiation du traitement, en cas d'échec thérapeutique (charge virale plasmatique détectable sur 2 mesures consécutives sous traitement antirétroviral), en cas de démarrage d'une prophylaxie post-exposition (chez le sujet source sans attendre les résultats pour débiter le traitement du sujet exposé), en cas de grossesse et en cas d'encéphalite avec détection d'ARN du VIH dans le LCR. En cas d'échec virologique, il a été montré une accumulation de résistance quand le patient conserve le même traitement malgré l'échec, et ce à des niveaux de charge virale plasmatique relativement bas (50-100 copies/ml) d'où l'intérêt de modifier rapidement le traitement²³.

c. Algorithmes de résistance de septembre 2015

La 25^{ème} version des algorithmes d'interprétation du génotype viral du VIH-1 du groupe AC11 de l'ANRS, parue en septembre 2015, a apporté des modifications qualitatives dans l'interprétation de la résistance du VIH-1 aux traitements antirétroviraux par rapport aux précédentes versions (annexe 2).

En ce qui concerne les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), la mutation T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V qui était associée à une résistance possible à la zidovudine (AZT) et à la stavudine (D4T), est désormais associée à une résistance à ces deux molécules. Elle l'était auparavant lorsqu'elle était associée à au moins 2 autres mutations parmi les suivantes : M41L, D67N, K70R, L210W et K219Q/E, alors que dorénavant sa seule présence confère une résistance à ces deux molécules. Elle fait aussi partie dorénavant des mutations conférant une résistance à l'abacavir (ABC) et au ténofovir (TDF) lorsqu'elles sont plusieurs à être retrouvées (au moins 3 pour l'abacavir et au moins 4 pour le ténofovir). La

mutation K65R était associée à une résistance à l'abacavir et au ténofovir, ainsi qu'à une résistance possible à la lamivudine/l'emtricitabine (3TC/FTC) et à la didanosine (DDI). Dans cette nouvelle version de 2015, elle est associée à une résistance (et non plus une résistance possible) à toutes ces molécules. La mutation M184V/I, associée à une résistance à la lamivudine/l'emtricitabine (3TC/FTC), est désormais également associée à une résistance possible à l'abacavir (ABC). Il faut également noter qu'à la différence des versions précédentes où une association d'au moins 4 mutations parmi les suivantes : M41L, D67N, M184V/I, L210W et T215Y/F était associée à une résistance à l'abacavir (ABC), désormais 3 mutations parmi celles-ci suffisent (2 mutations contre 3 mutations précédemment pour la résistance possible). Pour le ténofovir (TDF), une association d'au moins 6 mutations parmi les suivantes : M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V/I, L210W et T215Y/F était associée à une résistance à cette molécule alors que dorénavant 4 mutations parmi celles-ci suffisent.

Pour les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les nouveautés concernent l'etravirine (ETR) et la rilpivirine (RPV). Aucune différence n'est apportée dans l'interprétation du génotype viral en ce qui concerne l'efavirenz (EFV) et la nevirapine (NVP). La mutation V179D est désormais associée à une résistance possible à la rilpivirine (RPV) mais également à une résistance à cette molécule lorsqu'elle est retrouvée associée aux mutations L100I et K103R. La mutation Y181C était associée à une résistance à l'etravirine (ETR) lorsqu'elle était retrouvée avec la mutation H221Y. Dans cette nouvelle version, ces deux mutations sont associées séparément à une résistance à cette molécule. Ainsi la mutation Y181C est désormais associée à une résistance à l'ensemble des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Il est à noter également que désormais la présence d'au moins 3 mutations parmi les suivantes : V90I, A98G, L100I, K101E/H/I/P/R, V106I, V179D/F/I/L/M/T, G190A/S et M230L est associée à une résistance à l'etravirine (ETR) contre 4 mutations précédemment (2 mutations contre 3 mutations parmi celles-ci précédemment pour la résistance possible).

Pour les inhibiteurs de la protéase (IP), les nouveautés touchent le saquinavir (SQV), le lopinavir (LPV) et l'atazanavir (ATV) avec une diminution du nombre de mutations nécessaires pour conférer une résistance ou une résistance possible à ces molécules et l'apparition parmi elles de la mutation A71V/T pour l'atazanavir (ATV). Dans cette nouvelle version des algorithmes d'interprétation de la résistance virale, il faut également noter la distinction entre les posologies 800/100 mg en une prise par jour et 600/100 mg en deux prises par jour pour le darunavir (DRV)/ritonavir (RTV).

d. Epidémiologie de la résistance aux antirétroviraux

i. Au cours de la primo-infection

La surveillance de la transmission de virus résistants a été instaurée annuellement depuis 1996 en France, sous l'égide de l'ANRS (Cohorte PRIMO). Sur la période 2007-2012, la prévalence de virus portant au moins une mutation de résistance était de 12,2%. Cette prévalence était stable puisqu'elle était de 10,9% au cours de la période 1996-2006. La prévalence de virus porteurs de mutations de résistance était de 5,6% pour les INTI, 7,1% pour les INNTI et 2,1% pour les IP.

Depuis plusieurs années, la transmission de VIH-1 de sous-types non B augmente de manière significative pour atteindre 33% sur la période 2007-2012 (25,5% en 2005-2006 et 10,3% en 1996-1998)²⁴. La prévalence de la transmission de résistance dépend du sous-type viral (15,3% chez les patients infectés par un virus de sous-type B contre 6,4% pour les patients infectés par un virus de sous-type non B). Elle est aussi plus élevée dans le groupe des homosexuels masculins (12,9%) que dans celui des hétérosexuels masculins (8,5%)

ii. Chez les patients chroniquement infectés non traités

La prévalence globale de virus porteurs de mutations de résistance aux antirétroviraux est évaluée périodiquement depuis 1998 dans le cadre des études Odyssée chez les patients infectés de manière chronique et naïfs de tout traitement antirétroviral. La dernière étude Odyssée de 2011 évaluait la prévalence de mutations de résistance aux antirétroviraux transmises au cours de la dernière décennie chez ces patients²⁵.

En 2010-2011, la prévalence globale de virus portant au moins une mutation de résistance aux antirétroviraux était de 9%. La prévalence de mutations de résistance était de 6,2% pour les INTI, 2,4% pour les INNTI et 1,8% pour les IP. 7,9% des patients avaient un virus résistant à l'ensemble d'une classe thérapeutique, 0,9% des patients à deux classes thérapeutiques et 0,2% des patients à trois classes thérapeutiques. La prévalence de mutations de résistance aux antirétroviraux était plus élevée chez les patients infectés par un virus de sous-type B (11,9%) que chez ceux infectés par un virus de sous-type non B (5,1%). Les caractéristiques sociodémographiques et la durée de séropositivité n'avaient pas d'influence sur cette prévalence, alors qu'il existait une relation entre l'appartenance aux groupes à risque et la prévalence de la résistance transmise. Ainsi les homosexuels masculins porteurs de virus de sous-type B constituaient le groupe le plus fréquemment infecté par un virus résistant.

La prévalence globale de virus porteurs de mutations de résistance est stable depuis 2006-2007²⁶. Il est cependant à noter une diminution significative de la prévalence de la résistance aux IP (1,8% en 2010/2011 contre 5% en 2006/2007). La proportion de patients porteurs de virus de sous-types non B est stable depuis 2006-2007, après avoir augmenté de 2001 à 2006-2007, passant alors de 33,1% à 42%.

iii. Chez les patients sous traitement antirétroviral

La prévalence de la résistance aux antirétroviraux en France a été évaluée en 2009 par l'étude Multivir chez des patients traités (depuis plus de 6 mois) et en échec virologique (charge virale plasmatique > 50 copies/ml confirmée)²⁷. La précédente étude Multivir évaluait la prévalence de la résistance aux antirétroviraux en France en 2004²⁸.

La résistance ou la résistance possible à au moins un antirétroviral était observée chez 59% des isolats (49% pour les INTI, 23% pour les INNTI et 29% pour les IP). Le pourcentage de patients avec un virus résistant à toutes les molécules d'une classe était de 8,8% pour les INTI, 8,6% pour les INNTI et 4,5% pour les IP. La fréquence de la résistance ou de la résistance possible à au moins une classe thérapeutique était de 16,5%. La résistance était complète à une classe thérapeutique dans 12,1% des cas, à deux classes thérapeutiques dans 3,5% des cas et à trois classes thérapeutiques dans 0,9% des cas.

La prévalence de la résistance aux antirétroviraux chez les patients traités en échec virologique avait diminué entre 2004 et 2009 (85% en 2004 contre 67% en 2009 de virus avec une résistance ou une résistance possible à au moins un antirétroviral). De même, la prévalence de la résistance à la plupart des antirétroviraux avait diminué sur cette même période, tout comme la résistance ou la résistance possible à tous les médicaments d'une classe thérapeutique (35% en 2004 contre 24% en 2009).

Au total, 86% des patients de la file active hospitalière française recevaient un traitement antirétroviral en 2009. 15% avaient une charge virale plasmatique > 50 copies/ml. En utilisant l'algorithme de résistance de l'ANRS et en extrapolant à l'ensemble de la base de données française, 8,9% de tous les patients traités pouvaient contribuer à la propagation de la résistance et 0,08% avaient une résistance complète à trois classes thérapeutiques. La prévalence de la résistance ou de la résistance possible à au moins un antirétroviral augmentait significativement avec la charge virale plasmatique.

4. Monitoring de l'infection par le VIH

a. ARN VIH plasmatique

Le VIH est un virus à ARN appartenant à la famille des rétrovirus. La quantification de l'ARN VIH plasmatique (charge virale) reflète l'activité du virus et donne une indication sur le niveau de réplication virale dans l'organisme. Le niveau initial est variable selon les sujets et constitue l'un des déterminants du risque de progression de la maladie²⁹.

La charge virale possède un caractère prédictif de la vitesse d'évolution de l'infection par le VIH et permet le suivi de l'efficacité thérapeutique et la détection des échappements thérapeutiques³⁰. L'objectif du traitement antirétroviral est d'obtenir et de maintenir une charge virale plasmatique indétectable afin de permettre une restauration du nombre de lymphocytes T CD4+ et de diminuer le risque de sélection de virus résistants.

On parle d'échec virologique lorsque la charge virale est détectable (> 50 copies/ml) confirmée sur 2 prélèvements consécutifs et de « blip » lorsque la charge virale est détectable (entre 50 et 1000 copies/ml) sur un seul prélèvement, non confirmée sur le prélèvement de contrôle au cours du mois suivant (elle est redevenue < 50 copies/ml). Le blip peut correspondre à un accident répliatif ponctuel, souvent secondaire à un épisode de moindre observance ou à un épisode infectieux intercurrent et n'entraîne pas de conséquence en termes de risque d'échec virologique ultérieur ou d'évolution des lymphocytes T CD4+¹⁷.

b. Lymphocytes T CD4

Les lymphocytes T CD4+ sont les principales cellules cibles du VIH puisqu'elles représentent plus de 90% des cellules infectées. Le VIH entraîne un déficit immunitaire à la fois quantitatif, avec une diminution du nombre de lymphocytes T CD4+, et qualitatif, avec une atteinte des fonctions des lymphocytes T CD4+ différente d'un sujet à l'autre, d'où une expression variable de la maladie.

L'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression de la maladie en maintenant ou en restaurant un nombre de lymphocytes T CD4+ $> 500/\text{mm}^3$. La mortalité des patients ayant atteint cet objectif depuis plus de 3 ans est comparable à celle de la population générale³¹. Afin d'atteindre cet objectif, le traitement antirétroviral doit rendre et maintenir la charge virale plasmatique indétectable.

La restauration immunitaire sous traitement est fonction du statut immunitaire initial et du nadir des lymphocytes T CD4+ (il s'agit du niveau le plus bas atteint par les CD4 au cours

de l'histoire de la maladie). Dans plusieurs études, seuls des patients démarrant un traitement avec un taux de lymphocytes T CD4+ > 350/mm³ atteignent un niveau de CD4 pouvant être considéré comme normal à 6 ans³² et 7 ans de traitement³³. La remontée des lymphocytes T CD4+ semble ralentir après 3 ans de traitement et atteindre un plateau au-delà^{34,35}.

Le risque d'échec virologique et de résistance secondaire à l'instauration du traitement antirétroviral dépend du nombre de lymphocytes T CD4+ initial : plus le niveau initial est bas, plus le risque d'échec virologique et de résistance est important³⁶. L'augmentation du nombre de lymphocytes T CD4+ sous traitement antirétroviral entraîne une diminution du risque de progression de la maladie mais un niveau initial de lymphocytes T CD4+ bas reste associé à un risque modérément plus élevé de progression de la maladie³⁷.

c. ADN VIH total

L'ADN du VIH persiste dans les cellules infectées malgré le traitement antirétroviral, formant un réservoir viral qui permet au virus de réapparaître quand le traitement est arrêté. Il constitue un marqueur pronostique en histoire naturelle, en étant prédictif de la progression vers le SIDA et le décès, ce indépendamment du taux de lymphocytes T CD4+ et de la charge virale plasmatique³⁸.

Le niveau d'ADN total intracellulaire initial est prédictif de la réponse à long terme au traitement antirétroviral : l'efficacité immunovirologique est meilleure chez les patients avec un niveau d'ADN total bas à l'initiation du traitement antirétroviral. Il diminue durant le traitement mais reste quantifiable à un niveau qui reflète à la fois l'histoire de la maladie (charge virale plasmatique maximale, nadir des CD4) et l'efficacité du traitement (virémie résiduelle, virémie cumulative, restauration immunitaire, activation des cellules immunitaires). Ce niveau est corrélé au niveau initial avant instauration du traitement antirétroviral³⁹.

La quantification de l'ADN VIH peut être utile à la décision dans le contexte d'un allègement thérapeutique. Celui-ci devrait être évité chez les patients avec un niveau d'ADN total du VIH élevé (> 3 log copies/10⁶ PBMC)⁴⁰ car il est prédictif de l'échec virologique en cas de monothérapie d'inhibiteur de protéase⁴¹, associé à la détection de virus dans le liquide séminal de patients ayant une charge virale plasmatique contrôlée⁴² et corrélé au niveau de la virémie résiduelle sous traitement⁴³. Un nadir des CD4 bas (< 200/mm³) est associé à un niveau d'ADN VIH plus important.

L'ADN VIH total est ainsi un marqueur du réservoir viral dans l'organisme, qui peut être défini comme l'ensemble des cellules et des tissus contenant toute forme de persistance du VIH, et qui participe à la physiopathologie de l'infection⁴⁴. Sa quantification est simple, standardisée, sensible et reproductible. Sa valeur prédictive sur l'échec virologique est à évaluer dans les différentes stratégies d'allègement car à ce jour des études sont disponibles pour la monothérapie de darunavir boosté mais peu d'études permettent de conclure en bithérapie. Le seuil d'ADN VIH autorisant les stratégies d'allègement thérapeutique nécessite d'être évalué dans des essais contrôlés et si un niveau d'ADN faible est rassurant lors d'une simplification, un niveau d'ADN élevé n'est pas forcément prédictif d'un échec virologique.

METHODES

1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'analyser l'impact immunovirologique de l'arrêt d'un ou plusieurs médicaments antirétroviraux en raison de mutations de résistance conférant au VIH-1 des patients concernés une résistance à ces médicaments selon l'algorithme de résistance de septembre 2015, alors que ces médicaments étaient considérés comme (peut-être) actifs selon les algorithmes antérieurs.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient de décrire les caractéristiques des patients concernés par ces modifications thérapeutiques (données sociodémographiques, histoire de la maladie et histoire thérapeutique), les circonstances immunovirologiques et les raisons de l'arrêt des différents médicaments antirétroviraux (résistance ou résistance possible) ainsi que ceux qui ont été le plus fréquemment arrêtés chez les patients étudiés et enfin d'évaluer l'économie réalisée suite à cette simplification thérapeutique.

2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, observationnelle, prospective et monocentrique. C'est une expérience pilote s'intéressant à des patients bénéficiant de traitements complexes et atypiques (trithérapie et quadrithérapie en majorité) avec une notion de virus muté, dans un but de simplification thérapeutique (arrêt des traitements concernés par la résistance).

3. Population étudiée

Cette étude a porté sur 38 patients suivis en consultation, dans le cadre d'une infection par le VIH-1, par le Professeur Jean-Paul Viard au sein de l'unité d'immuno-infectiologie du centre de diagnostic et de thérapeutique de l'Hôtel-Dieu de Paris. La file active de patients suivis pour une infection par le VIH au sein de cette unité est de 1598 patients.

Il s'agit de patients pour lesquels le traitement a été adapté en raison de mutations conférant une résistance à certains médicaments, suite à la relecture des tests génotypiques réalisés antérieurement, à la lumière des données de l'algorithme de 2015.

4. Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé entre juillet et décembre 2016 sur le logiciel Nadis® (qui contient les dossiers médicaux de l'ensemble des patients suivis au sein de l'unité d'immuno-infectiologie) à partir d'une grille de recueil avec des items concernant la description des patients et l'analyse du changement de traitement (annexe 3).

Les trois premiers items concernent les caractéristiques sociodémographiques des patients : âge au moment du changement de traitement, sexe du patient et mode de contamination par le VIH.

Quatre items concernent l'histoire de la maladie : date de diagnostic de l'infection par le VIH, nadir des CD4, passage ou non au stade SIDA et quantification de l'ADN du VIH (avec la date de quantification) lorsqu'elle a été réalisée.

Sept items concernent l'histoire thérapeutique : date d'introduction du premier traitement, durée de traitement par AZT en monothérapie, durée de traitement inefficace par 3TC/FTC, durée de traitement inefficace par INNTI, date d'introduction du premier traitement efficace, date d'introduction du traitement précédent et date d'introduction de ce nouveau traitement (simplification thérapeutique).

Quatre items concernent la raison et les circonstances de l'arrêt : nombre de médicaments arrêtés et leurs noms, raison de l'arrêt entre résistance et résistance possible selon l'algorithme de 2015 en précisant la molécule concernée, indétectabilité ou non de la charge virale (avec la date d'indétectabilité le cas échéant) et taux de CD4 avant la modification du traitement.

Sept items concernent la résistance aux INTI : nombre de mutations de résistance aux INTI, nombre de TAMS, présence ou non de la mutation M184V/I, résistance ou non du virus à 3TC/FTC, résistance ou non du virus à ABC, résistance ou non du virus à TDF et résistance ou non à l'ensemble des INTI.

Sept items concernent la résistance aux INNTI : nombre de mutations de résistance aux INNTI, présence ou non de la mutation Y181C, résistance ou non du virus à EFV, résistance ou non du virus à NVP, résistance ou non du virus à ETR, résistance ou non du virus à RPV et résistance ou non du virus à l'ensemble des INNTI.

Trois items concernent la résistance aux IP : la résistance ou non du virus au DRV pour chacune de ses deux posologies et résistance ou non du virus à l'ensemble des IP.

Deux items concernent le schéma thérapeutique : traitement dont bénéficiait le patient avant le changement et après le changement.

Enfin les trois derniers items concernent la situation immunovirologique après la modification thérapeutique : indétectabilité ou non de la charge virale, taux de CD4 et date à laquelle ont été obtenus ces résultats.

5. Présentation des résultats

Les résultats ont été recueillis de manière individuelle selon les items présentés ci-dessus puis ont ensuite été transposés dans un tableau Excel® afin d'analyser les données de manière individuelle et collective : identification du nombre de patients concernés par les différents items, calcul des pourcentages et des médianes (avec l'écart interquartile) ainsi que du recul entre les différentes dates.

Les tableaux présentés dans la partie résultats ont été élaborés à partir de ce tableur. Les molécules arrêtées ont été regroupées par classe thérapeutique et un classement des traitements les plus interrompus ainsi que des molécules les plus concernées a été établi. Pour ces différents traitements, le prix utilisé pour calculer l'économie réalisée en le rapportant au nombre de fois où chaque traitement a été arrêté est celui retrouvé dans le Vidal® 2016.

Les données concernant la file active locale ont été obtenues par les techniciennes d'études cliniques de l'unité d'immuno-infectiologie à partir de la base de données du logiciel Nadis® qui comprend l'ensemble des dossiers médicaux des patients suivis au sein de cette unité dans le cadre d'une infection par le VIH.

RESULTATS

1. Description des patients

a. Caractéristiques sociodémographiques

La population étudiée comprenait 38 patients : 14 femmes (37%) et 24 hommes (63%) soit un sex ratio hommes/femmes à 1,7. L'âge médian était de 45 ans et 6 mois (EIQ : 30-55) au moment du changement de traitement (tableau 1). Le plus jeune patient était âgé de 19 ans alors que le plus âgé avait 68 ans.

Les modes de transmission les plus fréquents étaient la transmission maternofoetale pour 13 patients (34%), la transmission par rapports hétérosexuels pour 9 patients (24%) et la transmission par rapports homosexuels pour 8 patients (21%), suivis par la transmission par transfusion sanguine pour 6 patients (16%), loin devant la transmission par utilisation de drogues injectables qui ne concernait qu'un seul patient (2,5%). Le mode de transmission n'était pas connu pour un des patients (2,5%).

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques

	N (%) ou médiane [écart interquartile]
Nombre de patients	38
Age médian au changement	45,5 ans [30-55]
Sexe	
- Femmes	14 (37%)
- Hommes	24 (63%)
Mode de transmission	
- Maternofoetale	13 (34%)
- Hétérosexuelle	9 (24%)
- Homosexuelle	8 (21%)
- Transfusion	6 (16%)
- Toxicomanie	1 (2,5%)
- Inconnu	1 (2,5%)

b. Histoire de la maladie

La date médiane de diagnostic de l'infection par le VIH-1 chez ces patients se situait en juillet 1990 (EIQ : décembre 1986-juin 1993). Le diagnostic le plus ancien remontait à janvier 1983, alors que le plus récent datait de janvier 2003 (tableau 2).

Le nadir médian des CD4 était de 73/mm³ (EIQ 22-279,25) avec des extrêmes à 1/mm³ et à 690/mm³. Le taux de CD4 était descendu en dessous de 200/mm³ chez 25 patients (66%) alors que 5 patients avaient toujours maintenu un taux de CD4 > 500/mm³ (13%). Au cours de leur histoire de la maladie, 12 patients (32%) sont passés par le stade SIDA. Le niveau médian d'ADN VIH intracellulaire était de 588 copies/10⁶ PBMC (EIQ : 339-948,5) soit 2,77 log copies/10⁶ PBMC (EIQ : 2,53-2,97) avec des extrêmes à 45 copies/10⁶ PBMC (1,65 log) et 5568 copies/10⁶ PBMC (3,74 log). Le niveau d'ADN a été quantifié chez 32 patients (84%) à une date médiane se situant en mars 2015 (EIQ : octobre 2013-novembre 2015).

Tableau 2 : Histoire de la maladie

	N (%) ou médiane [écart interquartile]
Date médiane du diagnostic	07/1990 [12/1986-06/1993]
Nadir médian des CD4	73/mm ³ [22-279,25]
Nadir des CD4	
- < 200/mm ³	25 (66%)
- 200-500/mm ³	8 (21%)
- > 500/mm ³	5 (13%)
Passage au stade SIDA	12 (32%)
Quantification de l'ADN	
- Nombre de patients	32 (84%)
- Date médiane de quantification	03/2015 [10/2013-11/2015]
- Niveau médian d'ADN	588 copies/10 ⁶ PBMC [339-948,5]

c. Histoire thérapeutique

La date médiane d'introduction du premier traitement chez ces patients se situait en novembre 1995 (EIQ février 1993-octobre 1996), soit un peu plus de 5 ans après le diagnostic et un peu plus de 20 ans avant cette modification thérapeutique. 25 patients (66%) ont été traités avant juillet 1996 (tableau 3).

Au cours de leur histoire thérapeutique, 20 patients (53%) ont reçu une monothérapie d’AZT pendant une durée médiane de 17 mois (EIQ : 9,5-51), tous les patients ont reçu un traitement inefficace par 3TC/FTC pendant une durée médiane de 66 mois (EIQ : 38,25-81,75) et 34 patients (89%) ont reçu un traitement inefficace par INNTI pendant une durée médiane de 32,5 mois (EIQ : 18,25-54).

La date médiane du changement de traitement (introduction du nouveau traitement) se situait en janvier 2016 (EIQ : novembre 2015-mars 2016). La date médiane d’introduction du premier traitement efficace se situait en novembre 2006 (EIQ : février 2003-septembre 2008), soit 16 ans après le diagnostic de l’infection par le VIH, 11 ans après l’introduction du premier traitement et presque 10 ans avant cette modification thérapeutique. La date médiane d’introduction du traitement précédent était située en décembre 2010 (EIQ : janvier 2009-juillet 2014), soit un peu plus de 5 ans avant le nouveau traitement.

Tableau 3 : Histoire thérapeutique

	N (%) ou médiane [écart interquartile]
Date médiane d’introduction du 1^{er} traitement	11/1995 [02/1993-10/1996]
Nombre de patients traités avant juillet 1996	25 (66%)
Traitement par AZT en monothérapie :	
- Patients concernés	20 (53%)
- Durée médiane du traitement	17 mois [9,5-51]
Traitement inefficace par 3TC/FTC :	
- Patients concernés	38 (100%)
- Durée médiane du traitement	66 mois [38,25-81,75]
Traitement inefficace par INNTI :	
- Patients concernés	34 (89%)
- Durée médiane du traitement	32,5 mois [18,25-54]
Date médiane d’introduction du 1^{er} traitement efficace	11/2006 [02/2003-09/2008]
Date médiane d’introduction du traitement précédent	12/2010 [01/2009-07/2014]
Date médiane d’introduction du nouveau traitement	01/2016 [11/2015-03/2016]

2. Comparaison avec les patients de la file active locale

a. Présentation de la file active locale

La file active de patients suivis dans le cadre d'une infection par le VIH au sein de l'unité d'immuno-infectiologie de l'Hôtel-Dieu était composée de 1598 patients, au 31 octobre 2016, avec la répartition suivante : 476 femmes (30%) et 1122 hommes (70%) soit un sex ratio hommes/femmes à 2,35. L'âge médian des patients suivis était de 49 ans (tableau 4).

Les modes de transmission les plus fréquents étaient la transmission par rapports homosexuels pour 617 patients (38,6%) et hétérosexuels pour 605 patients (37,9%). Les autres modes de contamination étaient bien moins fréquents (23,5%) : transmission materno-fœtale pour 95 patients (5,9%), transmission par utilisation de drogues injectables pour 69 patients (4,3%), transmission par rapports bisexuels pour 61 patients (3,8%), transmission par transfusion sanguine pour 29 patients (1,8%), transmission dans le cadre d'une hémophilie pour 21 patients (1,3%), transmission par AES pour 4 patients (0,3%). Le mode de transmission n'était pas connu pour 79 patients (4,9%) ou était autre que ceux-ci pour 18 patients (1,1%).

Tableau 4 : Caractéristiques sociodémographiques des patients de la file active locale

	N (%) ou médiane
Nombre de patients	1598
Age médian	49 ans
Sexe	
- Femmes	476 (30%)
- Hommes	1122 (70%)
Mode de transmission	
- Homosexuelle	617 (38,6%)
- Hétérosexuelle	605 (37,9%)
- Materno-fœtale	95 (5,9%)
- Inconnu	79 (4,9%)
- Toxicomanie	69 (4,3%)
- Bisexuelle	61 (3,8%)
- Transfusion	29 (1,8%)
- Hémophilie	21 (1,3%)
- Autre	18 (1,1%)
- AES	4 (0,3%)

L'année médiane de diagnostic de l'infection par le VIH chez les patients de la file active locale était 2001. Le nadir médian des CD4 était de 252/mm³. Au cours de leur histoire de la maladie, 315 patients (20%) sont passés par le stade SIDA. Le niveau médian d'ADN était de 532 copies/10⁶ PBMC, soit 2,72 log copies/10⁶ PBMC (tableau 5).

Tableau 5 : Histoire de la maladie des patients de la file active locale

	N (%) ou médiane
Date médiane du diagnostic	2001
Nadir médian des CD4	252/mm ³
Passage au stade SIDA	315 (20%)
Niveau médian d'ADN	532 copies/10 ⁶ PBMC

L'année médiane d'introduction du traitement actuel chez les patients de la file active locale était 2014. L'année médiane d'introduction du premier traitement chez ces patients était 2004 et 266 patients (17%) avaient été traités avant juillet 1996 (tableau 6).

Au cours de leur histoire thérapeutique, 160 patients (10%) ont reçu une monothérapie d'AZT pendant une durée médiane de 14 mois, 243 patients (15%) ont reçu un traitement inefficace par 3TC/FTC et 262 patients (16%) ont reçu un traitement inefficace par INNTI.

Tableau 6 : Histoire thérapeutique des patients de la file active locale

	N (%) ou médiane
Date médiane d'introduction du 1^{er} traitement	2004
Nombre de patients traités avant juillet 1996	266 (17%)
Traitement par AZT en monothérapie	
- Patients concernés	160 (10%)
- Durée médiane du traitement	14 mois
Traitement inefficace par 3TC/FTC	243 (15%)
Traitement inefficace par INNTI	262 (16%)
Date médiane d'introduction du nouveau traitement	2014

b. Comparaison des patients de l'étude avec ceux de la file active locale

La population étudiée représentait 2% de la file active locale de l'Hôtel-Dieu. L'âge médian était voisin de celui des patients de la file active locale mais la population étudiée était légèrement plus féminine que celle de la file active locale (37% de femmes dans la population étudiée contre 30% dans la file active locale).

La transmission maternofoetale était le mode de transmission le plus fréquent dans la population étudiée puisqu'elle concernait 32% des patients alors qu'elle ne concernait que 5,9% des patients de la file active locale. La transmission par transfusion sanguine était également bien plus représentée dans la population étudiée avec 16% des patients contre 1,8% des patients de la file active locale. Les deux modes de transmission les plus fréquents au sein de la file active locale à savoir la transmission par rapports homosexuels avec 38,6% des patients et la transmission par rapports hétérosexuels avec 37,9% faisaient également partie des modes de transmission les plus fréquents au sein de la population étudiée avec respectivement 22% et 24%. Certains modes de transmission présents chez les patients de la file active locale n'étaient pas représentés au sein de la population étudiée.

Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques sociodémographiques

	Population étudiée	File active locale
Nombre de patients	38	1598
Age médian	45,5 ans	49 ans
Sexe		
- Femmes	14 (37%)	476 (30%)
- Hommes	24 (63%)	1122 (70%)
Mode de transmission		
- Homosexuelle	8 (22%)	617 (38,6%)
- Hétérosexuelle	9 (24%)	605 (37,9%)
- Maternofoetale	12 (32%)	95 (5,9%)
- Inconnu	1 (3%)	79 (4,9%)
- Toxicomanie	1 (3%)	69 (4,3%)
- Bisexuelle	0	61 (3,8%)
- Transfusion	6 (16%)	29 (1,8%)
- Hémophilie	0	21 (1,3%)
- Autre	0	18 (1,1%)
- AES	0	4 (0,3%)

Le diagnostic de l'infection par le VIH était plus ancien chez les patients de la population étudiée, avec une date médiane de diagnostic en 1990 contre une date médiane de diagnostic en 2001 pour les patients de la file active locale, soit 11 ans de différence.

Le nadir des CD4 était plus bas chez les patients de la population étudiée avec un nadir médian égal à 73/mm³ contre 252/mm³ pour les patients de la file active locale. Au cours de leur histoire de la maladie, une proportion plus importante de patients de la population étudiée est passée par le stade SIDA (32%, contre 20% des patients de la file active locale).

Le niveau d'ADN de la population étudiée n'était pas significativement différent de celui de la file active locale puisqu'il était de 588 copies/10⁶ PBMC (soit 2,769 log) contre 532 copies/10⁶ PBMC (soit 2,725 log).

Tableau 8 : Comparaison de l'histoire de la maladie

	Population étudiée	File active locale
Date médiane du diagnostic	1990	2001
Nadir médian des CD4	73/mm ³	252/mm ³
Passage au stade SIDA	12 (32%)	315 (20%)
Niveau médian d'ADN	588 copies/10 ⁶ PBMC	532 copies/10 ⁶ PBMC

L'introduction du premier traitement était plus ancienne chez les patients de la population étudiée avec une date médiane d'introduction en 1995, contre 2004 pour les patients de la file active locale, soit 9 ans de différence. La proportion de patients traités avant juillet 1996 était bien plus importante dans la population étudiée, où elle était de 66% des patients, contre 17% des patients de la file active locale.

La proportion de patients traités par AZT en monothérapie était plus élevée au sein de la population étudiée avec 53% des patients concernés contre 10% des patients au sein de la file active locale (la durée médiane de traitement n'était pas significativement différente avec respectivement 17 mois de traitement contre 14 mois de traitement). Il en allait de même pour le traitement inefficace par 3TC/FTC et le traitement inefficace par INNTI puisque respectivement 100% et 89% des patients de la population étudiée étaient concernés contre respectivement 15% et 16% des patients de la file active locale.

Le traitement actuel était plus récent chez les patients de la population étudiée avec une date médiane d'introduction en 2016 contre 2014 pour la file active locale.

Tableau 9 : Comparaison de l'histoire thérapeutique

	Population étudiée	File active locale
Date médiane d'introduction du 1^{er} traitement	1995	2004
Nombre de patients traités avant juillet 1996	25 (66%)	266 (17%)
Traitement par AZT en monothérapie		
- Patients concernés	20 (53%)	160 (10%)
- Durée médiane du traitement	17 mois	14 mois
Traitement inefficace par 3TC/FTC	38 (100%)	243 (15%)
Traitement inefficace par INNTI	34 (89%)	262 (16%)
Date médiane d'introduction du traitement	2016	2014

3. Analyse du changement de traitement

a. Circonstances et raison de l'arrêt du traitement

Suite à la relecture des génotypes cumulés des patients, 46 médicaments ont été arrêtés le plus souvent en raison de mutations conférant une résistance au traitement pour 43 d'entre eux (93,5%) et plus rarement en raison de mutations conférant une résistance possible au traitement pour les 3 autres (6,5%), selon l'algorithme de résistance de 2015 (tableau 10).

Au moment de l'arrêt du traitement, la très grande majorité des patients avaient une charge virale indétectable. C'était le cas pour 36 d'entre eux (95%). Seuls 2 patients (5%) avaient une charge virale détectable au moment du changement de traitement en raison de difficultés d'observance : leurs charges virales étaient mesurées à 5 200 copies/ml pour l'un et 11 394 copies/ml pour l'autre.

La date médiane d'indétectabilité de la charge virale chez les patients concernés se situait en décembre 2008 (EIQ : 10/2007-05/2011), soit une durée médiane d'indétectabilité avant l'adaptation du traitement de 83,5 mois (EIQ : 41,75-100,5). Le taux médian de CD4 avant le changement du traitement était de 618/mm³ (EIQ : 483,75-823,5). Le taux le plus bas était alors à 227/mm³ et le plus haut à 1344/mm³.

Tableau 10 : Raison et circonstances de l'arrêt d'un traitement

	N (%) ou médiane [écart interquartile]
Nombre de médicaments arrêtés	46
Raison de l'arrêt :	
- Résistance au traitement	43 (93,5%)
- Résistance possible au traitement	3 (6,5%)
Circonstances de l'arrêt :	
- Patients avec charge virale indétectable	36 (95%)
- Patients avec charge virale détectable	2 (5%)
- Date médiane d'indétectabilité de la charge virale	12/2008 [10/2007-05/2011]
- Durée médiane d'indétectabilité de la charge virale	83,5 mois [41,75-100,5]
- Taux médian de CD4	618/mm ³ [483,75-823,5]

b. Molécules et traitements les plus concernés

Parmi les 46 médicaments arrêtés, 34 appartenait aux INTI, 10 appartenait aux INNTI et 2 étaient des associations de plusieurs classes thérapeutiques. Les 2 médicaments associant plusieurs classes médicamenteuses ont été arrêtés en raison de la résistance à des molécules appartenant aux INTI. En considérant la molécule concernée par la résistance, ces deux médicaments ont été classés dans la catégorie des INTI : 36 médicaments arrêtés (78%) appartenait aux INTI et les 10 autres (22%) appartenait aux INNTI (tableau 11).

Tableau 11 : Médicaments arrêtés après analyse du génotype

	N (%)
Classe médicamenteuse :	
- INTI :	36 (78%)
- INNTI :	10 (22%)
Traitement arrêté :	
- Intérence	10 (22%)
- Kivexa	10 (22%)
- Ziagen	8 (17%)
- Truvada	7 (15%)
- Viread	5 (11%)
- Videx	4 (9%)
- Eviplera	1 (2%)
- Triumeq	1 (2%)

Le tableau 11 présente dans l'ordre décroissant les traitements les plus arrêtés. L'Intérence (ETR) et le Kivexa (ABC + 3TC) arrivaient en tête avec 10 arrêts chacun (22%) devant le Ziagen (ABC) avec 8 arrêts (17%), le Truvada (FTC + TDF) avec 7 arrêts (15%), le Viread (TDF) avec 5 arrêts (11%) et le Videx (DDI) avec 4 arrêts (9%). En fin de classement, les deux médicaments associant plusieurs molécules, l'Eviplera (FTC + RPV + TDF) et le Triumeq (ABC + 3TC + DTG) avec 1 arrêt chacun (2%).

Les 46 traitements arrêtés l'ont été en raison de la résistance ou de la résistance possible du VIH-1 aux molécules constituant ces traitements antirétroviraux. 62 molécules étaient concernées avec pour 52 d'entre elles (84%) une résistance du VIH-1 à ces molécules et pour les 10 autres (16%) une résistance possible du VIH-1 à ces molécules (tableau 12).

Tableau 12 : Molécules concernées après analyse du génotype

	Résistance	Résistance possible	Total
Abacavir (ABC)	11 (18%)	8 (13%)	19 (31%)
Ténofovir (TDF)	10 (16%)	2 (3%)	12 (19%)
Etravirine (ETR)	10 (16%)	0 (0%)	10 (16%)
Lamivudine (3TC)	10 (16%)	0 (0%)	10 (16%)
Emtricitabine (FTC)	7 (11,5%)	0 (0%)	7 (11,5%)
Didanosine (DDI)	4 (6,5%)	0 (0%)	4 (6,5%)
Total	52 (84%)	10 (16%)	62 (100%)

Le tableau 12 présente dans l'ordre décroissant les molécules le plus souvent arrêtées et pour chacune la raison de l'arrêt. L'abacavir était la molécule la plus concernée puisqu'elle a été arrêtée 19 fois (31%), avec des mutations conférant au VIH-1 une résistance certaine dans 11 cas et une résistance possible dans 8 cas, suivi du ténofovir qui a été arrêté 12 fois (19%), dont 10 fois en raison de mutations conférant au VIH-1 une résistance certaine et 2 fois en raison de mutations lui conférant une résistance possible. Les autres molécules n'étaient concernées que par des arrêts en raison de mutations conférant au VIH-1 une résistance certaine à ces molécules : l'etravirine et la lamivudine avec chacune 10 arrêts (16%), l'emtricitabine avec 7 arrêts (11,5%) et la didanosine avec 4 arrêts (6,5%).

c. Résistance aux différentes classes thérapeutiques

i. Résistance aux INTI

Le nombre médian de mutations associées à une résistance aux INTI était de 5 (EIQ : 3,25-6) et le nombre médian de TAMS retrouvées était de 3,5 (EIQ : 2-4). La mutation M184V/I, associée à une résistance à la lamivudine et l'emtricitabine et à une résistance possible à l'abacavir, était présente chez 31 patients (82%).

31 patients (82%) avaient un virus résistant à la lamivudine et l'emtricitabine. La totalité des 38 patients était concernée par la résistance à l'abacavir : 28 avaient un virus résistant (74%) et 10 avaient un virus possiblement résistant (26%) à cette molécule. Enfin 27 patients (71%) étaient concernés par la résistance au ténofovir : 16 avaient un virus résistant (42%) et 11 avaient un virus possiblement résistant (29%) à cette molécule. Il est à noter que 19 patients (50%) présentaient une résistance croisée à l'ensemble des INTI (tableau 13).

Tableau 13 : Résistance aux INTI

	N (%) ou médiane [écart interquartile]
Nombre médian de mutations	5 [3,25-6]
Nombre médian de TAMS	3,5 [2-4]
Présence de la mutation M184V/I	31 (82%)
Résistance à la Lamivudine/Emtricitabine :	
- Résistance à 3TC/FTC	31 (82%)
- Résistance possible à 3TC/FTC	0 (0%)
Résistance à l'Abacavir :	
- Résistance à ABC	28 (74%)
- Résistance possible à ABC	10 (26%)
Résistance au Ténofovir :	
- Résistance à TDF	16 (42%)
- Résistance possible à TDF	11 (29%)
Résistance à tous les INTI	19 (50%)

Le tableau 14 présente la résistance aux différentes molécules de la classe des INTI en fonction du nombre de mutations retrouvées conférant une résistance à ces molécules.

De 0 à 3 mutations conférant une résistance aux INTI étaient retrouvées dans le génotype viral de 10 patients (26%). 8 étaient porteurs de la mutation M184V/I (80%). Tous étaient concernés par une résistance à l'abacavir : 4 cas de résistance (40%) et 6 cas de résistance possible (60%). 3 patients (30%) étaient concernés par une résistance au ténofovir : un cas de résistance (10%) et 2 cas de résistance possible (20%). Aucun virus n'était résistant à l'ensemble des INTI. 4 patients (40%) avaient reçu de l'AZT en monothérapie pendant une durée médiane de 0 mois (EIQ : 0-14,5). La durée médiane de traitement inefficace par 3TC/FTC était de 67 mois (EIQ : 38-69).

Au moins 4 mutations conférant une résistance aux INTI étaient retrouvées dans le génotype viral de 28 patients (74%). 23 étaient porteurs de la mutation M184V/I (82%). Tous étaient concernés par une résistance à l'abacavir : 24 résistances (86%) et 4 résistances possibles (14%). 24 patients (86%) étaient concernés par une résistance au ténofovir : 15 résistances (54%) et 9 résistances possibles (32%). 19 d'entre eux (68%) présentaient une résistance à l'ensemble des INTI. 16 patients (57%) avaient reçu de l'AZT en monothérapie pendant une durée médiane de 5,5 mois (EIQ : 0-12). La durée médiane de traitement inefficace comportant 3TC/FTC était de 63,5 mois (EIQ : 38,25-81,25).

Tableau 14 : Résistance aux INTI selon le nombre de mutations

	0-3 mutations	≥ 4 mutations
Nombre de patients	10 (26 %)	28 (74%)
Mutation M184V/I	8 (80%)	23 (82%)
Résistance à ABC :		
- Résistance	4 (40%)	24 (86%)
- Résistance possible	6 (60%)	4 (14%)
Résistance à TDF :		
- Résistance	1 (10%)	15 (54%)
- Résistance possible	2 (20%)	9 (32%)
Résistance à tous les INTI	0 (0%)	19 (68%)
AZT en monothérapie	4 (40%)	16 (57%)
Durée médiane AZT monothérapie	0 mois [0-2]	5,5 mois [0-12]
Durée médiane 3TC/FTC inefficace	67 mois [38-69]	63,5 mois [38,25-81,25]

Le tableau 15 compare les patients dont le virus est porteur de la mutation M184V/I avec les patients dont le virus n'est pas porteur de cette mutation.

La mutation M184V/I était retrouvée dans le génotype viral de 31 patients (82%). Parmi ces patients, 16 avaient reçu de l'AZT en monothérapie (51%) et la durée médiane de ce traitement était égale à 0 mois (EIQ : 0-14,5). La durée médiane de traitement inefficace par 3TC/FTC chez ces patients était de 69 mois (EIQ : 47-83).

Cette mutation n'était pas retrouvée dans le génotype viral de 7 patients (18%). Parmi eux, 4 avaient reçu de l'AZT en monothérapie (57%) et la durée médiane de ce traitement était égale à 0 mois (EIQ : 0-15,5). La durée médiane de traitement inefficace par 3TC/FTC chez ces patients était de 31 mois (21,5-52,5).

Tableau 15 : Présence de la mutation M184V/I

	Porteur M184V/I	Non porteur M184V/I
Nombre de patients	31 (82%)	7 (18%)
AZT en monothérapie	16 (51%)	4 (57%)
Durée médiane AZT monothérapie	0 mois [0-14,5]	0 mois [0-15,5]
Durée médiane 3TC/FTC inefficace	69 mois [47-83]	31 mois [21,5-52,5]

ii. Résistance aux INNTI

Le nombre médian de mutations associées à une résistance aux INNTI était égal à 1 (EIQ : 0-2). La mutation Y181C était présente dans le génotype viral de 13 patients (34%).

La majorité des patients avaient un virus résistant à l'efavirenz et à la névirapine. En effet, 30 patients (79%) avaient un virus résistant à l'efavirenz et 31 patients (81%) avaient un virus résistant à la névirapine. Seuls 8 patients étaient donc porteurs d'un virus sensible à l'efavirenz à la lecture de leurs tests génotypiques contre 7 patients pour la névirapine. 26 patients (68%) étaient porteurs d'un virus résistant à la rilpivirine et 21 patients (55%) étaient porteurs d'un virus concerné par la résistance à l'etravirine : 16 résistances (42%) et 5 résistances possibles (13%) à cette molécule. Il est à noter que 21 patients (55%) présentaient une résistance croisée à l'ensemble des INNTI (tableau 16).

Tableau 16 : Résistance aux INNTI

	N (%) ou médiane [écart interquartile]
Nombre médian de mutations	1 [0-2]
Présence de la mutation Y181C	13 (34%)
Résistance à l’Efavirenz	
- Résistance à EFV	30 (79%)
- Résistance possible à EFV	0 (0%)
Résistance à la Névirapine	
- Résistance à NVP	31 (82%)
- Résistance possible à NVP	0 (0%)
Résistance à l’Etravirine :	
- Résistance à ETR	16 (42%)
- Résistance possible à ETR	5 (13%)
Résistance à la Rilpivirine :	
- Résistance à RPV	26 (68%)
- Résistance possible à RPV	0 (0%)
Résistance à tous les INNTI	21 (55%)

Le tableau 17 présente la résistance aux différentes molécules de la classe des INNTI en fonction du nombre de mutations retrouvées conférant une résistance à ces molécules.

De 0 à 2 mutations conférant une résistance aux INNTI étaient retrouvées dans le génotype du VIH de 34 patients (89%). 12 d’entre eux (35%) étaient porteurs de la mutation Y181C. 22 d’entre eux (65%) avaient un virus résistant à la rilpivirine et 16 d’entre eux (47%) étaient porteurs d’un virus concerné par la résistance à l’etravirine : 12 résistances (35%) et 4 résistances possibles (12%). Enfin, 17 de ces patients (50%) étaient porteurs d’un virus résistant à l’ensemble des INNTI. 30 patients (88%) avaient reçu un traitement inefficace par INNTI pendant une durée médiane de 26 mois (EIQ : 12,75-39,75)

Au moins 3 mutations conférant une résistance aux INNTI étaient retrouvées dans le génotype du VIH de 4 patients (11%). 1 seul de ces patients (25%) était porteur de la mutation Y181C. Tous étaient résistants à l’ensemble des INNTI et tous avaient reçu un traitement inefficace par INNTI pendant une durée médiane de 17 mois (EIQ : 8,5-25,5).

Tableau 17 : Résistance aux INNTI selon le nombre de mutations

	0-2 mutations	≥ 3 mutations
Nombre de patients	34 (89%)	4 (11%)
Mutation Y181C	12 (35%)	1 (25%)
Résistance à ETR		
- Résistance	12 (35%)	4 (100%)
- Résistance possible	4 (12%)	0 (0%)
Résistance à RPV		
- Résistance	22 (65%)	4 (100%)
- Résistance possible	0 (0%)	0 (0%)
Résistance à tous les INNTI	17 (50%)	4 (100%)
Traitement inefficace par INNTI	30 (88%)	4 (100%)
Durée médiane INNTI inefficace	26 mois [12,75-39,75]	17 mois [8,5-25,5]

Le tableau 18 compare les patients dont le virus est porteur de la mutation Y181C avec les patients dont le virus n'est pas porteur de cette mutation.

La mutation Y181C était retrouvée dans le génotype viral de 13 patients (34%). Parmi ces patients, 12 avaient reçu un traitement inefficace par INNTI (92%). La durée médiane de ce traitement était égale à 42 mois (EIQ : 29-62).

Cette mutation n'était pas retrouvée dans le génotype viral de 25 patients (66%). Parmi ces patients, 22 avaient reçu un traitement inefficace par INNTI (88%). La durée médiane de ce traitement était égale à 20 mois (EIQ : 12-36).

Tableau 18 : Présence de la mutation Y181C

	Porteur Y181C	Non porteur Y181C
Nombre de patients	13 (34%)	25 (66%)
Traitement inefficace par INNTI	12 (92%)	22 (88%)
Durée médiane INNTI inefficace	42 mois [29-62]	20 mois [12-36]

iii. Résistance aux IP

10 patients étaient porteurs d'un virus résistant au darunavir 800 boosté en une prise par jour (26%) et 5 patients étaient porteurs d'un virus concerné par la résistance au darunavir 600 boosté en deux prises par jour (13%) : 4 présentaient une résistance (10%) et 1 seul présentait une résistance possible (3%) à cette molécule.

Seuls 3 patients (8%) avaient un virus résistant à l'ensemble des IP (tableau 19).

Tableau 19 : Résistance aux IP

	N (%)
Résistance au Darunavir 600/100 mg BID :	
- Résistance au DRV ₆₀₀	4 (10%)
- Résistance possible au DRV ₆₀₀	1 (3%)
Résistance à la Darunavir 800/100 mg QD :	
- Résistance au DRV ₈₀₀	10 (26%)
- Résistance possible au DRV ₈₀₀	0 (0%)
Résistance à tous les IP	3 (8%)

iv. Résistance à une ou plusieurs classes thérapeutiques

26 patients (68%) étaient porteurs d'un virus résistant à au moins une classe thérapeutique, 15 patients (39%) à au moins deux classes thérapeutiques et 2 patients (5%) à au moins trois classes thérapeutiques (tableau 20).

Tableau 20 : Résistance à une ou plusieurs classes thérapeutiques

	N (%)
Résistance ≥ 1 classe	26 (68%)
Résistance ≥ 2 classes	15 (39%)
Résistance ≥ 3 classes	2 (5%)

d. Schéma thérapeutique avant et après changement

Avant le changement de traitement, la majorité des patients recevaient une trithérapie ou une quadrithérapie antirétrovirale : 17 patients recevaient une trithérapie (45%), 16 patients une quadrithérapie (42%) et 5 patients une pentathérapie antirétrovirale (13%).

Après le changement de traitement antirétroviral, la majorité des patients recevaient une bithérapie antirétrovirale : 32 patients (84%) recevaient une bithérapie, 2 patients (5%) étaient sous monothérapie, 3 patients (8%) sous trithérapie et 1 patient (3%) était sous quadrithérapie (tableau 21).

Tableau 21 : Schéma thérapeutique avant et après le changement

	Avant le changement	Après le changement
Monothérapie	0 (0%)	2 (5%)
Bithérapie	0 (0%)	32 (84%)
Trithérapie	17 (45%)	3 (8%)
Quadrithérapie	16 (42%)	1 (3%)
Pentathérapie	5 (13%)	0 (0%)

Avant le changement de traitement, les médicaments antirétroviraux reçus par ces patients n'étaient pas tous efficaces. Le tableau 22 présente le nombre de médicaments antirétroviraux réellement efficaces, parmi les différents schémas thérapeutiques, à la lecture des génotypes viraux selon l'algorithme de résistance de septembre 2015.

Parmi les 17 patients sous trithérapie, 15 patients recevaient en réalité seulement deux antirétroviraux efficaces (88%) et 2 patients seulement un antirétroviral efficace (12%). Les 16 patients sous quadrithérapie recevaient une bithérapie efficace pour 14 d'entre eux (87,5%) et une trithérapie efficace pour les 2 autres (12,5%). Quant aux 5 patients recevant une pentathérapie, 3 patients étaient en fait sous bithérapie efficace (60%), un était sous trithérapie efficace (20%) et le dernier sous quadrithérapie efficace (20%).

Tableau 22 : Nombre de médicaments réellement efficaces avant le changement

	N (%)
Patients sous trithérapie (n=17) :	
- 1 ARV efficace	2 (12%)
- 2 ARV efficaces	15 (88%)
Patients sous quadrithérapie (n=16) :	
- 2 ARV efficaces	14 (87,5%)
- 3 ARV efficaces	2 (12,5%)

Patients sous pentathérapie (n = 5) :	
- 2 ARV efficaces	3 (60%)
- 3 ARV efficaces	1 (20%)
- 4 ARV efficaces	1 (20%)
Tous les patients (n = 38) :	
- 1 ARV efficace	2 (5%)
- 2 ARV efficaces	32 (84%)
- 3 ARV efficaces	3 (8%)
- 4 ARV efficaces	1 (3%)

Au total, 84% des patients recevaient en fait une bithérapie efficace, quel que soit le schéma thérapeutique reçu avant analyse du génotype. Le schéma thérapeutique réellement efficace chez la totalité des patients avant le changement et présenté dans le tableau correspond au schéma thérapeutique reçu après le changement.

e. Situation immunovirologique après changement

La charge virale plasmatique était connue chez 34 patients (89%) après le changement thérapeutique. 31 patients (91%) avaient une charge virale indétectable et 3 patients (9%) avaient une charge virale détectable : deux en raison de difficultés d'observance (21 copies/ml et 95 copies/ml), et un dans un contexte d'hépatite C aiguë (43 copies/ml).

Le taux médian de CD4 était de 686/mm³ (EIQ : 458-785) après le changement de traitement. Le plus bas était de 261/mm³ et le plus haut de 1089/mm³. Il est à noter que ce taux n'était pas connu pour 7 patients (18%). Ces résultats ont été obtenus avec un recul médian de 7 mois (EIQ : 6-11) par rapport au changement de traitement (tableau 23).

Tableau 23 : Situation immunovirologique après changement

	N (%) ou médiane [écart interquartile]
Charge virale après changement :	
- Indétectable	31 (82%)
- Détectable	3 (8%)
- Inconnue	4 (10%)
Taux médian de CD4 après changement	686/mm ³ [458-785]
Recul médian par rapport au changement	7 mois [6-11]

4. Impact du changement en termes de coût

a. Economie théorique suite à la modification du traitement

L'économie théorique représente l'économie qui serait réalisée pour une durée donnée suite à l'arrêt du traitement, sans tenir compte du moment de l'arrêt. Elle permet d'estimer l'économie mensuelle et annuelle chez ces 38 patients suite à la modification de leur traitement. Elle a été calculée en multipliant le coût mensuel d'un traitement par le nombre de fois où ce traitement a été arrêté chez les 38 patients (tableau 24).

Le coût mensuel moyen des 8 traitements concernés était de 480 € avec un coût mensuel minimum de 209,35 € pour le Videx® et un coût mensuel maximum de 928,43 € pour le Triumeq®. L'économie mensuelle théorique réalisée chez ces 38 patients était de 18 963 € (499 € par patient en moyenne), soit une économie annuelle théorique de 277 555 € pour l'ensemble des patients (5 988 € par patient en moyenne).

Tableau 24 : Economie théorique réalisée suite à la simplification thérapeutique

	Coût mensuel	Nombre d'arrêts	Economie mensuelle réalisée
Intélece	502,00 €	10	5 020,00 €
Kivexa	409,43 €	10	4 094,30 €
Ziagen	282,73 €	8	2 261,84 €
Truvada	500,60 €	7	3 504,20 €
Viread	326,98 €	5	1 634,90 €
Videx	209,35 €	4	837,40 €
Eviplera	681,90 €	1	681,90 €
Triumeq	928,43 €	1	928,43 €
Economie mensuelle totale			18 963 €
Economie mensuelle moyenne par patient			499 €
Economie annuelle totale			277 555 €
Economie annuelle moyenne par patient			5 988 €

b. Economie réelle suite à la modification du traitement

L'économie réelle réalisée au 31 octobre 2016 représente l'économie réalisée à cette date en prenant en compte les dates d'arrêt du traitement pour chaque patient. Elle a été calculée en multipliant le coût mensuel de chaque traitement par le nombre de mois cumulés d'arrêt du traitement. Elle permet d'avoir une idée précise de l'économie qui a été réalisée suite à l'adaptation du traitement de ces patients (tableau 25).

La durée cumulée d'arrêt chez les 38 patients était la plus importante pour l'abacavir avec 155 mois (12 ans et 11 mois), la DDI avec 146 mois (12 ans et 2 mois) et le ténofovir avec 128 mois (10 ans et 7 mois) devant le Kivexa (ABC/3TC) avec 89 mois (7 ans et 5 mois), l'etravirine et le Truvada (TDF/FTC) avec 74 mois (6 ans et 2 mois) et loin devant l'Eviplera (TDF/FTC/RPV) avec 11 mois et le Triumeq (ABC/3TC/dolutégravir) avec 6 mois de durée cumulée d'arrêt.

L'économie réalisée pour chaque traitement ne suivait pas tout à fait le même ordre puisqu'elle dépendait du prix de chaque traitement. Au total, une économie de 239 945 € avait été réalisée au 31 octobre 2016 chez ces 38 patients suite à l'arrêt du traitement concerné par une résistance du VIH soit une économie moyenne par patient de 6 314 €.

Tableau 25 : Economie réalisée au 31 octobre 2016 suite à l'adaptation thérapeutique

	Coût mensuel	Durée cumulée d'arrêt	Economie réalisée
Intérence	502,00 €	74 mois	37 148,00 €
Kivexa	409,43 €	89 mois	36 439,27 €
Ziagen	282,73 €	155 mois	43 823,15 €
Truvada	500,60 €	74 mois	37 044,40 €
Viread	326,98 €	128 mois	41 853,44 €
Videx	209,35 €	146 mois	30 565,10 €
Eviplera	681,90 €	11 mois	7 500,90 €
Triumeq	928,43 €	6 mois	5 570,58 €
Economie totale			239 945 €
Economie moyenne par patient			6 314 €

DISCUSSION

1. Principaux résultats

Avant la simplification thérapeutique, l'efficacité immunovirologique était obtenue chez 36 patients (95%) avec une durée médiane d'indélectabilité de la charge virale plasmatique proche de 7 ans. Seuls 2 patients (5%) avaient une charge virale plasmatique détectable avant la modification de leur traitement à 5 200 copies/ml et 11 394 copies/ml. Ces deux patients étaient confrontés à des difficultés majeures d'observance thérapeutique. Le taux médian de CD4 était alors à 618/mm³ pour l'ensemble des patients de l'étude.

Dans notre étude, 46 médicaments ont été arrêtés en raison de mutations conférant au VIH-1 une résistance à ces médicaments avec dans la majorité des cas une résistance au médicament concerné (93%) et plus rarement en raison d'une résistance possible au médicament (7%). Les médicaments les plus concernés par la résistance étaient les INTI avec 36 arrêts (78%) loin devant les INNTI avec 10 arrêts (22%). Seules ces deux classes médicamenteuses étaient concernées par un arrêt.

Suite à la simplification thérapeutique, la charge virale plasmatique était connue pour 34 des patients de l'étude (90%) avec un recul médian de 7 mois. Parmi eux, 31 avaient une charge virale plasmatique indélectable (91%) et 3 avaient une charge virale plasmatique détectable (9%) : deux en raison de difficultés d'observance à 21 copies/ml et 95 copies/ml et le troisième en raison d'une hépatite C aiguë à 43 copies/ml. Les 4 patients dont la charge virale plasmatique n'était pas connue (10%) n'avaient pas été revus en consultation. Le taux médian de CD4 était quant à lui légèrement plus haut à 686/mm³. Cette simplification thérapeutique en raison de mutations conférant au VIH-1 une résistance au traitement n'a donc pas entraîné de différence significative en termes d'efficacité thérapeutique.

Il est à noter que l'efficacité immunovirologique était obtenue chez les deux patients dont la charge virale plasmatique était détectable avant la modification de leur traitement, alors qu'elle n'avait jamais été obtenue auparavant au cours de leur histoire thérapeutique. A l'inverse, les patients dont la charge virale était devenue détectable à la suite de la simplification thérapeutique avaient tous les trois une charge virale indélectable auparavant.

2. Analyse des résultats

a. Particularités de la population étudiée

Les différences étaient flagrantes en ce qui concerne l'histoire de la maladie et l'histoire thérapeutique entre la population étudiée et la file active locale. Dans notre étude, les patients avaient un diagnostic de l'infection par le VIH-1 ancien, un nadir des CD4 bas et une proportion importante d'entre eux était passée par le stade SIDA. Leur histoire thérapeutique était longue avec un premier traitement initié tôt (avant l'arrivée des trithérapies pour les deux-tiers des patients) et tous avaient reçu des traitements susceptibles d'entraîner l'apparition de mutations de résistance dans le génotype viral (monothérapie d'AZT pour la moitié d'entre eux, traitement inefficace comprenant 3TC/FTC pour tous et traitement inefficace par un INNTI pour la très grande majorité d'entre eux).

La population étudiée n'était pas très différente de la population de la file active locale en termes de caractéristiques sociodémographiques. En revanche, une proportion bien plus importante de patients avec un mode de transmission maternofoetale y était retrouvée. Ce mode de transmission était ainsi cinq fois plus représenté dans la population étudiée puisqu'il concernait un tiers de ces patients contre environ un patient sur quinze dans la file active locale. Il explique l'âge médian un peu plus bas retrouvé dans la population étudiée. Ce n'est pas tellement l'âge de ces patients qui importe dans l'apparition de mutations de résistance mais plutôt leur histoire thérapeutique. Des patients jeunes, avec un mode de transmission maternofoetale, ont ainsi une histoire thérapeutique voisine de celle de patients plus âgés, avec un mode de transmission par voie sexuelle notamment, du fait probablement de difficultés bien particulières (notamment d'observance) liées à la prise en charge pédiatrique de ces patients et de leur longue histoire de la maladie (celle-ci ayant démarré à leur naissance).

Depuis 2015, la mise sous traitement antirétroviral de tout enfant infecté par le VIH est recommandée avec des objectifs identiques à ceux de l'adulte malgré des spécificités liées à la prise en charge pédiatrique, que ce soit pendant l'enfance, à l'adolescence ou au passage à l'âge adulte⁴⁰. Actuellement, quasiment tous les enfants infectés en France bénéficient d'un traitement antirétroviral et la proportion d'enfants avec une charge virale plasmatique indétectable sous traitement est proche de celle observée chez l'adulte. Le choix des antirétroviraux en pédiatrie est cependant limité puisqu'à ce jour aucune forme combinée associant plusieurs antirétroviraux n'est disponible en France et nombre de prescriptions se font hors AMM en raison du peu de données disponibles sur la pharmacocinétique et la tolérance de ces traitements chez l'enfant.

Le traitement doit être proposé systématiquement, précocement et ne doit pas être interrompu par la suite, à la fois pour maintenir l'indéteçtabilité de la charge virale mais aussi pour prévenir le développement de la résistance virale. Des mesures d'accompagnement et d'aide à l'adhésion au traitement doivent être mises en place pour la réussite du traitement et le maintien de l'observance thérapeutique. Les traitements avec une barrière génétique élevée sont à privilégier pour éviter le développement de mutations de résistance devant les difficultés d'observance fréquentes en début de traitement. Ainsi, les associations incluant deux INTI et un IP sont privilégiées par rapport aux INNTI⁴⁵. Il convient également de réaliser un test génotypique de résistance au moment du diagnostic de l'infection afin d'éliminer une résistance du VIH-1 transmise par la mère ou acquise lors de la prophylaxie périnatale⁴⁶. De même, le test génotypique est indispensable chez des enfants provenant de zones d'endémie ayant parfois été traités dans leur pays d'origine et porteurs de virus multirésistants. La prise du traitement se heurte à de nombreux obstacles qu'ils soient en lien avec les modalités de prise du traitement, l'ignorance de l'enfant concernant sa séropositivité et la maladie en elle-même, la stigmatisation encore associée à la maladie et le secret autour du diagnostic parfois même au sein de l'environnement familial. Dans certaines études, la prévalence de la résistance du VIH-1 aux antirétroviraux chez l'enfant est voisine de celle chez l'adulte et l'adolescence est associée à un risque plus important⁴⁷.

Une proportion croissante d'adolescents est prise en charge en France dans le cadre d'une infection par le VIH-1. A l'adolescence, la vigilance est de mise quant à la prescription de molécules à barrière génétique faible, la réplication virale résiduelle sous traitement conduisant à l'émergence de virus résistants. Cette période est particulièrement difficile du fait de difficultés de construction identitaire propres à l'adolescence renforcées par la stigmatisation sociale autour de la maladie. L'entourage familial et la relation de l'adolescent avec son médecin joue un rôle important sur l'acceptation du traitement et le maintien d'une charge virale plasmatique indéteçtable⁴⁸. Les changements de traitements sont à éviter pour ne pas aboutir à une situation de multirésistance virale et d'épuisement de l'arsenal thérapeutique. Les interruptions de traitement non programmées sont associées à une évolution défavorable des paramètres immunovirologiques⁴⁹. Le passage à l'âge adulte implique la fin de la prise en charge en service de pédiatrie et un risque d'interruption du suivi médical qui doit être anticipé, surtout lorsque l'encadrement familial autour du jeune adulte est en échec.

b. Contexte de la simplification thérapeutique

Dans notre étude, la simplification thérapeutique se fait dans un contexte de résistance au traitement antirétroviral arrêté, que le patient soit en échec virologique ou non au moment de ce changement de traitement. Cette simplification thérapeutique correspond en fait, si l'on en croit l'algorithme d'interprétation de la résistance de septembre 2015, à l'arrêt d'un médicament antirétroviral qui n'était plus actif et ne devrait donc pas entraîner de différence en termes d'efficacité virologique du traitement. Si elle ne change pas le nombre de molécules antirétrovirales actives, elle a l'avantage de diminuer le nombre de prises médicamenteuses et ainsi d'améliorer la qualité de vie du patient. Avant le changement, les deux schémas thérapeutiques les plus représentés étaient la trithérapie et la quadrithérapie, alors qu'après le changement la bithérapie était de loin le schéma thérapeutique majoritaire. Seuls 2 patients recevaient une monothérapie d'IP après le changement (utilisation de darunavir). Dans le contexte actuel, l'arrêt de ce traitement antirétroviral qui ne serait plus actif a également son importance en termes de coût de traitement. Les recommandations préconisent également l'individualisation du traitement (une fois le succès virologique obtenu) pour gagner en tolérance et en confort tout en maintenant l'efficacité immunovirologique⁴⁰.

Plusieurs facteurs rassurent quant au risque potentiel d'échec virologique suite à cette simplification thérapeutique. L'histoire thérapeutique de ces patients est connue et l'ensemble des tests génotypiques réalisés au cours de leur histoire ont été analysés avec l'algorithme de résistance de septembre 2015. Préalablement à cette simplification thérapeutique, les patients de notre étude recevaient un traitement antirétroviral complexe (trithérapie, quadrithérapie voire pentathérapie) depuis plusieurs années avec une charge virale plasmatique indétectable depuis presque 7 ans (à l'exception de deux d'entre eux en raison de difficultés d'observance thérapeutique). De plus, la quantification de l'ADN VIH total retrouvait un niveau d'ADN VIH médian dans les PBMC à 2,77 log copies/10⁶ PBMC (proche du niveau médian dans la file active locale et en dessous de 3 log copies/10⁶ PBMC, niveau prédictif d'échec virologique en cas de monothérapie d'IP notamment). Les recommandations françaises retiennent cependant un niveau d'ADN VIH dans les PBMC en dessous de 2,3 log copies/10⁶ PBMC comme étant associé au succès de nombreuses stratégies de simplification thérapeutique. Cependant, aucun seuil n'est à ce jour retenu de manière formelle et une étude est en cours sur le passage d'une trithérapie à une bithérapie d'INTI chez des patients ayant un niveau d'ADN < 2,7 log copies/10⁶ PBMC³⁹.

c. Résistance virale aux différentes classes thérapeutiques

Parmi les médicaments antirétroviraux arrêtés, la très grande majorité l'a été en raison d'une résistance aux INTI, loin devant les INNTI. Le nombre médian de mutations conférant une résistance aux INTI était plus élevé que le nombre médian de mutations conférant une résistance aux INNTI. Cependant, en raison d'une barrière génétique basse, un nombre moindre de mutations peut conférer une résistance croisée aux INNTI.

Les patients dont le génotype viral du VIH-1 présentait au moins 4 mutations de résistance aux INTI étaient nombreux à être résistants à l'ensemble des INTI, alors qu'aucun patient dont le génotype viral présentait entre 0 et 3 mutations ne l'était. La proportion de patients ayant reçu une monothérapie d'AZT et la durée de celle-ci étaient plus importantes dans le groupe de patients avec au moins 4 mutations, en lien avec le rôle de ce traitement dans l'apparition de mutations et notamment de TAMS. La mutation M184V/I était autant représentée dans les deux groupes et la durée médiane de traitement inefficace par 3TC/FTC, qui sélectionne cette mutation, était également semblable. La durée médiane de ce traitement était en revanche bien plus importante chez les patients porteurs de cette mutation dans le génotype viral par rapport à ceux chez qui elle n'était pas retrouvée.

Les patients dont le génotype viral du VIH-1 présentait au moins 3 mutations de résistance aux INNTI étaient tous résistants à l'ensemble des INNTI, alors que la moitié des patients dont le génotype viral présentait entre 0 et 2 mutations l'était. La proportion de patients ayant reçu un traitement inefficace par un INNTI était semblable dans les deux groupes et la durée de traitement était voisine. La mutation Y181C était paradoxalement plus présente chez les patients dont le génotype viral présentait entre 0 et 2 mutations et la durée de traitement inefficace par INNTI était également supérieure dans ce groupe. Ces résultats pourraient s'expliquer par le faible nombre de patients dans le groupe porteur d'au moins 3 mutations de résistance aux INNTI (4 patients concernés). La durée médiane de ce traitement était deux fois plus importante chez les patients porteurs de cette mutation dans le génotype viral par rapport à ceux chez qui elle n'était pas retrouvée.

Il est à noter dans la population étudiée, une proportion importante de patients dont le VIH-1 était résistant à une ou plusieurs classes thérapeutiques (68% à une classe thérapeutique, 39% à deux classes thérapeutiques et 5% à trois classes thérapeutiques). Cette constatation est en lien avec leur longue histoire thérapeutique et la prise de traitements pouvant engendrer l'apparition de mutations de résistance dans le génotype viral.

d. Impact immunovirologique de la simplification thérapeutique

L'efficacité immunovirologique a été obtenue chez les deux seuls patients de l'étude dont la charge virale plasmatique était détectable avant la simplification thérapeutique. Le premier avait une charge virale plasmatique à 11 394 copies/ml et le second à 5 200 copies/ml en raison de difficultés majeures d'observance et tous les deux n'avaient jamais été en situation de succès virologique. La simplification thérapeutique chez ces patients a entraîné la prise d'un comprimé quotidien en moins (un INNTI pour le premier qui se retrouvait en bithérapie et un INTI pour le second qui se retrouvait en trithérapie). Le premier avait toujours une charge virale plasmatique détectable à 309 copies/ml 3 mois après le changement mais qui est ensuite devenue indétectable avec 1 an de recul. Le second a vu sa charge virale plasmatique devenir indétectable 3 mois après le changement et le rester avec un recul important de 7 ans. La diminution du nombre de prises médicamenteuses semble avoir joué un rôle sur l'efficacité du traitement chez ces deux patients et a priori sur l'observance, puisque ce point était le frein principal au succès virologique les concernant.

A l'inverse, trois patients chez qui la charge virale plasmatique était indétectable avant la modification thérapeutique, ont vu leur charge virale plasmatique devenir détectable. Pour deux de ces patients, la raison en était des difficultés d'observance au traitement, alors que suite au changement, tous deux économisaient une prise médicamenteuse (une association de deux INTI) et se retrouvaient en bithérapie. La charge virale plasmatique était initialement indétectable pour le premier 3 mois et 6 mois après le changement, avant de devenir détectable presque 1 an après le changement à 21 copies/ml. De même pour le deuxième, la charge virale était initialement indétectable 3 mois après le changement avant de devenir détectable 8 mois après le changement. L'explication retrouvée au décours des consultations pour ces patients étaient des difficultés d'observance, alors que la simplification thérapeutique allait pourtant dans le sens de l'allègement du nombre de prises. Les charges virales suivantes seront intéressantes pour connaître l'évolution de la charge virale plasmatique suite à la simplification thérapeutique dans un contexte où l'observance thérapeutique serait optimale chez ces patients. Le troisième patient avait quant à lui une charge virale plasmatique indétectable depuis des années avant le changement. La simplification thérapeutique a entraîné la prise d'un médicament en moins avec un passage en quadrithérapie. Sa charge virale plasmatique était retrouvée détectable 5 mois après le changement dans un contexte d'hépatite C aiguë. Une infection intercurrente pouvant tout à fait être responsable d'une élévation de la charge virale plasmatique, il conviendra donc de la reconstrôler plus tard.

Des « blips » ont été constatés après la simplification chez quatre patients (dont la charge virale plasmatique était par la suite indétectable) à 1127 copies/ml pour le premier dans un contexte d'observance difficile, à 22 copies/ml pour le second sans explication évidente retrouvée, à 27 copies/ml pour un troisième qui ne prenait plus qu'un seul médicament antirétroviral correspondant au médicament qui devait être arrêté (erreur de prise du patient) et enfin sans explication évidente, à 36 copies/ml pour le quatrième pour lequel cette situation avait déjà été rencontrée auparavant sous traitement maximal. Il semble cependant que la simplification thérapeutique, en raison de mutations conférant au VIH-1 des patients étudiés une résistance au traitement antirétroviral arrêté, n'ait pas entraîné de différence significative en termes d'efficacité thérapeutique. Si la charge virale n'était pas connue pour quatre patients de l'étude, 91% des patients chez qui elle était connue avait une charge virale indétectable à 7 mois de recul médian et le taux médian de CD4 était légèrement plus haut. Ces résultats ne sont pas surprenants, puisque les médicaments arrêtés n'apportaient plus rien en termes d'efficacité à en croire l'algorithme d'interprétation de la résistance de septembre 2015. Il serait cependant intéressant de récupérer les charges virales manquantes et de poursuivre le suivi pour avoir un recul plus important.

e. Economie réalisée suite à la simplification thérapeutique

La modification du traitement antirétroviral en prenant en considération le coût du traitement est dans l'air du temps puisque les recommandations françaises actuelles le placent parmi les critères à prendre en compte lors d'une modification de traitement à la condition toutefois qu'un choix soit possible après réflexion autour des critères d'efficacité, de tolérance et de simplicité de prise. Si elle ne constitue pas le critère prioritaire de choix du traitement, la réduction des coûts des traitements antirétroviraux s'inscrit dans une situation économique globale compliquée et dans une stratégie de sauvegarde du système de sécurité sociale d'autant que le nombre de personnes vivant avec le VIH devrait aller en augmentant (poursuite de l'épidémie et amélioration du dépistage).

Des études évaluent différentes stratégies de switch principalement lorsque le succès virologique est obtenu et qu'une individualisation du traitement est souhaitée. Les antirétroviraux génériques sont actuellement peu nombreux et ceux disponibles ne sont pas ceux utilisés préférentiellement de nos jours. Le nombre de ces molécules devrait toutefois aller en augmentant, élargissant ainsi les possibilités thérapeutiques à moindre coût. Actuellement, le choix de ces molécules est bien souvent associé à une augmentation du

nombre de prises médicamenteuses et doit être envisagé au cas par cas avec le patient. Une méta-analyse de 11 essais randomisés ne retrouvait pas de différence majeure concernant l'observance malgré l'augmentation du nombre de prises⁵⁰. Cette stratégie n'est cependant pas recommandée chez les patients en situation de précarité chez qui la prise d'un comprimé quotidien semble associée à une meilleure observance et à une meilleure efficacité⁵¹. Se pose également la question de la méfiance de nombreux patients français vis-à-vis des médicaments génériques en général, susceptible d'entraîner une dégradation de l'observance thérapeutique qui serait dramatique dans le cas de l'infection par le VIH.

Dans notre étude, 46 médicaments ont été arrêtés chez 38 patients avec une économie mensuelle proche de 19 000 €. Il s'agit d'une économie majeure étant donné le nombre peu important de patients concernés. En extrapolant à la file active hospitalière locale, si on considère a minima les 266 patients traités avant 1996 comme concernés par la résistance à au moins un antirétroviral, l'économie mensuelle pourrait être de 132 734 €. Plus largement, si on transpose de manière empirique à l'ensemble de la file active hospitalière française, 111 500 patients étaient diagnostiqués et pris en charge en 2010⁶, dont 8,9% étaient potentiellement concernés par la résistance à au moins un antirétroviral²⁷. Si on applique l'économie mensuelle moyenne retrouvée dans notre étude à ces patients, l'économie mensuelle pour l'ensemble de la base hospitalière française pourrait avoisiner les 5 millions d'euros (4 951 826,50 €). Il s'agit d'une estimation présentée à titre indicatif : ces chiffres dépendent bien entendu du nombre précis de patients concernés (l'étude Multivir concernant les patients traités et en échec virologique alors que dans notre étude la majorité des patients avaient une charge virale indétectable) et des stratégies thérapeutiques qui seraient mises en place pour ces patients mais laissent entrevoir une économie potentielle majeure. Une étude réalisée aux Etats-Unis estimait ainsi que le remplacement de l'Atripla par des antirétroviraux génériques permettrait d'économiser 1 milliard de dollars par an aux États-Unis⁵².

3. Forces et limites de l'étude

a. Forces de l'étude

De nombreuses études s'intéressent à la résistance du VIH-1 aux antirétroviraux et à la simplification thérapeutique en cas de succès virologique, mais nous n'avons pas trouvé d'étude évaluant l'impact de l'arrêt d'un traitement et d'une simplification thérapeutique en raison d'une résistance du VIH-1 à ce traitement au regard des données de l'algorithme de résistance le plus récent (ici celui de l'ANRS de septembre 2015).

La population étudiée est suivie en consultation depuis de nombreuses années par le même praticien avec un suivi et une prise en charge homogènes. L'ensemble des éléments concernant le suivi de ces patients est disponible dans leur dossier médical via le logiciel Nadis®. Toutes les données concernant l'histoire de la maladie et l'histoire thérapeutique de ces patients sont ainsi utilisables pour notre étude. De plus, tous les tests génotypiques de résistance antérieurs, à la fois sur l'ARN VIH plasmatique et sur l'ADN VIH dans les PBMC, sont également accessibles et ont été analysés avec l'algorithme de résistance le plus récent.

Le sujet abordé est d'actualité puisque d'une part, l'étude Multivir évaluait que 8,9% de l'ensemble des patients de la file active hospitalière française étaient concernés par la résistance du VIH-1 aux antirétroviraux²⁷ et que d'autre part, les recommandations actuelles encouragent à l'individualisation du traitement (pour une simplicité de prise notamment) et à un souci d'économie dans un contexte global de sauvegarde du système de santé.

b. Limites de l'étude

La population étudiée, composée de 38 patients, ne représente que 2% de la population de la file active locale de l'Hôtel-Dieu. Notre étude manque de puissance en raison d'un effectif limité. Il s'agit de plus d'une étude monocentrique avec un recul limité dans le temps (recul médian de 7 mois par rapport au changement de traitement) et les paramètres immunovirologiques suite à la simplification thérapeutique ne sont pas connus chez 4 patients de la population étudiée qui n'étaient pas encore revenus en consultation.

Les patients ont été sélectionnés en raison de mutations de résistance conférant à leur virus une résistance à un ou plusieurs de leurs médicaments qui ont été arrêtés. Il n'y a pas eu de randomisation, ni de groupe témoin où, malgré la présence de ces mutations, le traitement aurait été poursuivi permettant une comparaison avec un groupe où il aurait été arrêté.

CONCLUSION

Trente ans après la commercialisation du premier traitement antirétroviral, la prise en charge des personnes infectées par le VIH a considérablement évolué et de nombreux médicaments appartenant à différentes classes thérapeutiques font désormais partie de l'arsenal thérapeutique disponible. L'infection par le VIH reste cependant un problème majeur de santé publique qui concerne 150 000 personnes en France. A ce jour, en l'absence de stratégie efficace pour éradiquer le réservoir viral, la prise en charge de l'infection par le VIH repose sur la prise d'un traitement antirétroviral à vie. Le nombre de personnes infectées par le VIH devrait aller en augmentant étant donné la poursuite de l'épidémie et l'amélioration du dépistage. Des phénomènes de résistance croisée limitent la possibilité d'utiliser les médicaments antirétroviraux disponibles et des tests génotypiques doivent être réalisés afin d'adapter le traitement au profil de résistance du virus de chaque patient. Les mutations de résistance imposent de modifier le traitement antirétroviral soit devant un échec thérapeutique, soit pour ajuster le traitement au profil de résistance.

Dans cette étude, nous avons voulu évaluer l'impact sur l'efficacité thérapeutique et sur le plan économique de l'arrêt de médicaments antirétroviraux concernés par la résistance virale et qui n'étaient donc a priori plus actifs. Cette simplification thérapeutique consistait en fait en théorie à se passer d'un médicament qui était pris mais qui n'apportait rien en termes d'efficacité à la lecture de l'algorithme d'interprétation le plus récent. Il ne ressort pas de cette étude de perte d'efficacité virologique suite à la simplification thérapeutique. Cette simplification a eu lieu chez des patients bénéficiant de traitements complexes, suivis depuis longtemps avec un diagnostic de l'infection par le VIH ancien, une longue histoire de la maladie et une longue histoire thérapeutique au cours de laquelle des tests génotypiques ont été réalisés puis réinterprétés avec l'algorithme le plus récent, une charge virale plasmatique indétectable depuis des années pour la plupart d'entre eux et un niveau d'ADN total plutôt bas. Sur le plan économique, l'économie réalisée mensuellement chez ces patients était importante puisqu'elle avoisinait les 19 000 € et laisse entrevoir une économie potentielle considérable si on la rapporte à l'ensemble de la file active hospitalière française. Si le facteur économique doit être de plus en plus considéré, ce ne doit bien évidemment pas être au détriment de l'efficacité immunovirologique qui est l'objectif principal du traitement.

La simplification thérapeutique dans ce contexte chez des patients suivis et connus avec peu de facteurs prédictifs d'échec virologique ne semble donc pas avoir d'impact sur l'efficacité thérapeutique et à l'inverse pourrait permettre une économie importante dans un contexte économique difficile. Ces résultats ont cependant été obtenus chez un nombre modeste de patients avec un recul relativement limité et demandent à être confirmés par d'autres études sur la simplification thérapeutique dans un contexte de résistance virale. Ils laissent cependant entrevoir une amélioration du confort de prise des patients concernés en supprimant un médicament antirétroviral qui n'est plus actif au regard des données les plus récentes et une économie importante devenue indispensable à la survie du système de santé.

Dans l'attente d'un traitement capable d'éradiquer le réservoir viral et de guérir la maladie, la prise en charge des personnes infectées par le VIH repose sur un traitement antirétroviral qui doit être individualisé pour gagner en tolérance et en simplicité d'administration tout en maintenant l'efficacité immunovirologique. Le coût des antirétroviraux doit également être pris en considération. Les résultats de notre étude sont donc rassurants quant à la simplification thérapeutique dans un contexte de résistance virale, à savoir l'arrêt du médicament concerné par la résistance virale.

BIBLIOGRAPHIE

1. HIV French Resistance. Algorithme de résistance du groupe AC11 de l'ANRS. [Internet]. <http://www.hivfrenchresistance.org/>.
2. Vandamme AM, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F, et al. European HIV Drug Resistance Guidelines Panel. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. *AIDS Rev.* 2011 Apr-Jun;13(2):77-108.
3. InVS. Infection par le VIH/SIDA et les IST. Point épidémiologique du 23/11/2015. [Internet]. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Infection-par-le-VIH-SIDA-et-les-IST.-Point-epidemiologique-du-23-novembre-2015>.
4. InVS. Découvertes de séropositivité VIH et SIDA. Point épidémiologique du 01/04/2016. [Internet]. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Decouvertes-de-seropositivite-VIH-et-de-sida.-Point-epidemiologique-du-1er-avril-2016>.
5. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. [Internet]. <http://social-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-2013-sur-la-prise-en-charge-medicale-des-personnes-vivant-avec-le-vih>.
6. Supervie V, Costagliola D. The Spectrum of Engagement in HIV Care in France: Strengths and Gaps. 20th CROI, Atlanta 2013. Abstract1030. [Internet]. <http://www.anrs.fr/content/download/4817/26893/file/V%20SUPERVIE.pdf>.
7. Supervie V, Ndawinz JD, Lodi S, et al. The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies. *AIDS.* 2014 Jul 31;28(12):1797-804.
8. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1981 Dec 10;305(24):1425-31.
9. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrom (AIDS). *Science.* 1983 May 20; 220(4599):868-871.

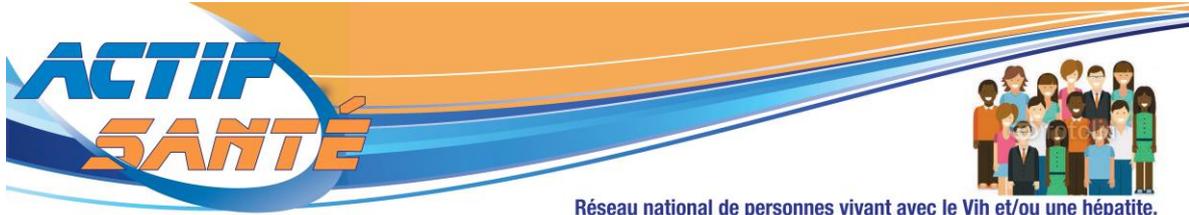
10. Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985 Oct;82(20):7096-100.
11. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1987 Jul 23;317(4):185-91.
12. Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science*. 1989 Dec 1;246(4934):1155-8.
13. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Nov 3;331(18):1173-80.
14. Egger M, Neaton JD, Phillips AN, et al. Concorde trial of immediate versus deferred zidovudine. *Lancet*. 1994 May 28;343(8909):1355; author reply 1358.
15. Kitchen VS, Skinner C, Ariyoshi K, et al. Safety and activity of saquinavir in HIV infection. *Lancet*. 1995 Apr 15;345(8955):952-5.
16. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*. 1997 Sep 11;337(11):725-33.
17. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1997 Sep 11;337(11):734-9.
18. Janssen. VIH et résistance aux traitements antirétroviraux (ARV). [Internet]. <http://www.vihservices.fr/wp-content/uploads/2014/11/JANSSEN-VIH-et-RESISTANCE1.pdf>.
19. Hirsch MS, Günthard HF, Schapiro JM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis*. 2008 Jul 15;47(2):266-85.
20. Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):1023-35.
21. Asahchop EL, Wainberg MA, Oliveira M, et al. Distinct resistance patterns to etravirine and rilpivirine in viruses containing nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor mutations at baseline. *AIDS*. 2013 Mar 27;27(6):879-87.

22. Taiwo B, Gallien S, Aga E, et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1 infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *J Infect Dis.* 2011 Aug 15;204(4):515-20.
23. Delaugerre C, Gallien S, Flandre P, et al. Impact of low level viremia on HIV-1 drug resistance evolution among antiretroviral treated patients. *PLoS One.* 2012;7(5):e36673.
24. Chaix ML, Descamps D, Wirden M, et al. Stable frequency of HIV-1 transmitted drug resistance in patients at the time of primary infection over 1996-2006 in France. *AIDS.* 2009 Mar 27;23(6):717-24.
25. Descamps D, Assoumou L, Chaix ML, et al. National sentinel surveillance of transmitted drug resistance in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients in France over a decade: 2001-2011. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Nov;68(11):2626-31.
26. Descamps D, Chaix ML, Montes B, et al. Increasing prevalence of transmitted drug resistance mutations and non-B subtype circulation in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients from 2001 to 2006/2007 in France. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Dec; 65(12):2620-7.
27. Assoumou L, Descamps D, Yerly S, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load >50 copies/ml in 2009: a French nationwide study. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Jun;68(6):1400-5.
28. Costagliola D, Descamps D, Assoumou L, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients: a French nationwide study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Sep 1; 46(1):12-8.
29. Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science.* 1996 May 24;272(5265):1167-70.
30. Coffin T. *La Lettre de l'Infectiologue.* 1996;XI,14:406-9.
31. Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 >500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol.* 2012 Apr;41(2):433-45.
32. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis.* 2007 Feb 1;44(3):441-6.

33. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Jun 1;45(2):183-92.
34. Viard JP, Burgard M, Hubert JB, et al. Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. *AIDS*. 2004 Jan 2; 18(1):45-9.
35. Garcia F, De Lazzari E, Plana M, et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Jun 1;36(2):702-13.
36. Uy JP, *IAS 2007*, Abs. WEPEB017. [Internet]. <http://www.rsms.asso.fr/pages/10%20Diaporamas/0707iasepidemio.pdf>.
37. Miller V, Mocroft A, Reiss P, et al. Relations among CD4 lymphocyte count nadir, antiretroviral therapy and HIV-1 disease progression: results from the EuroSIDA study. *Ann Intern Med*. 1999 Apr 6;130(7):570-7.
38. Rouzioux C, Hubert JB, Burgard M, et al. Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts. *J Infect Dis*. 2005 Jul 1;192(1):46-55.
39. Avettand-Fènoël V, Hocqueloux L, Ghosn J, et al. Total HIV-1 DNA, a marker of viral reservoir dynamics with clinical implications. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Oct;29(4):859-80.
40. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2015 du rapport 2013. [Internet] http://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2015/10/experts-vih_actualisation2015.pdf.
41. Lambert-Niclot S, Flandre P, Valentin MA, et al. Factors associated with virological failure in HIV-1 infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. *J Infect Dis*. 2011 Oct 15;204(8):1211-6.
42. Ghosn J, Leruez-Ville M, Blanche J, et al. HIV-1 DNA levels in peripheral blood mononuclear cells and cannabis use are associated with intermittent HIV shedding in semen of men who have sex with men on successful antiretroviral regimens. *Clin Infect Dis*. 2014 Jun 15;58(12):1763-70.
43. Chun TW, Murray D, Justement JS, et al. Relationship between residual plasma viremia and the size of HIV proviral DNA reservoirs in infected individuals receiving effective antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2011 Jul 1;204(1):135-8.

44. Avettand-Fènoël V. Quantification de l'ADN VIH et contexte de simplification. Réunion inter COREVIH Bretagne – Basse Normandie. XIIèmes rencontres du Mont Saint-Michel les 8 et 9 septembre 2016. [Internet]. http://www.corevih-bretagne.fr/ckfinder/userfiles/files/ADN_Proviral_Avettand_Mt_St_Michel_2016.pdf.
45. Persaud D, Palumbo P, Ziemniak C, et al. Early archiving and predominance of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV-1 among recently infected infants born in the United States. *J Infect Dis*. 2007 May 15;195(10):1402-10.
46. Vignoles M, Barboni G, Agosti MR, et al. High frequency of primary mutations associated with antiretroviral drug resistance in recently diagnosed HIV-infected children. *Antivir Ther*. 2007;12(7):1133-7.
47. Delaugerre C, Warszawski J, Chaix ML, et al. Prevalence and risk factors associated with antiretroviral resistance in HIV-1 infected children. *J Med Virol*. 2007 Sep;79(9):1261-9.
48. Funck-Brentano I, Assoumou L, Veber F, et al. Resilience and life expectations of perinatally HIV-1 infected adolescents in France. *Open AIDS Journal*. 2016;10:209-224.
49. Aupiais C, Faye A, Le Chenadec J, et al. Interruption of cART in clinical practice is associated with an increase in the long-term risk of subsequent immunosuppression in HIV-1 infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Dec;33(12):1237-45.
50. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, et al. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009 Feb 15;48(4):484-8.
51. Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, et al. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS*. 2010 Nov 27;24(18):2835-40.
52. Walensky RP, Sax PE, Nakamura YM, et al. Economic savings versus health losses: the cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy in the United States. *Ann Intern Med*. 2013 Jan 15;158(2):84-92.

Annexe 1 : tableau récapitulatif des antirétroviraux



Réseau national de personnes vivant avec le Vih et/ou une hépatite.

www.aktif-sante.org

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

INTI

COMBIVIR ® [*] Vii Healthcare zidovudine et lamivudine	TRUVADA ® Gilead tenofovir et emtricitabine
EMTRIVA ® Gilead emtricitabine ^{**} (FTC)	VIDEX ® Bristol-Myers Squibb didanosine (ddI)
EPIVIR ® Vii Healthcare lamivudine (3TC) ^{**}	VIREAD ® Gilead tenofovir
KIVEXA ® Vii Healthcare abacavir et lamivudine	ZERIT ® Bristol-Myers Squibb stavudine (d4T)
RETROVIR ® Vii Healthcare zidovudine (AZT)	ZIAGEN ® Vii Healthcare abacavir

Arrête la transformation de l'ARN du virus

Traitement du VIH :

L'objectif principal est d'atteindre et de maintenir une charge virale indétectable inférieure à 50 copies par ml.

Inhibiteurs de la protéase ou Antiprotéase

IP

APTIVUS ® Boehringer Ingelheim tipranavir	PREZISTA ® Janssen-Cilag darunavir (TMC 114)
CRIVIXAN ® Merck, Sharp & Dohme indinavir	REYATAZ ® Bristol-Myers Squibb atazanavir
INVIRASE 500 ® Roche saquinavir	TELZIR ® Vii Healthcare fosamprenavir
KALETRA ® Abbott lopinavir et ritonavir	

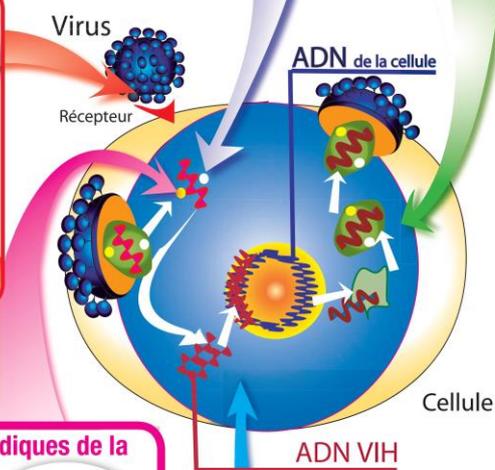
Stoppe la formation de nouveaux virus

Inhibiteurs d'entrée

en injection sous cutanée

FUZEON ® Roche enfuvirtide (T20)
CELSENTRI ® Vii Healthcare maraviroc

Empêche la pénétration du virus dans la cellule



Combinaisons

ATRIPLA ® Bristol-Myers Squibb et Gilead efavirenz, emtricitabine et tenofovir
EVIPLERA ® Gilead rilpivirine, emtricitabine et tenofovir
STRIBILD ® Gilead emtricitabine, tenofovir, elvitegravir, cobicistat
TRIUMEQ ® Vii Healthcare lamivudine, abacavir, dolutégravir
TRIZIVIR ® Vii Healthcare zidovudine, lamivudine et abacavir
REZOLSTA ® Janssen-Cilag darunavir + cobicistat

Amplificateur pharmacologique

NORVIR ® Abbott ritonavir

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

INNTI

INTELENCE ® Janssen-Cilag etravirine	VIRAMUNE ® Boehringer Ingelheim nevirapine
EDURANT ® Janssen-Cilag rilpivirine	VIRAMUNE-LP ® Boehringer Ingelheim nevirapine à libération prolongée
SUSTIVA ® Bristol-Myers Squibb efavirenz	

Arrête la transformation de l'ARN du virus

Inhibiteur d'intégrase

ISENTRESS ® Merck, Sharp & Dohme raltegravir
TIVICAY ® Vii Healthcare dolutégravir

Bloque l'intégration de l'ADN proviral dans l'ADN de la cellule

* Le premier nom de médicament correspond à sa dénomination commerciale en France
 ** Celui entre parenthèse et en gris correspond à sa dénomination chimique
 *** Celui qui est sur la deuxième ligne correspond à la DCI, la dénomination internationale, il peut être utile si vous êtes amené à voyager

© Actif Santé 2015



Annexe 2 : algorithme d'interprétation de l'ANRS de 2015

GENOTYPE INTERPRETATION: NUCLEOSIDE AND NUCLEOTIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

	Mutations associated with resistance	Mutations associated with « possible resistance »
ZDV	<ul style="list-style-type: none"> • T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [1, 2, 3, 4] • At least 3 mutations among: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E [1, 2, 3, 4] • Q151M • Insertion at codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> • Q151M
3TC/FTC	<ul style="list-style-type: none"> • K65R [11, 12, 16] • M184V/I • Insertion at codon 69 	
ddI	<ul style="list-style-type: none"> • At least a score of + 2 among: M41L + T69D + 215Y/F + K219Q/E – K70R – M184V/I [5, 14, 15, 17, 18] • K65R [11, 12] • L74V/I [19] • Q151M • Insertion at codon 69 	
d4T	<ul style="list-style-type: none"> • V75A/M/S/T • T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [6] • At least 3 mutations among: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E [4, 7, 14, 15] • K65R [30, 31, 32] • Q151M • Insertion at codon 69 	
ABC	<ul style="list-style-type: none"> • At least 3 mutations among: M41L, D67N, M184V/I, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [8, 19, 29] • K65R [9, 11, 12] • L74V/I [24, 25, 26, 27, 28, 29] • Y115F • Q151M • Insertion at codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mutations among: M41L, D67N, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [8, 19, 29] • M184V/I [36]
TDF	<ul style="list-style-type: none"> • At least 4 mutations among: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V/I, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [13, 20, 33] • K65R/E/I/N [9, 10, 11, 12, 34, 35] • Insertion at codon 69 • K70E [21, 22, 23] 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 mutations among: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V/I, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F [13, 33]

ZDV: zidovudine, 3TC: lamivudine, FTC: emtricitabine, ddi: didanosine, d4T: stavudine, ABC: abacavir, TDF: tenofovir

GENOTYPE INTERPRETATION: NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

	Mutations associated with resistance	Mutations associated with « possible resistance »
EFV	<ul style="list-style-type: none"> • L100I • K101E • K103H/N/S/T [1] • V106M [2] • E138K [12, 13] • Y181C/I • Y188C/L • G190A/C/E/Q/S/T/V • P225H • M230L 	
NVP	<ul style="list-style-type: none"> • A98S (for HIV-1 subtype C only) [3] • L100I • K101E • K103H/N/S/T [1] • V106A/M [2] • Y181C/I • Y188C/H/L • G190A/C/E/Q/S/T/V • M230L 	<ul style="list-style-type: none"> • E138K [13]
ETR	<ul style="list-style-type: none"> • At least 3 among: V90I, A98G, L100I, K101E/H/I/P/R, V106I, V179D/F/I/L/M/T, G190A/S, M230L [4, 7, 8, 9, 10, 11] • E138K [12, 13] • Y181C/I/V [5, 6] • H221Y [7] 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mutations among: V90I, A98G, L100I, K101E/H/I/P/R, V106I, V179D/F/I/L/M/T, G190A/S, M230L [4, 7, 8, 9, 10, 11] • E138A/G/Q/R/S [5, 6, 7, 8]
RPV	<ul style="list-style-type: none"> • K101E/P [9, 13] • E138A/G/K/Q/R/S [12, 13, 14] • V179L [9] • Y181C/I/V [13] • Y188L [9] • H221Y [13] • M230I/L/V [9] • L100I + K103N/S [9, 15] • L100I + K103R + V179D [15] 	<ul style="list-style-type: none"> • V179D [16]

EFV: efavirenz, NVP: nevirapine, ETR: etravirine, RPV : rilpivirine

GENOTYPE INTERPRETATION: PROTEASE INHIBITORS

	Mutations associated with resistance	Mutations associated with « possible resistance »
IDV	<ul style="list-style-type: none"> • M46I/L • V82A/F/M/S/T [11] • I84A/V [8] • L90M and at least 2 among: K20M/R, L24I, V32I, M36I, I54V/L/M/T, A71V/T, G73S/A, V77I 	<ul style="list-style-type: none"> • L90M
SQV/RTV 1000/100 mg	<ul style="list-style-type: none"> • G48V • At least 3 mutations among: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [9] 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mutations among: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [9]
NFV	<ul style="list-style-type: none"> • D30N • I84A/V [8] • N88S/D • L90M 	<ul style="list-style-type: none"> • V82A/F/S/T and at least 2 among: L10I, M36I, M46I/L, I54V/L/M/T, A71V/T, V77I [1]
LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> • At least 4 mutations among: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [3, 4, 5, 21] • I47A [15, 16] • L76V [18, 19] 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 mutations among: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [3, 4, 5, 21]
FPV/RTV 700/100 mg	<ul style="list-style-type: none"> • I50V • V32I and I47A/V [2, 13, 14] • At least 4 mutations among: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V, L90M [2, 20] 	
ATV/RTV 300/100 mg	<ul style="list-style-type: none"> • I50L [6] • N88S [28,29,30] • At least 3 mutations among: L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, A71V/T, I84V, I85V, L90M [7, 12, 22, 31] 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mutations among: L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, A71V/T, I84V, I85V, L90M [7, 12, 22, 31]
TPV/RTV 500/200 mg	<ul style="list-style-type: none"> • At least a score of + 3*: 36I/L/V – 53L/W/Y + 58E + 69I/K/N/Q/R/Y + 89I/M/R/T/V [10, 23] 	<ul style="list-style-type: none"> • A score of + 2*: 36I/L/V – 53L/W/Y + 58E + 69I/K/N/Q/R/Y + 89I/M/R/T/V [10, 23]
DRV/RTV 600/100 mg	<ul style="list-style-type: none"> • At least 4 mutations among: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V [17, 24, 25, 26] 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 mutations among: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V [17, 24, 25, 26]
800/100 mg	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mutations among: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V [17, 24, 25, 26] 	

IDV: indinavir, SQV: saquinavir, NFV: nelfinavir, RTV: ritonavir, FPV: fosamprenavir, LPV: lopinavir, ATV: atazanavir, TPV: tipranavir, DRV : darunavir

Annexe 3 : grille de recueil des données

Caractéristiques sociodémographiques	
Age	
Sexe	
Mode de contamination	
Histoire de la maladie	
Date de diagnostic	
Nadir des CD4	
Passage au stade SIDA	
Niveau d'ADN + date	
Histoire thérapeutique	
Date 1^{er} traitement	
Durée AZT en monothérapie	
Durée 3TC/FTC inefficace	
Durée INNTI inefficace	
Date 1^{er} traitement efficace	
Date traitement précédent	
Date nouveau traitement	
Raison et circonstances de l'arrêt	
Médicament(s) arrêté(s)	
Raison de l'arrêt	
Charge virale + date	
Taux de CD4 + date	
Résistance aux INTI	
Nombre de mutations	

Nombre de TAMS	
Mutation M184V/I	
Résistance à 3TC/FTC	
Résistance à ABC	
Résistance à TDF	
Résistance à tous	
Résistance aux INNTI	
Nombre de mutations	
Mutation Y181C	
Résistance à EFV	
Résistance à NVP	
Résistance à ETR	
Résistance à RPV	
Résistance à tous	
Résistance aux IP	
Résistance au DRV 600	
Résistance au DRV 800	
Résistance à tous	
Schéma thérapeutique	
Avant changement	
Après changement	
Situation immunovirologique après changement	
Charge virale + date	
Taux de CD4 + date	

Titre : Impact de l'arrêt de médicaments antirétroviraux concernés par la résistance virale à la lumière des données de l'algorithme d'interprétation le plus récent.

Résumé :

Introduction : La publication en 2015 d'une nouvelle version des algorithmes d'interprétation du génotype viral a modifié la façon de l'analyser pour déterminer la résistance du VIH aux traitements antirétroviraux. Des patients peuvent ainsi être traités avec des médicaments que l'on pensait actifs jusque-là mais qui ne le sont plus. Quel est l'impact de l'arrêt de ces médicaments ?

Méthodes : Cette étude descriptive, observationnelle, prospective, s'est intéressée à 38 patients suivis à l'Hôtel-Dieu dans le cadre d'une infection par le VIH-1, bénéficiant de traitement complexes et chez qui ont été arrêtés des traitements antirétroviraux concernés par la résistance virale à la relecture de leurs tests génotypiques antérieurs à la lumière du dernier algorithme d'interprétation.

Résultats : 36 patients avaient une charge virale plasmatique indétectable avant le changement de traitement avec une durée médiane d'indétectabilité de 7 ans et un niveau médian d'ADN à 588 copies/10⁶ PBMC. Après le changement de traitement, la charge virale plasmatique était indétectable pour 31 patients, détectable pour 3 patients (difficultés d'observance pour deux d'entre eux, hépatite C aiguë pour le troisième) et n'était pas connue pour 4 patients. L'arrêt de 46 médicaments chez ces patients a permis une économie mensuelle proche de 19 000 €.

Conclusion : La simplification thérapeutique dans ce contexte de résistance virale chez des patients avec peu de facteurs prédictifs d'échec virologique n'a pas fait apparaître d'impact sur l'efficacité thérapeutique et pourrait permettre une économie considérable ainsi qu'une amélioration du confort de prise pour les patients concernés.

Mots clés : VIH, résistance aux antirétroviraux, simplification thérapeutique.

Title: Impact of stopping antiretroviral medicines concerned by HIV-1 drug resistance in the light of the latest interpretation's algorithm.

Abstract:

Introduction: In 2015, a new version of HIV genotypic drug resistance interpretation algorithm was published, which changed the way to analyse HIV resistance to antiretroviral drugs. Reanalysing patients' data may lead to identifying cases where treatments used are no more effective. What is the impact of stopping these treatments?

Methods: This descriptive, observational and prospective study involved 38 patients monitored at Hôtel-Dieu hospital for HIV-1 infection, receiving complex treatments and for whom reviewing genotypic tests with the latest interpretation algorithm had led to discontinuing antiretroviral treatment concerned by drug resistance.

Results: 36 patients had an undetectable viral load before treatment change with a median undetectability duration of 7 years and a median DNA level of 588 copies/10⁶ PBMC. After treatment change, the viral load was undetectable in 31 patients, detectable in 3 patients (adherence to treatment problems for two of them and acute hepatitis C for the third one) and unknown for 4 patients. Discontinuing 46 drug treatments in these patients produced monthly savings close to 19 000 €.

Conclusion: Therapeutic simplification in this context of HIV drug resistance in patients with few risk predictors of virological failure did not reveal any adverse effect on therapeutic efficacy but should yield substantial savings and improve treatment comfort in concerned patients.

Keywords: HIV, drug resistance, therapeutic simplification.

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06