



HAL
open science

Bithérapies à base de darunavir associé à un inhibiteur d'intégrase chez les patients vivant avec le VIH de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine

Anne-Sophie Frèche

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Frèche. Bithérapies à base de darunavir associé à un inhibiteur d'intégrase chez les patients vivant avec le VIH de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02062396

HAL Id: dumas-02062396

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02062396>

Submitted on 8 Mar 2019

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.

**Bithérapies à base de darunavir associé à un inhibiteur
d'intégrase chez les patients vivant avec le VIH de la
cohorte ANRS CO3 Aquitaine**

Anne-Sophie Frèche

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Frèche. Bithérapies à base de darunavir associé à un inhibiteur d'intégrase chez les patients vivant avec le VIH de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-02062396>

HAL Id: dumas-02062396

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02062396>

Submitted on 8 Mar 2019

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.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2018

Thèse N°168

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE
Présentée et soutenue publiquement le 12 novembre 2018 par

Anne-Sophie FRECHE

Née le 9 novembre 1988 à Mont-de-Marsan

**Bithérapies à base de darunavir associé à un
inhibiteur d'intégrase chez les patients
vivant avec le VIH de la cohorte ANRS CO3
Aquitaine**

Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE

Rapporteur

Monsieur le Docteur Hervé DUTRONC

Jury

Monsieur le Professeur Michel DUPON	Président
Monsieur le Professeur Didier NEAU	Membre
Monsieur le Professeur Fabrice BONNET	Membre
Monsieur le Docteur Hervé DUTRONC	Membre
Madame le Docteur Pantxika BELLECAVE	Membre

Remerciements

A NOTRE PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur Michel DUPON

Professeur des Universités- Praticien Hospitalier
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. J'espère être digne de la confiance que vous m'accordez en acceptant d'évaluer ce travail.

J'ai été honorée de travailler à vos côtés durant mon stage dans votre service.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Services des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Je ne saurais trouver les mots pour te remercier de m'avoir soutenu durant ce travail.

Je te remercie pour ta patience, pour ton exigence et pour m'avoir guidé durant ces mois.

Merci pour toutes les remarques que tu as pu m'apporter.

Merci également pour ta bonne humeur et ton humour. Et merci pour tout.

Accepte l'expression de mon admiration et de mon éternelle reconnaissance.

AUX MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Didier NEAU

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef de service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Je vous remercie de nous faire l'honneur de juger ce travail et de vous prononcer sur l'intérêt de ce travail.

J'espère qu'il sera à la hauteur de vos attentes.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Fabrice BONNET

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef de service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses
Hôpital Saint-André, Bordeaux

Je vous remercie de nous avoir fait l'honneur de nous confier ce travail et d'avoir accepté de le juger.

Merci de m'avoir transmis vos connaissances durant mon externat et de m'avoir permis de traiter ce sujet. J'espère que les résultats seront présentés à leur juste valeur.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame le Docteur Pantxika BELLECAVE

Praticien Hospitalier
Service de Virologie
Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Je vous remercie de nous faire l'honneur de juger ce travail et d'apporter vos compétences à la critique de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

A NOTRE RAPPORTEUR ET MEMBRE DU JURY

Monsieur le Docteur Hervé DUTRONC

Praticien hospitalier

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Merci de nous faire l'honneur d'être le rapporteur de cette thèse et d'être membre du jury.

Tu as été d'une aide précieuse dans la finition de ce travail, je te remercie sincèrement pour la justesse et la pertinence de tes remarques.

Merci pour tout ce que tu as pu m'apporter pendant mon stage à tes côtés et pour ta bonne humeur.

En espérant que ce travail – et les bottines - seront à la hauteur de tes attentes.

Je tiens à te témoigner toute mon admiration et mon profond respect.

A Mr Fabien Le Marec, pour toute l'aide précieuse qu'il a pu m'apporter durant la rédaction de ce travail.

A mes parents,

Merci d'avoir toujours été présents, d'avoir cru en moi et de m'avoir encouragé durant toutes ces années d'études. Merci Papa pour tous les coups de téléphone avant chaque examen - indispensables pour pouvoir rentrer dans la salle. Merci Maman pour ton soutien. Merci pour votre amour et merci de m'avoir permis de réaliser mon rêve de devenir médecin.

A mon frère Thomas,

Merci de me supporter depuis presque trente ans, pour ton soutien, pour tout ce que tu m'as appris (le bon comme les bêtises) et pour tout ce que tu m'as apporté.

A mes grands-parents, pour tout l'amour qu'ils m'ont donné et pour leur soutien de toujours.

A ma famille : à tatie Lolo qui est partie trop vite, à tonton Patrick, à mon parrain, à tonton Didier et tatie Estella, à Tatie Véro, à Nath' pour tous ses bons souvenirs durant toutes ses années, à Tonton Jos et Corinne, à Tatie Marraine et tonton Ludo et à tous mes cousins.

Merci pour tous ces bons moments passés et à venir.

A mes amies de toujours

A toi Caro qui a toujours été là, qui j'espère le restera encore plus longtemps. Je n'ose même plus compter les années depuis que l'on se connaît... Merci pour nos soirées aux férias, merci pour nos fous rires, merci d'être là tout simplement.

A Sarah, merci pour tous ces souvenirs et ces fous rires. Merci de m'avoir offert Donald.
Merci Mickey.

A mes amies

A Béa, merci pour ton pantalon blanc et le citron, merci pour toutes ses années à se soutenir, pour nos discussions sur tout et sur rien, pour nos soirées improbables. Merci pour ta bonne humeur et ton humour. Merci pour toutes ces années et j'espère pour toutes celles à venir.

A Marie, mon petit Sherlock (ou Watson, il faudra bien que l'on décide un jour ;-)). Merci pour ton soutien, merci pour nos soirées, merci pour ton épaule, merci de me supporter dans mes nombreux instants de râlerie. Merci merci merci.

A mes coloc palois, Phiphi et Salman. Merci pour ses six mois géniaux, merci pour avoir accepté mon sapin de Noël et ses (trop) nombreuses décorations, merci pour les lasagnes et pour nos soirées.

A mes amis, avec qui ses années ont filé à toute vitesse. Tatiana, Béné, Mélo, Gilles, Guigui, Yannou, Marianne, Romain, Tim, Xavier, Raph, Chacha, Mathilde, Nico et Naike, Cycy, Caro, Alix.

A Val, Clotilde, Katia, Catherine et Véro,

Et à tous ceux que j'ai oublié, pardon... et encore merci !

Résumé

Bithérapies à base de darunavir associé à un inhibiteur d'intégrase chez les patients vivant avec le VIH de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine

Introduction : Les bithérapies à base de darunavir/ritonavir (DRV/r) associé aux inhibiteurs d'intégrase (INI) ont été plusieurs fois étudiées mais rarement « en vie réelle ». L'objectif de notre étude, menée au sein de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine, était d'analyser la réponse virologique sous bithérapie DRV/r + INI et sa tolérance.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive des patients de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine ayant reçu au moins une fois la combinaison DRV/r + INI en bithérapie seule entre le 01/02/2007 et le 30/06/2016. Les données immuno-virologiques et thérapeutiques ont été analysées ainsi que les tolérances rénale, lipidique, hépatique et cardiovasculaire.

Résultats : Deux cent soixante données ont été incluses, 106 dans le bras naïf de DRV et 154 dans celui avec antécédent de DRV. Le raltégravir (RAL) était majoritairement prescrit (185/260 patients). 66,1 % des patients avaient une charge virale (CV) initiale < 50 copies/mL. A M36, le pourcentage de patients avec une CV < 50 copies/mL était de 88 % en ITT et 87,8 % en analyse sous traitement. La médiane de LT CD4 augmentait de 481 cellules/mm³ [IIQ 310-661] de M0 à 611 cellules/mm³ [IIQ 417-769] à M36. Vingt-six échecs virologiques (10,7 %) ont été observés. Le temps médian en succès virologique était de 20,8 mois [IIQ 9,4-41,2]. Les taux de LDL-cholestérol et de cholestérol total tendaient à augmenter à M36. Seize patients (6,2 %) ont présenté un événement cardiovasculaire : 5 infarctus du myocarde (IDM), 3 événements cérébro-vasculaires, 11 événements périphériques. La tolérance rénale et hépatique était bonne.

Conclusion : Notre étude a permis d'observer une réponse virologique soutenue sous bithérapie DRV/r + INI avec une tolérance globalement bonne faisant ressortir leur intérêt dans le cadre d'une prescription ciblée à certains groupes de PVVIH.

Mots-clés : VIH, bithérapie, darunavir, inhibiteur d'intégrase, réponse virologique, tolérance.

SOMMAIRE

Remerciements.....	2
Résumé	7
Index des tableaux.....	11
Index des Figures.....	12
Abréviations.....	13
1 Introduction	14
2 Etat des lieux des connaissances actuelles.....	16
2.1 Définition et caractéristiques virales du VIH.....	16
2.1.1 Caractéristiques virales.....	16
2.1.2 Le cycle de réplication du VIH	18
2.1.3 Physiopathologie du VIH	19
2.1.4 Les stades de l'infection par le VIH.....	21
2.2 Diagnostic biologique de l'infection par le VIH.....	22
2.2.1 Stratégie de diagnostic de l'infection par le VIH	23
2.3 Epidémiologie du VIH.....	24
2.3.1 Dans le monde.....	24
2.3.2 En France.....	24
2.4 Les recommandations thérapeutiques actuelles	28
2.4.1 Traitement antirétroviral chez un patient asymptomatique.....	29
2.4.2 Traitement antirétroviral dans les situations particulières.....	31
2.5 Focus sur les IP et les INI.....	31
2.5.1 Les inhibiteurs de la protéase	31
2.5.2 Les inhibiteurs de l'intégrase	34
2.6 Optimisation du traitement chez les patients contrôlés	37
2.7 Objectifs de la thèse	44
3 Matériel et méthodes	45
3.1 Données sur la Cohorte ANRS CO3 Aquitaine et le GECSA.....	45
3.2 Modèle et population de l'étude	46
3.3 Recueil de données	47
3.3.1 Variables mesurées au moment de la mise sous DRV	47

3.3.2	Variables mesurées après la première mise sous DRV	49
3.4	Analyse statistique	52
3.4.1	Aspects statistiques.....	52
3.4.2	Méthodes statistiques	52
3.4.3	Critères d'évaluation principal et secondaires.....	53
4	Résultats	54
4.1	Diagramme de flux	54
4.2	Caractéristiques générales des patients sous bithérapie DRV avec INI.....	55
4.2.1	Caractéristiques démographiques.....	57
4.2.2	Caractéristiques immunologiques	57
4.2.3	Caractéristiques virologiques	57
4.2.4	Caractéristiques liées au traitement.....	57
4.3	Description de la réponse virologique sous bithérapie DRV et INI quel que soit le moment du suivi	58
4.3.1	Données immunologiques	58
4.3.2	Données virologiques.....	60
4.4	Echecs virologiques.....	61
4.4.1	Caractéristiques démographiques.....	64
4.4.2	Caractéristiques immunologiques	64
4.4.3	Caractéristiques virologiques	64
4.4.4	Caractéristiques liées au traitement.....	65
4.5	Description des patients lors d'un switch (arrêt du DRV).....	67
4.5.1	Raison du switch	67
4.5.2	Traitement après le switch.....	68
4.5.3	Courbe de probabilité	69
4.6	Tolérance des bithérapies contenant DRV et INI.....	70
4.6.1	Tolérance lipidique.....	70
4.6.2	Tolérance hépatique	76
4.6.3	Tolérance rénale	78
4.6.4	Tolérance cardiovasculaire.....	78
5	Discussion	84
1.	Principaux résultats.....	84
5.1.1	Caractéristiques générales de la population	84
5.1.2	Réponse immuno-virologique	84

5.1.3	Echecs virologiques.....	86
5.1.4	Tolérance de la bithérapie DRV + INI.....	88
5.2	Force et faiblesse du travail	90
5.2.1	Limites de l'étude.....	90
5.2.2	Forces du travail.....	90
5.3	Perspectives de recherche	91
6	Bibliographie.....	94
Annexe	107
Annexe 1	: Maladie rénale chronique parmi les codes CIM10	107
Annexe 2	: Infarctus du myocarde parmi les codes CIM10	107
Annexe 3	: Evènements vasculaires SNC parmi les codes CIM10	108
Annexe 4	: Evènements vasculaires périphériques parmi les codes CIM10.....	108
Annexe 5	: Lithiase sous DRV parmi les codes CIM 10	108
Serment d'Hippocrate.....	110

Index des tableaux

Tableau 1 : Combinaisons thérapeutiques recommandés en 2018 chez les patients infectés par le VIH

Tableau 2 : Description des caractéristiques générales des patients sous bithérapie DRV/r + INI

Tableau 3 : Réponse virologique des patients sous bithérapie DRV/r + INI quel que soit le moment de suivi

Tableau 4 : Caractéristiques des patients sous bithérapie au moment du premier échec virologique en analyse sous DRV quel que soit le moment du suivi

Tableau 5 : Caractéristiques liées au traitement chez les patients sous bithérapie DRV/r + INI au moment du premier échec virologique sous DRV quel que soit le moment du suivi

Tableau 6 : Description des raisons du switch avec arrêt du DRV/r

Tableau 7 : Séquences thérapeutiques les plus fréquentes après switch (arrêt du DRV) hors décès et arrêt d'ARV

Tableau 8 : Description de la tolérance lipidique chez les patients sous bithérapie DRV/r + INI quel que soit le moment de suivi

Tableau 9 : Description des dyslipidémies chez les patients sous bithérapie de DRV/r + INI quel que soit le moment de suivi

Tableau 10 : Description de la tolérance hépatique et rénale chez les patients sous bithérapie DRV/r + INI quel que soit le moment de suivi

Tableau 11 : Description de la survenue des événements cardiovasculaires chez les patients sous bithérapie DRV/r + INI quel que soit le moment de suivi

Tableau 12 : Description des scores de risque cardiovasculaire chez les patients sous bithérapie DRV/r + INI quel que soit le moment de suivi

Index des Figures

Figure 1 : Structure du virus de l'immunodéficience humaine

Figure 2 : Cycle de réplication du VIH

Figure 3 : Histoire naturelle et immunopathogénécité de l'infection par le VIH

Figure 4 : Nombre de découverte de séropositivité du virus VIH en France entre 2003 et 2016, à partir du fichier des données de déclaration obligatoire SpFrance.

Figure 5 : Nombre de découverte de séropositivité VIH par mode de contamination et lieu de naissance, en France entre 2003 et 2016, à partir du fichier des données de déclaration obligatoire du VIH SpFrance.

Figure 6 : Fréquence des co-infections VIH/IST chez les PVVIH par année et mode de contamination entre 2012 et 2016

Figure 7 : Fonction de survie (Kaplan-Meier) de l'indéfectabilité virale en analyse sous DRV en fonction du statut à M36 chez les patients sous bithérapie DRV/r + INI quel que soit le moment du suivi.

Figure 8 : Fonction de survie (Kaplan-Meier) de l'échec virologique (en analyse sous DRV) en fonction du statut à M36 chez les patients sous bithérapie DRV/r + INI quel que soit le moment de suivi

Figure 9 : Probabilité de survenue (Kaplan-Meier) d'un switch (arrêt du DRV/r) pour les bithérapies de DRV/r + INI quel que soit le moment de suivi

Figure 10 : Evolution du taux de LDL cholestérol (en mmol/L) entre les deux groupes de patients sous bithérapie DRV/r + INI.

Abréviations

3TC : lamivudine

ABC : abacavir

ADN : acide désoxyribonucléique

ALAT : alanine aminotransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : acide ribonucléique

ARV : antirétroviral

ASAT : aspartate aminotransférase

ATV : atazanavir

AVC : accident vasculaire cérébral

cART : combinaison antirétroviral therapy (traitement antirétroviral combiné en Français)

C_{min} : concentration minimale

C.H.U : centre hospitalier universitaire

CrCl : clairance de la créatinine

CV : charge virale

DTG : dolutégravir

DRV : darunavir

EFV : efavirenz

eGFR : Glomerular Filtration Rate

ET : écart-type

ETR : étravirine

EV : échec virologique

EVG : elvitégravir

FTC : emtricitabine

HDL : high density lipoprotein

HSH : homme ayant des relations sexuelles avec des hommes

IDM : infarctus du myocarde

IIQ : intervalle interquartile

IMC : indice de masse corporelle

INI (INSTI en Anglais): inhibiteur d'intégrase

INNTI (NNRTI en Anglais) : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

INTI (NRTI en Anglais): inhibiteur nucléosidique/nucléotidique de la transcriptase inverse

IP (PI en anglais): inhibiteur de la protéase

IRC : insuffisance rénale chronique

IST : Infection Sexuellement Transmissible

LDL : low density lipoprotein

LPV : lopinavir

LT : lymphocytes T

LT CD4 : lymphocytes T CD4+

LT CD8 : lymphocytes T CD8+

MVC : maraviroc

PCR : polymerase chain reaction

PVVIH : personnes vivant avec le VIH

RAL : raltégravir

RPV : rilpivrine

RR : risque relatif

RTV ou /r: ritonavir

STR : single tablet regim

TAF : ténofovir alafénamide

TDF : ténofovir disoproxil fumarate

UDI : usagers de drogue intraveineuse

UI : unité internationale

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

1 Introduction

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) infecte actuellement plus de 36 millions de personnes dans le monde. Malgré une incidence en baisse en 2016, l'infection par le VIH reste à ce jour un problème majeur de santé publique (1).

L'arrivée des multithérapies antirétrovirales en 1996 a permis de réduire considérablement la morbi-mortalité en lien avec l'infection par le VIH (2,3). Grâce aux traitements antirétroviraux combinés (cART), l'espérance de vie des patients vivants avec le VIH (PVVIH) s'est vue se rapprocher de celle de la population générale - particulièrement chez les PVVIH ayant débuté leur traitement après les années 2000 (4,5).

Le traitement antirétroviral (ARV) initial repose actuellement sur une trithérapie (cART). Les recommandations françaises conseillent essentiellement deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) associés à un troisième agent (6), schéma comparable aux recommandations européennes et américaines (3,7).

Les inhibiteurs d'intégrase (INI) et les inhibiteurs de protéase (IP) tiennent une place prépondérante en tant que troisième agent dans ces trithérapies. Depuis les dernières recommandations françaises de 2017, ces deux classes thérapeutiques sont fortement préconisées d'une part du fait de la robustesse virologique des IP et d'autre part du fait de la bonne tolérance des INI.

Dans une optique d'amélioration de la qualité de vie des PVVIH, la tendance actuelle est à l'allègement thérapeutique. Ces stratégies d'optimisation de traitement permettent à la fois d'éviter la survenue de résistances sur certaines classes thérapeutiques, de diminuer les toxicités au long cours de certains ARV et de favoriser l'observance (7,8). Elles permettent également d'adapter de manière personnalisée les traitements des patients contrôlés en fonction du profil de chaque malade (maladie rénale, risque cardiovasculaire, troubles neuropsychiques, pathologie hépatique).

Les bithérapies - avec ou sans IP - aux côtés des monothérapies d'IP/r sont indiquées dans ces situations d'allègement thérapeutique.

Les monothérapies d'IP/r bien que séduisantes du fait de la forte barrière génétique des IP n'ont actuellement pas démontré de non-infériorité comparé aux trithérapies classiques (9–11).

De nombreuses études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité des bithérapies à bases d'IP/r. Des schémas à base d'IP/r associé à la lamivudine (12–16) ou à des INNTI (17) ont été validés (3,7,8).

Plusieurs études sur les bithérapies associant les IP/r et les INI ont également été réalisées aussi bien en traitement d'initiation (18,19) qu'en relais (20–22).

Le darunavir (DRV) est l'IP le plus utilisé à l'heure actuelle du fait sa forte barrière génétique. Son association en bithérapie avec les INI a montré de bons résultats, que ce soit avec le raltégravir (RAL) chez les PVVIH contrôlés (20,23) ou naïfs de traitement antirétroviral (18); ou en association avec le dolutégravir (DTG) (24).

Cependant, peu d'études se sont intéressées à ce jour à la prescription « en vie réelle » des ces schémas d'allègement.

Nous nous sommes donc concentrés sur les PVVIH sous bithérapie de DRV et d'INI au sein de la cohorte de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine dans une étude descriptive entre le 01/02/2007 et le 30/06/2016.

L'objectif principal de ce travail était de décrire au sein de cette population la réponse virologique « en vie réelle » ainsi que la tolérance de ces bithérapies contenant du DRV/r associé aux INI (RAL, DTG).

2 Etat des lieux des connaissances actuelles

2.1 Définition et caractéristiques virales du VIH

2.1.1 Caractéristiques virales

Le VIH est un lentivirus appartenant à la famille des rétrovirus. Il possède un génome avec une structure ARN associée à une capsid et une enveloppe lipidique (25).

L'enveloppe virale du VIH est composée d'une membrane à double feuillet dérivée de la cellule hôte. Elle contient deux glycoprotéines virales majeures : la gp41 et la gp120. Ces deux protéines sont issues du clivage enzymatique d'une pré-protéine virale : la gp160. La gp120 possède un domaine protidique variable contenant la boucle V3 – responsable du déclenchement d'une forte réponse immunitaire.

Le noyau du virus est composé de trois protéines structurales (p24, p16 et p9). La p24 forme la capsid, qui englobe les deux brins d'ARN génomique et les enzymes virales. La p16 est une protéine matrice ancrée sur la face interne de l'enveloppe.

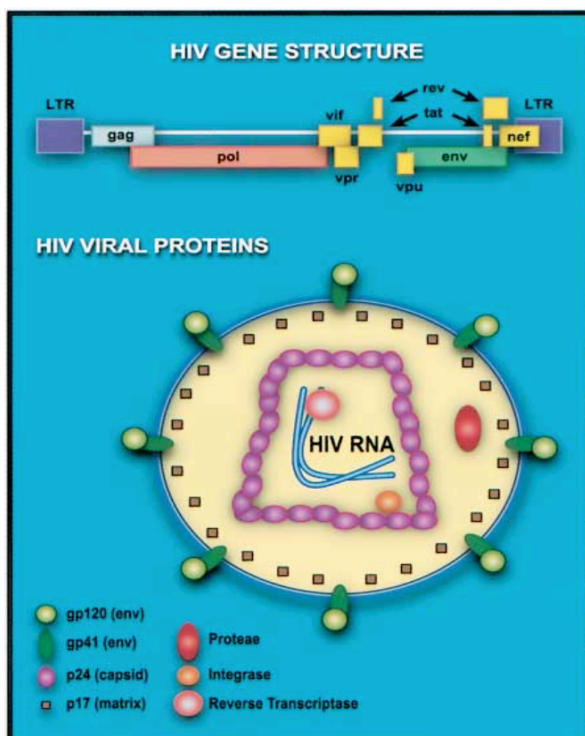


Figure 1 : Structure du virus de l'immunodéficience humaine (25)

Le VIH possède une importante variabilité génétique. Deux sous-types existent :

- le VIH-1, actuellement le plus répandu
- le VIH-2, surtout présent en Afrique de l'Ouest. Il est décrit comme moins pathogène que le VIH-1. Il possède une résistance intrinsèque aux INNTI et à l'atazanavir.

Le VIH-1 est composé de plusieurs sous types viraux. Ils sont associés à un degré de virulence et une transmissibilité différents. Il en existe trois groupes principaux:

- le groupe M (Majoritaire), composé de dix sous-groupes de A à J. Le sous-groupe B est le plus répandu aux Etats-Unis et en Europe de l'Ouest. Les sous-groupes A, C, D et E sont les plus retrouvés dans les pays à ressources limitées
- le groupe O (Outlier)
- le groupe N (non-M/non-O) (26).

2.1.2 Le cycle de réplication du VIH

Le cycle de réplication est représenté par la **Figure 2**. Le récepteur membranaire CD4 est commun aux cellules cibles du VIH. Il est nécessaire à l'entrée du virus dans la cellule hôte. Les LT CD4, les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans et les cellules de la microglie cérébrale sont concernés (25,27).

Les LT CD4 et les cellules de Langerhans sont les cibles préférentielles du VIH. Les macrophages sont peu utilisés.

Premièrement, l'entrée du VIH dans la cellule cible constitue l'étape initiale du cycle de réplication. Elle correspond à la reconnaissance de la gp120 par les molécules de surface des LT CD4 et leurs corécepteurs - CXCR4 ou CCR5 (28,29).

Ce contact induit une modification conformationnelle de la gp120. La gp41 se fixe sur la membrane de la cellule hôte. L'enveloppe virale fusionne et permet le relargage de la capsidie dans le cytoplasme de la cellule hôte.

Deuxièmement, la capsidie virale relargue l'ARN viral et les protéines virales dans le cytoplasme de la cellule hôte. L'ARN viral subit une rétro-transcription en ADN complémentaire (ADNc) par la transcriptase inverse (TI). Celle-ci commet des erreurs toutes les 1 500 à 4 000 bases. Cela permet au VIH d'obtenir une variabilité génomique et d'acquérir des résistances aux différents traitements (30).

Troisièmement, l'ADNc est transporté dans le noyau de la cellule hôte grâce à deux protéines virales : Vpr et Vif (28,31). L'intégrase virale effectue une intégration de l'ADNc de manière aléatoire dans le génome de la cellule hôte.

Puis, les gènes viraux sont transcrits en ARN messagers (ARNm) par des facteurs de transcription. Les ARNm sont traduits en protéines virales qui sont ensuite clivées par des protéases. De nouvelles particules virales sont ainsi créées puis libérées dans le secteur extracellulaire.

Finalement, la cellule hôte meurt.

La réplication virale est intense. Un à dix milliards de virions peuvent être produits par jour chez une personne non traitée (25,27).

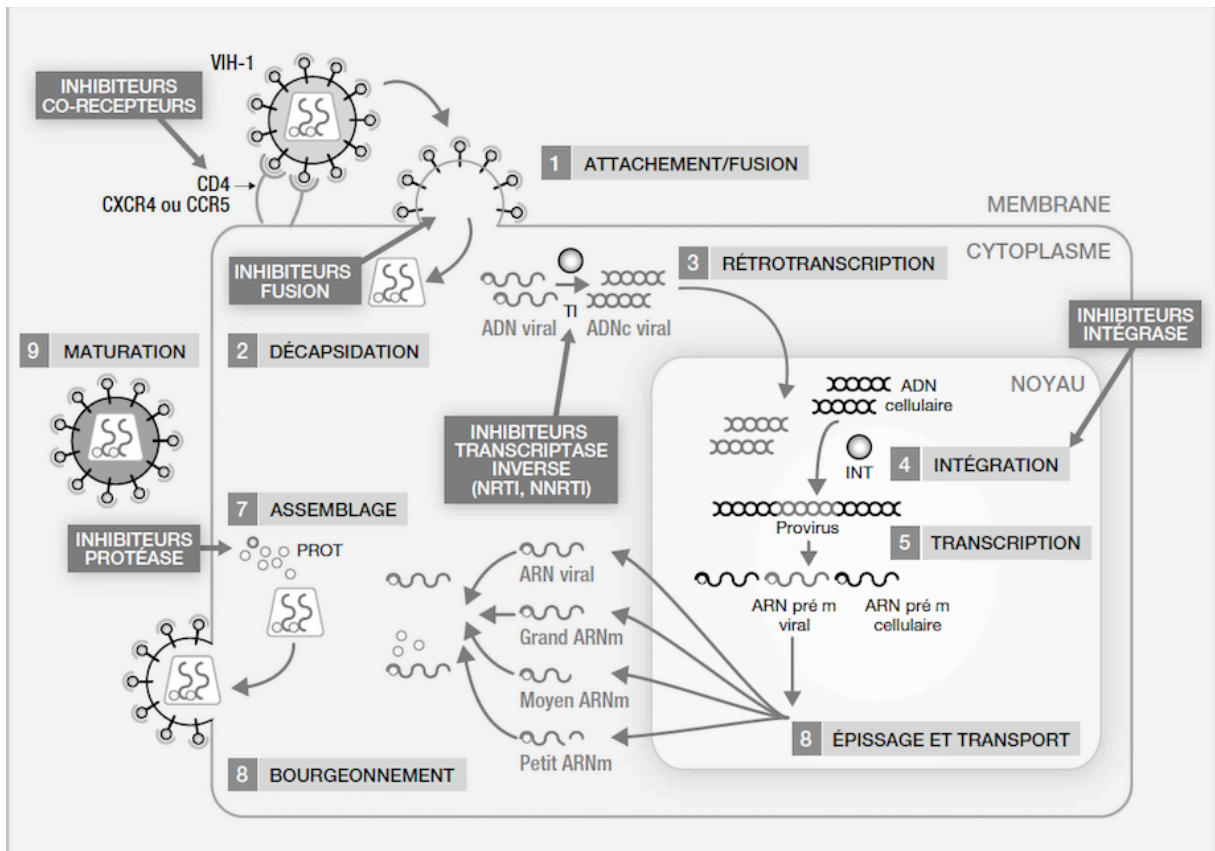


Figure 2 : Cycle de réplication du VIH (27)

2.1.3 Physiopathologie du VIH

➤ *La phase d'éclipse* est une phase de réplication active du virus.

Elle se déroule dans la muqueuse, la sous-muqueuse et les tissus de drainage lymphatique. Cette phase dure de 7 à 21 jours. Le virus est indétectable dans le plasma durant cette période.

➤ *La phase de latence virale* fait suite à la phase d'éclipse (27,32).

Le virus migre dans le tractus digestif. Le taux d'ARN plasmatique est très élevé, reflet d'une réplication virale intense. Les réservoirs de LT helper sont détruits de manière irréversible. Des réservoirs viraux inaccessibles au traitement se créent durant cette phase (dans les ganglions, le tissu lymphoïde digestif et le système nerveux central).

Elle induit la réponse immunitaire spécifique humorale et cellulaire. La production virale est initialement contrôlée et réduite. Dans un second temps, le système immunitaire est détruit par le VIH par le biais de deux mécanismes :

- directement par l'infection des LT CD4 qui diminuent de 50 à 100/mm³ par an
- indirectement par l'activation immunitaire avec une inflammation chronique délétère (27).

Le VIH possède deux tropismes cellulaires :

- le tropisme macrophagique (« M-tropisme ») qui utilise le corécepteur CCR5. Les virus CCR5 infectent les macrophages et les LT immatures. Ces virus se transmettent plus facilement par voie sexuelle.
- le tropisme lymphocytaire T (« T-tropisme ») qui utilise le corécepteur CXCR4, exprimé préférentiellement sur les LT CD4.

Les souches virales CCR5 prédominent au début de l'infection par le VIH. Le récepteur CCR5 est exprimé huit fois plus sur les cellules Th1. Le récepteur CXCR4 est exprimé quatre fois plus sur les cellules Th2.

La progression de la maladie est associée à un switch de la réponse Th1 vers Th2. Les cytokines de type Th1 aident à induire une forte réponse cellulaire responsable du contrôle initial de la virémie. L'infection des cellules du système immunitaire par le VIH modifie ensuite la sécrétion des interleukines (IL -1, 2 6 7 10 12 TNF alpha et IFN gamma) et des autres cytokines (25,28,32).

Des mutations sur le gène CCR5 protègent ainsi contre l'infection par le VIH (25,28,29,33).

Le système HLA joue également un rôle dans l'infection par le VIH. L'HLA B35 est le plus souvent associé à une évolution vers le stade SIDA. Les HLA A2, B27, B51 et B57 sont associés à une meilleure évolution clinique de la maladie (25).

2.1.4 Les stades de l'infection par le VIH

L'infection par le VIH évolue en trois phases cliniques : la phase aiguë dite de primo-infection, la phase chronique asymptomatique et la phase finale symptomatique. La médiane d'évolution entre la primo-infection et le stade SIDA est de dix ans chez une personne non traitée. Il existe une variabilité interindividuelle avec des « progressseurs rapides » ou des « non progressseurs » (27).

2.1.4.1 La primo-infection

Elle apparaît entre le 10^{ème} et 15^{ème} jour après la contamination. Sa médiane de durée est de deux semaines. Elle peut être asymptomatique ou correspondre à un tableau fébrile polymorphe avec une grande variabilité de présentation clinique. Elle correspond à la phase de réplication virale intense. Sur le plan biologique, on peut observer un syndrome mononucléosique ou une cytolysse hépatique

2.1.4.2 La phase chronique asymptomatique

Elle peut durer plusieurs années. La réplication virale active persiste. Une transmission au partenaire peut avoir lieu. On observe des événements cliniques mineurs :

- des atteintes cutanéomuqueuses : dermatite séborrhéique, prurigo,.. (liste non exhaustive)
- des atteintes générales : altération de l'état général, fébricule
- des atteintes digestives : diarrhée chronique.

Sur le plan biologique, on constate de manière inconstante une leuco-neutropénie, une thrombopénie, une anémie ou une hypergammaglobulinémie polyclonale.

2.1.4.3 Le stade SIDA

Il regroupe l'ensemble des pathologies opportunistes majeures liées à l'immunodépression induite par le VIH survenant lorsque le taux de LT CD4 est inférieur à 200/mm³.

Les complications infectieuses sont classées en deux groupes :

- les non opportunistes qui surviennent plus fréquemment que dans la population générale : pneumopathies à *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, la grippe saisonnière, les candidoses digestives ou salmonelloses, les IST et les infections aux virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C

- les opportunistes.

S'y associe des complications non infectieuses telles que les cancers :

- ceux classant SIDA : lymphome non hodgkinien, maladie de Kaposi ou cancer du col utérin invasif
- ceux non classant SIDA : maladie de Hodgkin, cancer bronchique, cancer du canal anal, hépatocarcinome (en lien avec une co-infection VHB ou VHC) (27).

2.2 Diagnostic biologique de l'infection par le VIH

Trois marqueurs biologiques sont utiles au diagnostic de l'infection par le VIH.

- L'ARN viral se dose par détection moléculaire en réalisant une amplification génomique par RT-PCR. Cette technique permet de déterminer la charge virale (CV) plasmatique. Celle-ci a une valeur pronostique précoce. L'ARN viral est détectable à partir du 10^{ème} jour après la contamination, on parle de fenêtre virologique (27). Lorsque la concentration de l'ARN est entre 1 et 50 copies/ml, on réalise une méthode qualitative de PCR. Lorsqu'elle dépasse les 50 copies/ml, les méthodes quantitatives peuvent être utilisées (32).
- L'antigène p24 apparaît au 15^{ème} jour et persiste une à deux semaines avant de se négativer (apparition d'anticorps spécifiques).
- Les anticorps anti-VIH apparaissent entre le 22 et le 26^{ème} jour.

Le dépistage se fait par méthode immuno-enzymatique de type ELISA à lecture objective combinée (anticorps anti-VIH 1, anti-2 et anti-Ag p24). Des tests de dépistage rapides par détection d'anticorps anti VIH-1 et d'anticorps anti-VIH-2 dans le sang capillaire sont également disponibles. Ils sont moins sensibles que le test ELISA au cours de la primo-infection mais les résultats sont obtenus en quelques minutes(27,34).

La confirmation du diagnostic se fait par Western-Blot, réaction immuno-enzymatique dirigée contre les anticorps des protéines du VIH.

2.2.1 Stratégie de diagnostic de l'infection par le VIH

Si le test de dépistage ELISA est négatif :

- si la contamination date de moins de 6 semaines → un nouveau test ELISA devra être réitérer après ce délai ;
- si la contamination date de plus de 6 semaines → le patient n'est pas atteint par le VIH.

Si le test de dépistage ELISA est positif, on réalise sur le même prélèvement sanguin un test de confirmation par Western-Blot. Si le Western-Blot est négatif, le patient n'est pas infecté par le VIH. S'il est positif, on confirmera une nouvelle fois la positivité des résultats (test ELISA) sur un deuxième échantillon de sang - pour éviter les erreurs d'identification.

Si le Western Blot est négatif mais que la suspicion clinique est forte, un dosage de l'ARN viral par PCR peut être réalisé, en prenant en compte la « fenêtre virologique » de 8-10 jours (27,34).

Les stades biologiques de l'infection par le VIH sont définis par l'apparition des différents marqueurs biologiques et anticorps dans le sang (**Figure 3**).

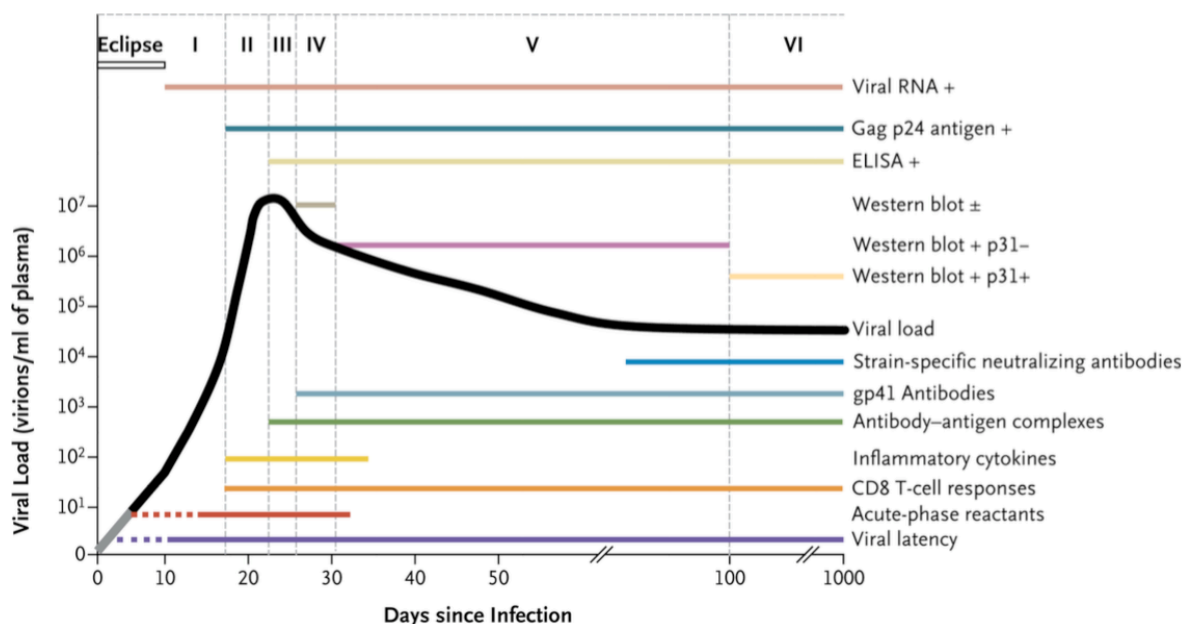


Figure 3 : Histoire naturelle et immunopathogénécité de l'infection par le VIH (32)

2.3 Epidémiologie du VIH

2.3.1 Dans le monde

En 2017, 36,9 millions [IC95 31 100 000-43 900 000] de personnes vivaient avec le virus du VIH. Les enfants de moins de quinze ans représentaient 1,8 million [IC95 1 300 000-2 400 000] des infections par le virus du VIH (35). Il y avait 1,8 million [IC95 1 400 000-2 400 000] de personnes nouvellement infectées par le virus du VIH.

Le nombre de nouvelles infections diminue chaque année, avec une diminution de 16 % chez les adultes et de 35 % chez les enfants depuis 2010.

Le nombre de décès des suites de maladies liées au SIDA était de 940 000 [IC95 670 000-1,3 millions], nombre qui a été réduit de 51 % depuis le pic de 2004 (1,9 million de décès [IC 95 1 400 000-2 700 000]).

Quatorze millions de personnes n'avaient pas accès au dépistage. Seulement 21,7 millions [IC95 19,1 millions-22,6 millions] des personnes infectées par le VIH avaient accès à la trithérapie antirétrovirale, soit 59 % des PVVIH. Ce chiffre ne cesse d'augmenter depuis 2010. Trois patients sur quatre connaissaient leur statut virologique (soit 75 % [IC95 55-92]). Parmi eux, quatre personnes sur cinq avaient accès à un traitement antirétroviral (79 %, soit 21,7 millions [IC95 19 100 000-22 600 000]). Parmi les PVVIH ayant accès au traitement, quatre sur cinq (81 %) ont vu leur CV devenir indétectable (35).

2.3.2 En France

En 2016, le nombre de découverte de séropositivité au virus du VIH a diminué de 5 % par rapport à 2013 avec 6003 nouveaux cas détectés (**Figure 4**) (1,2).

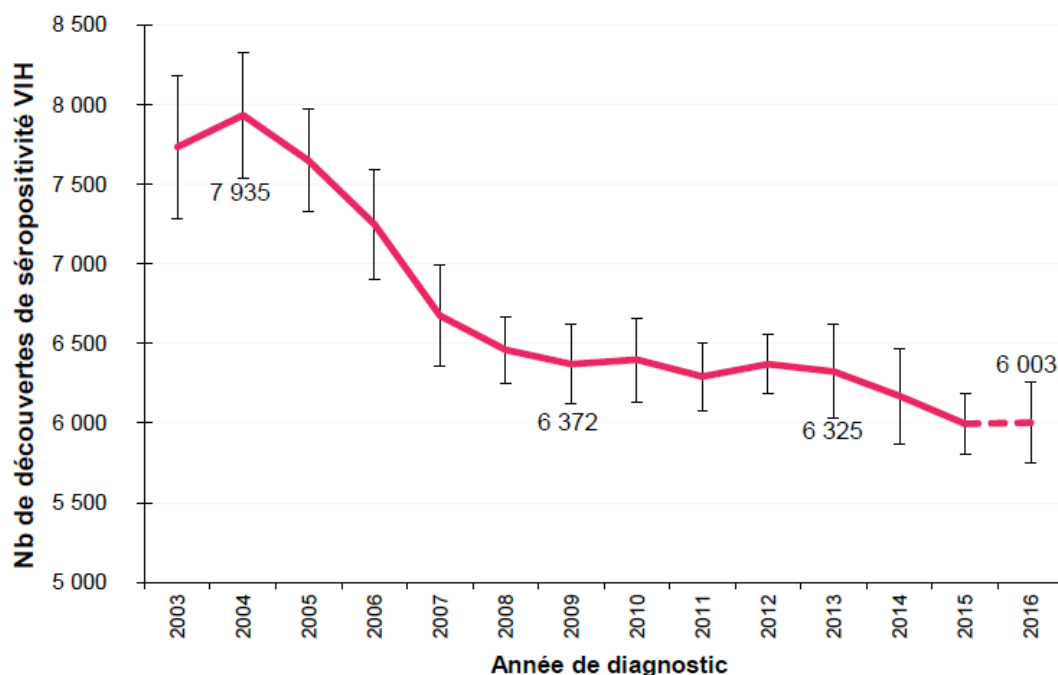


Figure 4 : Nombre de découverte de séropositivité du virus VIH en France entre 2003 et 2016, à partir du fichier des données de déclaration obligatoire SpFrance (1)

En 2016, le ratio d’infections homme/femme était de 3/1, stable depuis plusieurs années. Les patients de moins de 25 ans représentaient 11 % des nouveaux cas et les patients de plus de 50 ans 20 % - taux stable depuis 2014 après une forte augmentation entre 2003 et 2014 (de 13 à 21 %) (1).

Une majorité des nouveaux cas d’infection par le VIH était née en France, suivis par l’Afrique Sub-saharienne (31 %).

2.3.2.1 *Groupe de contamination*

La **Figure 5** résume l’évolution des nouveaux cas infectés en fonction du groupe de contamination.

En 2016, la contamination par rapport hétérosexuel restait majoritaire (54 %) avec une prédominance des PVVIH nés à l’étranger (39 %), principalement en Afrique Sub-Saharienne (80 %) et de sexe féminin (63 %). Ce nombre a diminué depuis 2013.

Les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) représentaient 44 % des nouvelles contaminations par le VIH.

Les usagers de drogue intraveineuse (UDI) représentaient quant à eux 1 % (taux qui reste stable), avec une majorité d’hommes infectés (86 %) (1,2).

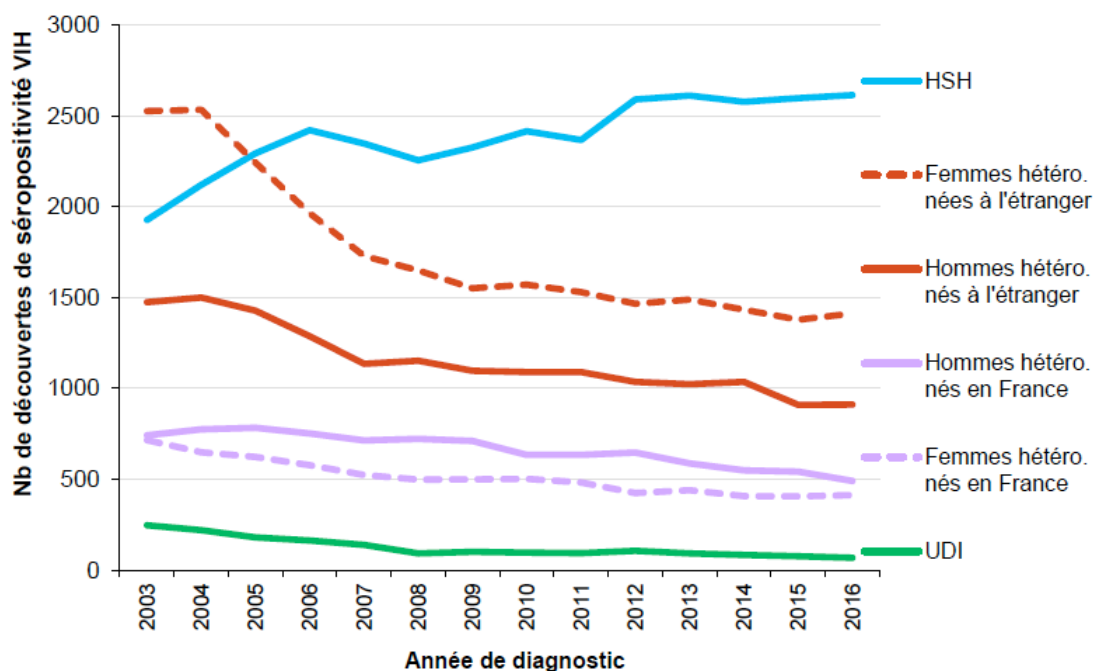


Figure 5 : Nombre de découverte de séropositivité VIH par mode de contamination et lieu de naissance, en France entre 2003 et 2016, à partir du fichier des données de déclaration obligatoire du VIH SpFrance (1)

2.3.2.2 *Diagnostiques précoces et tardifs*

En 2016, le diagnostic de VIH était fait dans 37 % des cas à un stade précoce (stade de primo-infection ou taux de LT CD4 > 500 cellules/mm³ hors stade SIDA) et dans 27 % des cas à un stade tardif (stade SIDA ou taux de LT CD4 < 200 cellules/mm³ hors primo-infection).

La proportion de diagnostics à un stade avancé était plus élevée dans le groupe des UDI (43 %), suivi par les hétérosexuels (39 %) puis par les HSH (18 %) (1,2).

2.3.2.3 *Co-infections*

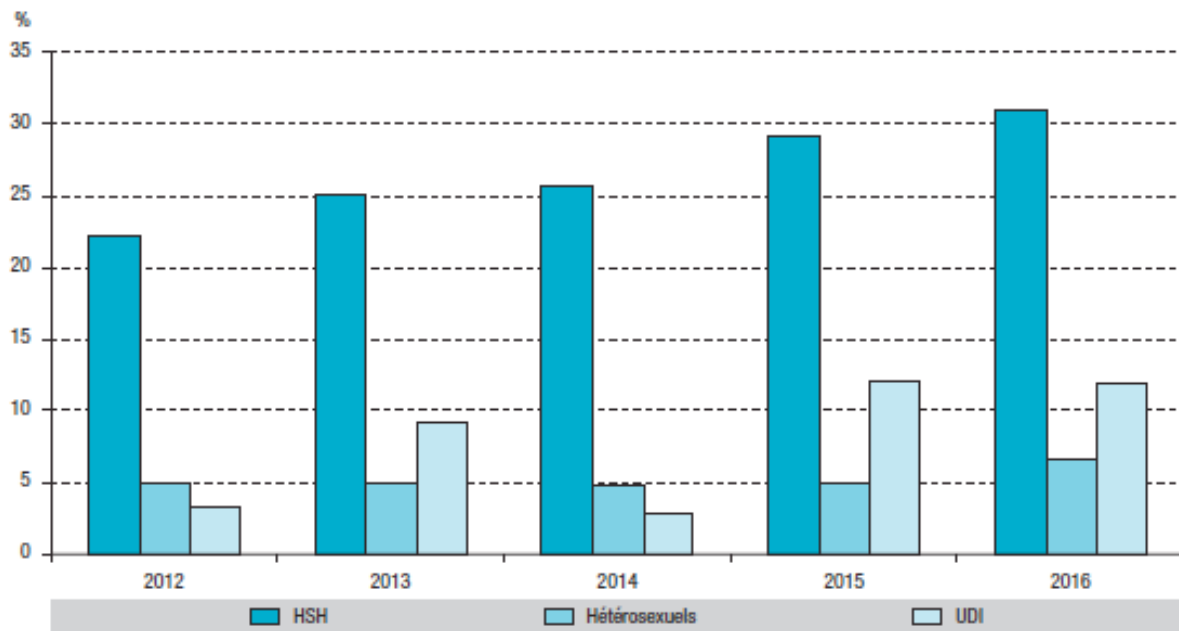
Les infections sexuelles transmissibles (IST) regroupent : la syphilis (première co-infection du VIH lors de la découverte de la séropositivité VIH), la gonococcie, les infections à *Chlamydia trachomatis* dont la lymphogranulomatose vénérienne rectale (36).

La fréquence des co-infections VIH + IST était globalement de 14,6 % (1837 co-infections sur 12 588 données) entre 2012 et 2016. Les HSH étaient les plus touchés par ces co-infections. Les co-infections VIH/IST étaient essentiellement observées chez les PVVIH de moins de 35 ans.

En 2016, le nombre d'infections par les IST continuait d'augmenter globalement avec les années (**Figure 6**). Les HSH étaient les PVVIH les plus touchés par ces co-infections : + 127 % entre 2014 et 2016 d'infection à *Neisseria gonorrhoeae*, plus de 90 % des cas des infections ano-rectales à *C. trachomatis*. Le nombre d'infections récentes uro-génitales à *C. trachomatis* et par la syphilis était stable en 2016 (1,2).

Le nombre de gonococcies était en augmentation dans le groupe des hétérosexuels depuis 2008, malgré un nombre encore faible, essentiellement chez les jeunes de moins de 25 ans.

Les UDI sont quant à eux plus touchés par les virus des hépatites - virus de l'hépatite B et de l'hépatite C.



IST : infections sexuellement transmissibles ; HSH : hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes ; UDI : usagers de drogues injectables.

Figure 6 : Fréquence des co-infections VIH/IST chez les PVVIH par année et mode de contamination entre 2012 et 2016 (36)

2.4 Les recommandations thérapeutiques actuelles

Il est recommandé de débiter un traitement antirétroviral chez tout patient diagnostiqué porteur du VIH, quelque soit le nombre de LT CD4, selon le rapport d'Experts français ainsi que dans les recommandations européennes et américaines (3,6,7).

Il est nécessaire de dépister les infections opportunistes avant l'introduction du traitement pour éviter un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire.

Les objectifs de la mise en route d'un traitement antirétroviral sont multiples :

- la réduction de la morbi-mortalité
- le maintien de la qualité de vie
- la restauration et la préservation du système immunitaire
- le contrôle de la CV plasmatique qui permet de limiter l'inflammation chronique, l'apparition de résistance des résistances, et la progression de la maladie vers le stade SIDA
- la réduction de la transmission du VIH.

Un taux de LT CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$ depuis plus de trois ans permet d'atteindre une mortalité comparable à celle de la population générale (6).

Il existe actuellement six classes thérapeutiques sur le marché :

- les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques 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 (INI)
- Les inhibiteurs de fusion (seul représentant : l'enfurvitide)
- Les antagonistes des co-récepteurs (CCR5) (seul représentant : le maraviroc).

De nouvelles recommandations ont été élaborées courant 2017 à la fois en France, en Europe et aux Etats-Unis.

2.4.1 Traitement antirétroviral chez un patient asymptomatique

Le traitement initial recommandé est l'association de deux INTI associé à un troisième agent entre un INNTI, un IP boosté ou un INI (6).

Des molécules à haute barrière génétique (IP boostés par le ritonavir (IP/r) ou par le cobicistat (IP/cobi) ou DTG) sont à privilégier dans un contexte de primo-infection avec un risque de mauvaise observance (3,6).

En outre, un INI - surtout le DTG - est préféré si la CV est très élevée pour l'abaisser au plus vite.

Le schéma thérapeutique est par la suite adapté aux résultats des tests génotypiques de résistance et de la recherche de l'allèle HLA-B*5701, dont les délais d'obtention sont généralement plus longs à obtenir. (3,6,7).

Depuis 2016, le ténofovir DF peut être remplacé par sa prodrogue, le ténofovir alafénamide (TAF) qui aurait une meilleure tolérance osseuse et rénal (3,7).

En France, le rapport d'Experts ne conseille le remplacement du TDF par le TAF que dans sa forme combinée avec FTC + EVG/cob, les autres formules combinées n'étant pas encore sur le marché et les prix étant pour le moment inconnus (6).

Le **Tableau 1** résume les schémas recommandés et les schémas alternatifs.

Tableau 1 : Combinaisons thérapeutiques recommandées en 2018 chez les patients infectés par le VIH

Combinaison thérapeutique	Rapport Morlat	EACS^{ab}	GUAAC^c	Particularités de prescription
Schémas recommandés				
TDF ^b /FTC + RPV	x	x		LT CD4 > 200/mm ³ et CV < 100 000 copies/mL
TDF/FTC + DTG	x	x	x	Clairance rénale > 60 mL/min
ABC/3TC + DTG	x	x	x	HLA B 57:01 négatif
TAF/FTC + EVG/cobi	x	x	x	CI ^d si clairance < 30 mL/min
TDF/FTC + RAL	x	x	x	LT CD4 > 200/mm ³ et CV < 100 000 copies/mL
TDF/FTC + DRV/r	x	x ^e		LT CD4 bas, CV élevée, grossesse
Schémas alternatifs				
DRV/r + RAL	x	x	x	Si CI ^d des INTI, CV < 100 000 copies/mL, LT CD4 > 200/mm ³
ABC/3TC + RAL		x	x	HLA B 57:01 négatif
ABC/3TC + EFV		x	x	HLA B 57:01 négatif
TDF/FTC + EFV		x	x	
TDF/FTC + ATV/r		x ^d	x	
ABC/3TC + ATV/r		x ^d	x	HLA B 57:01 négatif, CV < 100 000 copies/mL
ABC/3TC + DRV/r			x ^d	HLA B 57:01 négatif
TDF/FTC + DRV/r			x	
LPV/r + 3TC			x	Si CI ^d des INTI
TDF/FTC + RPV			x	LT CD4 > 200 mm ³ et CV < 100 000 copies/mL

^a: European A C S ; ^b: le TDF peut être remplacé par sa prodrogue TAF ; ^c: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents ; ^d: contre-indication ; ^e: le ritonavir peut être remplacé le cobicistat.

L'association TAF/FTC +RPV existe dans un STR (Odefsey[®]) ainsi que ABC/3TC + DTG (Triumeq[®]) et TAF/FTC + EVG/cobi (Genvoya[®]).

Le RAL est recommandé en une prise quotidienne de 2 comprimés de 600mg (Isentress[®]) lors de son association avec TDF/FTC, depuis avril 2018. Les recommandations américaines autorisent également ce dosage dans la bithérapie DRV/r + RAL (37,38).

2.4.2 Traitement antirétroviral dans les situations particulières

Chez les femmes en âge de procréer, plusieurs précautions sont à prendre :

- s'il existe un désir de grossesse et que la patiente ne prend pas de contraception, les INNTI sont à éviter. Depuis la CROI 2016, le DTG n'est pas recommandé chez la femme enceinte (39)
- pour les patientes sous contraceptif oral, il existe des interactions avec les IP/r et les INNTI.

Chez les patients atteints par le virus de l'hépatite B, le ténofovir DF est recommandé, le plus souvent associé soit à la lamivudine soit à l'emtricitabine.

Pour le VHC, il faut s'assurer de l'absence d'interaction médicamenteuse. Les schémas comportant le ténofovir, l'emtricitabine, l'abacavir ou la lamivudine sont à privilégier (6,40).

Lorsque les patients sont traités avec de la rifampicine, l'EFV ou le RAL sont préférés comme troisième agent. Les IP/r sont de puissants inducteurs enzymatiques. Leur prescription nécessite un remplacement de la rifampicine pour la rifabutine à dose réduite (6).

2.5 **Focus sur les IP et les INI**

2.5.1 Les inhibiteurs de la protéase

Les IP doivent être boostés par une faible dose de ritonavir (100 mg/jour en général).

Ils ont une très haute barrière génétique. Ils sont donc préférés comme traitement si l'observance du patient est mise en doute ou s'il existe une résistance aux INTI préexistante (3,6). Ils sont tous des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 (CYP 3A) et ont donc de multiples interactions médicamenteuses. Ils possèdent également une forte puissance virologique.

Trois IP sont actuellement utilisés : l'atazanavir/r, le lopinavir/r et le darunavir/r. Ils possèdent plusieurs effets indésirables communs :

- une mauvaise tolérance métabolique : apparition d'une dyslipidémie et d'une insulino-résistance avec un risque cardio-vasculaire majoré à long terme
- des troubles gastro-intestinaux : diarrhée, nausée.

Le LPV/r induit plus de risque métabolique et a une moins bonne tolérance digestive que l'ATV/ r ou le DRV/r. Il n'est actuellement plus dans les schémas de première ligne de traitement (6).

Le saquinavir/r et le fosamprenavir/r ont démontré une moins bonne tolérance, une moins bonne efficacité et contiennent un nombre plus élevé de comprimés par prise. Ils ne sont donc pas recommandés dans les options thérapeutiques actuelles. De plus un risque majoré d'hémorragie chez les patients hémophiles s'observait sous ces deux traitements.

2.5.1.1 *Le darunavir (DRV)*

Il est associé au ritonavir en une prise par jour à la posologie de 800mg/100mg ou en deux prises quotidiennes de 600mg/100mg.

- L'étude ARTEMIS a comparé le DRV/r au LPV/r, tous les deux associés à TDF/FTC dans un essai randomisé de non-infériorité. Celle-ci a montré une non-infériorité à S48 (41) et S96 (42). Une supériorité du DRV/r a été observée à S192 (43). Le bras LPV/r a montré une infériorité de la réponse virologique face au DRV/r chez les patients dont la CV initiale était supérieure à 5 log copies/mL.
- L'étude POWER 1 et 2 a observé chez des patients prétraités une meilleure réponse virologique dans 61 % des cas avec une meilleure reconstruction du pool de LT CD4 dans le bras DRV/r. Les effets indésirables principaux étaient la diarrhée, l'augmentation des triglycérides, du cholestérol total et des transaminases (> 5N dans 3-4%) (44).
- L'étude TITAN a comparé le DRV/r au LPV/r chez des PVVIH prétraités. Une non-infériorité à S48 a été observée. Les effets indésirables étaient comparables entre les deux bras avec une augmentation des triglycérides plus marquée dans le bras DRV/r et une meilleure tolérance digestive du DRV/r (45).

Un rash cutané de sévérité moyenne peut être observé au début de la prise de DRV/r du fait de son appartenance à la famille des sulfamides.

Le risque cardiovasculaire est majoré sous DRV/r, comme le montre l'étude ARTEMIS et l'étude Ryom *et al.* dont les résultats restent à confirmer par d'autres études (43,46).

Le DRV associé avec le cobicistat (150 mg) a montré une bioéquivalence chez les volontaires sains. Il est entré dans les recommandations de l'EACS comme alternative au DRV/r bien que le DRV/r reste recommandé en première ligne par le groupe d'Experts et les recommandations européennes (6,7).

2.5.1.2 L'atazanavir (ATV)

Il est associé au ritonavir en une prise quotidienne.

- L'étude CASTLE a comparé l'ATV/r au LPV/r associés à TDF/FTC chez des patients naïfs d'ARV. Une non-infériorité de l'ATV/r a été observée avec une réponse immuno-virologique identique à S48 et S96 semaines. La tolérance lipidique était meilleure sous ATV/r. Une hyperbilirubinémie était observée dans le bras ATV/r (47).
- L'étude ACTG A5202 a comparé l'ATV/r à l'EFV, tous deux associés soit à TDF/FTC soit à 3TC/ABC. L'efficacité est similaire dans les deux groupes avec un plus fort risque d'échec virologique (EV) sous ABC/3TC + ATV/r si la CV initiale était élevée (48).
- L'étude Clumeck *et al.* a comparé l'ATV/r à l'EVG associés à TDF/FTC. Elle trouve une efficacité semblable à la semaine 144 (49).
- L'étude ACTG A5257 a montré la efficacité virologique identique dans les trois bras à S96 (ATV/r, DRV/r ou RAL associés à TDF/FTC). Le bras ATV/r a eu plus d'effets indésirables avec élévation de la bilirubine et ictère ou effets gastro-intestinaux (50).

Les effets indésirables spécifiques de l'ATV sont une hyperbilirubinémie sans cytolyse hépatique associée, des lithiases rénales et vésiculaires ainsi qu'une néphrotoxicité. De ce fait, le groupe d'Experts a retiré l'ATV/r des schémas de 1^{ère} ligne devant la meilleure tolérance du DRV/r (6).

2.5.2 Les inhibiteurs de l'intégrase

Les INI possèdent une efficacité virologique élevée, un profil de tolérance fort (meilleure tolérance que les IP/r), et un faible taux d'interaction médicamenteuse (surtout DTG et RAL).

2.5.2.1 *Le raltégravir (RAL)*

Il est le premier représentant de la classe des INI.

- L'étude STARTMRK comparait le RAL à l'EFV associés à TDF/FTC chez des patients naïfs d'ARV. La non-infériorité du RAL a été montrée à S48 (51). Les auteurs concluaient à une supériorité du bras RAL à la 4^{ème} et 5^{ème} année de suivi (52). L'observance sous EFV était moins bonne du fait des effets secondaires. Le RAL abaissait la CV plus rapidement. Des résistances sur le RAL à S48 et sur le RAL et le FTC à 5 ans ont été observées. Ils observaient moins d'effets indésirables sous RAL avec notamment une diminution des triglycérides.
- Une non infériorité à S48 est observée dans l'étude de Markowitz *et al.* comparant le RAL à l'EFV associés à TDF/3TC chez des PVVIH naïfs d'ARV. La CV diminuait plus vite dans le bras RAL. La tolérance était bonne dans les deux bras (53).
- L'étude ACTG A5257 a comparé l'association TDF/FTC avec le RAL, le DRV/r ou l'ATV/r. L'efficacité virologique était équivalente à la 96^{ème} semaine entre les 3 bras (respectivement pour le RAL, le DRV/r et l'ATV/r en terme d'EV : 9,0 %, 14,9 %, 12,6 %). Des résistances sur le RAL (avec une résistance de niveau intermédiaire sur le DTG) ont été observées. Le RAL obtenait une meilleure tolérance métabolique (principalement sur le LDL cholestérol) et osseuse que les deux IP/r (50).

Les inconvénients du RAL sont :

- sa prise biquotidienne de 400mg
- le risque de sélection de variants résistants plus précoce qu'avec les IP/r ou le DTG (barrière génétique plus faible) (50,54)
- ses effets indésirables : rash cutané, syndrome d'hypersensibilité, myosite et rhabdomyolyse, dépression et troubles neuropsychiques

Les interactions médicamenteuses sont rares (surtout avec les anti-acides).

Une étude récente a montré que le RAL à 1200 mg (deux comprimés de 600 mg en une prise unique d'Isentress®) était non inférieure à S96 à la prise habituelle de RAL (400 mg deux fois par jour). Les deux bras avaient un temps identique jusqu'à l'obtention de l'indélectabilité

virale et jusqu'à l'EV avec une efficacité similaire chez les patients avec une CV > 100 000 copies/mL (37,38).

2.5.2.2 *L'elvitégravir (EVG)*

Il est combiné avec le cobicistat et est commercialisé dans une association en un comprimé unique quotidien (STR) associé au TDF/FTC (Stribild[®]) ou au TAF/FTC (Genvoya[®]).

Le cobicistat est un inhibiteur du cytochrome P450 ; il évite ainsi le métabolisme précoce de l'EVG, sans action sur le VIH, mais pourvoyeur de nombreuses interactions médicamenteuses.

Il inhibe également la sécrétion tubulaire de créatinine et entraîne donc une augmentation de la créatinine sans atteinte du débit de filtration glomérulaire. Cette augmentation survient dans les 4 premières semaines de traitement puis se stabilise. L'EVG/cobi n'est donc pas recommandé chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 70 ml/min.

Plusieurs essais randomisés ont montré une non-infériorité de l'EVG/cobi :

- comparé à l'EFV, associés tous deux à TDF/FTC à S48 et S144 chez des patients naïfs d'ARV avec une meilleure efficacité de l'EVG/cobi quel que soit le taux de la CV initiale. Des résistances sur les INI et les INTI sont apparues dans le bras EVG/cobi (55,56).
- comparé à l'ATV/r tous deux associés à TDF/FTC à S144 avec un nombre d'effets indésirables moins important dans le bras EVG/cobi. Le nombre de résistances était plus élevé dans le bras EVG/cobi (49).
- Comparé au RAL chez des patients pré-traités à S96. Le taux d'EV était similaire dans les deux bras, quel que soit la CV initiale. La récupération du nombre de LT CD4 était similaire également. Le RAL était moins bien toléré sur les transaminases mais moins pourvoyeur de diarrhées. Il faut noter l'apparition de résistances croisées sur le RAL et l'EVG (57).

Les effets indésirables principaux sont des troubles gastro-intestinaux, des infections respiratoires hautes et des céphalées.

Des résistances apparaissent sous traitement par EVG/c conférant également une résistance croisée avec le RAL sans modifier l'efficacité du DTG (55,57).

2.5.2.3 *Le dolutégravir (DTG)*

Il a l'avantage de se donner en une prise quotidienne de 50mg. La dose peut être augmentée à 50 mg deux fois par jour dans certaines situations à risque d'émergence de résistance.

- L'essai SPRING-2 a comparé le DTG au RAL associés à deux INTI (ABC/3TC ou TDF/FTC) chez des patients naïfs d'ARV. Une non-infériorité du DTG a été observée à S96. Aucune résistance dans le bras DTG n'a été observée (58).
- L'essai SINGLE a montré une supériorité du DTG + ABC/3TC par rapport à l'association l'EFV + TDF/FTC à S48 et à S144. Le DTG était efficace quel que soit le taux initial de CV. Le bras DTG obtenait un succès virologique plus rapidement et une meilleure récupération du taux de LT CD4 que le bras EFV (59).
- L'essai FLAMINGO a comparé le DRV/r au DTG associés au TDF/FTC ou à ABC/3TC chez des patients naïfs d'ARV. Le DTG a montré une supériorité à S48 et à S96 (défaut d'observance dans le bras DRV/r) (60,61). La réponse virologique était plus rapide dans le bras DTG même chez les patients ayant une CV initiale > 100 000 copies/mL. Les effets indésirables sévères ont été plus souvent observés dans le bras DTG que le bras DRV alors que la tolérance lipidique était meilleure chez les patients du bras DTG.
- L'essai SAILING a montré une supériorité du DTG vis à vis du RAL chez les patients naïfs de traitement par INI avec des résistances sur deux classes d'ARV. Peu de résistances sont apparues dans le bras DTG (62).

Une étude de Raffi *et al.* portant sur les patients des études précédemment citées n'a pas montré de différence significative entre le DTG et le troisième agent utilisé vis à vis de l'analyse des sous-groupes (âge, co-infections par le virus des hépatites, taux de LT CD4 initial, CV ou encore en fonction des INTI utilisés) (63).

L'étude de Jiang *et al.* quant à elle a montré dans une méta-analyse que le DTG est meilleur que l'EFV et le RAL, notamment sur la récupération du taux de LT CD4 et sur la réponse virologique en ITT (RR 1,07, IC95 [1,03-1,12], p = 0,0003) (64).

Le DTG possède une haute barrière génétique, supérieure à celles des autres INI. L'étude VIKING-3 a observé une efficacité du DTG chez les patients possédant des résistances à l'EVG et au RAL à S24 (65).

Le DTG est plutôt bien toléré : une hypersensibilité chez moins de 1% des patients, des insomnies et des céphalées (60,62) et autres troubles neuropsychiques, des diarrhées et des nausées (60,62,66), et une augmentation des CPK. Il n'y a pas eu d'augmentation du risque cardiovasculaire sous DTG (66).

Une étude de la CROI 2016 a cependant montré que le taux d'effet indésirable « en vie réelle » était la cause de 90,3 % de l'arrêt du DTG sur une cohorte de 387 patients. S'observaient principalement des insomnies (31,3 %), des problèmes gastro-intestinaux (29,5 %) et des problèmes psychiatriques (12,9 %) (67).

Le DTG augmente le taux de créatinine d'environ 10 % avec une augmentation de sa clairance sans modification du DFG. Cette augmentation est observée principalement durant les 4 premières semaines de traitement (66).

Il existe des interactions médicamenteuses surtout avec la metformine, la rifampicine et les anti-acides (inhibiteurs de la pompe à protons...).

2.6 Optimisation du traitement chez les patients contrôlés

L'optimisation du traitement a pour but :

- la réduction du nombre de prise journalière et du nombre total de comprimés
- l'éviction des effets indésirables potentiels
- la prévention de la toxicité à court ou long terme
- l'éviction d'interactions médicamenteuses
- la réduction des coûts
- la préparation à une grossesse programmée
- la mise en adéquation du traitement avec les nouvelles recommandations (situations de plus en plus rares).

Une diminution de dose de traitement sur l'EFV peut-être envisagé chez certains patients qui ont une mauvaise tolérance à ce dernier. Aucune diminution de dose des IP/r n'est recommandée à ce jour, selon le rapport d'Expert.

Cependant, l'arrêt du ritonavir lors de son association avec l'ATV a été évalué avec une majoration de la dose d'ATV à 400 mg/jour. Cette option n'est à envisager que chez les patients dont l'observance est optimale selon le rapport d'Expert.

Les stratégies de switch entre une trithérapie classique vers des trithérapies en un comprimé unique quotidien (STR) peuvent être envisagées avec les contre-indications habituelles de chaque traitement (statut HA, clairance rénale...) (8).

L'allègement thérapeutique repose actuellement sur les bithérapies et les monothérapies.

2.6.1.1 Monothérapies

Plusieurs études de monothérapie d'IP/r ont été réalisées chez des patients sans résistance aux IP. Elles montrent un maintien d'une CV indétectable chez la plupart des patients.

Dans les essais MONOI et MONET, la non-infériorité de l'efficacité virologique des monothérapies à base de DRV/r n'a pas été prouvée en comparaison aux trithérapies avec l'apparition des rebonds virologiques. Un taux d'EV plus élevé que dans le bras monothérapie était également observé. Tous les patients ont obtenu une CV < 50 copies/mL dès la reprise d'une trithérapie classique (9,10).

L'essai PIVOT a montré une non-infériorité des monothérapies d'IP/r, tout IP/r confondu (68). Ceci coïncide avec d'autres études sur les monothérapies d'IP/r (11,69,70).

La monothérapie ne s'envisage que chez les patients sans mutation de résistance sur les IP, avec une CV < 50 copies/mL pendant au moins six mois et sans co-infection par le virus de l'hépatite B (7). Le rapport d'Experts et les GUAA ne les recommandent qu'en cas de prescription individualisée au cas par cas (3,8). Une bonne observance du traitement est indispensable pour éviter l'émergence de résistance sur la classe des IP.

Les études menées sur la monothérapie d'ATV/r ont dû être abandonnées devant la survenue d'EV trop importants (71).

Les monothérapies de DTG ne sont pour le moment pas recommandées devant l'apparition d'EV. Dans l'étude DOMONO, les auteurs observent des EV principalement après S24 avec apparition de résistance sur le gène de l'intégrase, rendant la monothérapie de DTG inférieure au groupe contrôle (72).

Dans l'étude DOLAM, des EV sont constatés à la fois dans le bras bithérapie 3TC + DTG à S12 (sans acquisition de résistance) et dans le bras monothérapie de DTG à S24, rendant la monothérapie inférieure au bras contrôle. Chez ces patients en EV de monothérapie, des résistances à la fois sur l'intégrase et sur la transcriptase inverse ont été observées (73).

Ces résultats sont discordants avec l'étude de Gubavu *et al.* qui avait observé un succès virologique chez 98 % de leurs patients sous mono- ou bithérapie à base de DTG dans leur petite cohorte rétrospective de 52 patients dont seulement 21 patients étaient sous monothérapie de DTG (74).

2.6.1.2 *Bithérapies*

- **Bithérapies à base d'IP/r et d'INTI**

Le rapport d'Experts recommande plusieurs schémas à base d'IP/r et d'INTI (8):

- LPV/r + 3TC : une non-infériorité a été observée à S48 comparé au bras trithérapie (LPV/r + 3TC ou FTC + 1 INTI). Le nombre de blips était similaire dans les deux bras. Les effets indésirables étaient principalement gastro-intestinaux. Les auteurs observaient une légère augmentation du cholestérol total et du LDL-cholestérol dans le bras bithérapie (15).
- ATV/r + 3TC: une non-infériorité a été observée à S48 (étude ATLAS-M (13) et étude SALT (14)) et à S144 (étude AtLaS (12)) entre le bras bithérapie et le bras ATV/r + 2 INTI. Les principaux effets indésirables étaient des lithiases rénales (comparables entre les deux bras) et une hyperbilirubinémie de grade 3-4 dans le bras bithérapie. Le nombre de blips était similaire entre les deux bras.
- DRV/r + 3TC : une non-infériorité a été constatée à S48 avec une majoration des taux de cholestérol total, de LDL cholestérol dans le bras bithérapie (16).

Tous ces schémas ont démontré une non infériorité comparés aux trithérapies conventionnelles.

- **Bithérapies à base d'IP /r + INNTI**

La bithérapie à base de DRV/r + RPV n'est pour le moment pas recommandée par le rapport d'Experts malgré de bons résultats en raison du faible effectif des études réalisées jusque-là (8). En effet, l'essai Probe a été réalisé chez soixante PVVIH déjà contrôlés comparant un bras DRV/r + RPV à une trithérapie classique avec IP/r (le plus souvent TDF/FTC). La non-infériorité a été démontrée à S24 et S48, avec une absence de blips dans le bras bithérapie. La tolérance était plutôt bonne avec une légère augmentation des taux de cholestérol total et de HDL cholestérol dans le bras bithérapie (17).

- **Bithérapies à base d'IP/r et d'INI**

- IP/r + RAL

Les bithérapies IP/r + RAL bien que démontrant une bonne efficacité virologique à la fois chez les patients naïfs d'ARV que chez les patients prétraités ne sont pas conseillées en 1^{ère} intention du fait de la prise de traitement biquotidienne et en raison du coût du traitement. Elles restent réservées au cas par cas (surtout si CI des INTI) (8).

- Dans l'étude NEAT/ANRS 143, la combinaison DRV/r + RAL a été associée ou non au TDF/FTC, chez des patients naïfs d'ARV. Une non-infériorité de la bithérapie a été constatée à S96. Le taux de LT CD4 inférieur à 200/mm³ et une CV initiale > 5 log copies/mL étaient des facteurs d'EV dans le bras de la bithérapie. Des résistances sur le RAL ont été observées durant l'étude (18).
- L'essai ACTG A5262 a montré un taux d'EV de 16 % [IC95 10-24] à S24 et 28 % [IC95 19-36] à S48 pour la bithérapie DRV/r + RAL chez des PVVIH naïfs de traitement antirétroviral. L'EV était associé à une CV initiale > 100 000 copies/mL avec l'apparition de résistance sur les INI et un taux de LT CD4 < 200 cellules/mm³ (19,75).
- L'étude RADAR compare TDF/FTC + DRV/r à la bithérapie DRV/r + RAL sur 48 semaines chez les PVVIH naïfs d'ARV. Le taux d'EV était plus important dans le bras bithérapie, rendant la bithérapie inférieure. Les patients du bras bithérapie obtenaient une CV indétectable plus rapidement que le bras trithérapie ainsi qu'une amélioration de leur densité osseuse. Il n'y a eu aucune apparition de résistance (76).
- L'essai SPARE a comparé une bithérapie DRV/r + RAL à une trithérapie LPV/r + TDF/FTC sur 48 semaines chez des PVVIH pré-traités contrôlés. Les auteurs n'observaient pas de différence significative entre les deux bras quant à la réponse virologique. Une amélioration de l'eGFR était constatée dans le bras bithérapie (20).
- L'étude de Calza *et al.* a conclu au maintien d'une CV indétectable chez 90 % des patients prétraités mis sous bithérapie DRV/r + RAL à S48 avec une bonne tolérance (diminution du taux de triglycérides diminution de la prévalence de protéinurie tubulaire) et seulement deux EV. A noter que les patients de cette cohorte étaient à la fois naïfs de RAL et de DRV/r (23).
- Dans l'étude de Madeddu *et al.*, la probabilité d'EV sous DRV/r + RAL était de 7 % [IC95 1-13] à M12 et de 9 % [IC 95 2-16] à M24. Le sexe féminin et un plus grand

âge étaient des facteurs associés à un moindre risque d'échec thérapeutique. Dans cette étude le nadir de LT CD4 et le statut de co-infection par les virus des hépatites n'étaient pas associés à un plus haut risque d'échec thérapeutique (77).

- L'essai SECOND-LINE a étudié la bithérapie RAL + LPV/r comparé au LPV/r + 2 INTI chez des PVVIH contrôlés. La non-infériorité du bras RAL a été démontrée à S48 sauf chez les patients avec une CV initiale > 100 000 copies/mL. Le bras RAL a obtenu une CV indétectable plus rapidement que le bras trithérapie. Des résistances aux INI et à la TI ont été trouvées mais aucune sur les IP/r (21).
- L'étude KITE a étudié la bithérapie LPV/r + RAL comparée à une trithérapie classique chez des patients prétraités sans résistance connue sur les IP. Le succès virologique était similaire dans les deux groupes avec 91,7 % [IC95 83-100] à S48 dans le bras trithérapie contre 88,2 % [IC95 75-100] dans le bras trithérapie classique (p = 0,70) (22).
- L'étude de Serrantino *et al.* a montré une absence de différence significative entre les trois bras de bithérapies : DRV/r associé à RAL, ETR ou MVC chez des patients prétraités. Le taux d'EV était de 31,2 % (78).

Une étude sur RAL + ATV/r a démontré une efficacité à S24 et S48 mais chez un faible effectif (seulement 26 patients inclus) (79). Cependant l'essai SPARTAN qui comparait la bithérapie RAL + ATV/r à ATV/r + TDF/FTC a dû être stoppé devant l'apparition d'effet indésirable grave dû à l'ATV/r (hyperbilirubinémie de grade 4) et l'apparition de résistance au RAL (80). Cette bithérapie n'est donc pas recommandée à l'heure actuelle selon le rapport d'Experts (8).

○ IP/r + DTG

Le DTG associé au DRV/r a montré de bons résultats notamment dans l'étude de Capetti *et al.* qui a constaté à S48 un taux de succès virologique de 90,8 % chez des PVVIH prétraités avec des résistances sur plusieurs classes. Aucune apparition de résistance n'a été observée durant le suivi (24).

Ces résultats sont également observés dans l'étude de Gubavu *et al.* qui constatait un taux de 98 % de succès virologique toutes combinaisons thérapeutiques confondues à M32 (monothérapie et bithérapies de DTG). Cependant seulement treize patients étaient sous

bithérapie dans cette cohorte (huit sous ATV + DTG, quatre sous ATV/r +DTG et un patient sous DTG + DRV/r) (74).

L'association du DTG avec les IP/r a été décrite sur un plan pharmacologique dans plusieurs études.

Le DTG associé à l'ATV voit sa concentration augmenter de manière importante. Ce résultat s'explique par le fait que l'ATV est un inhibiteur de l'UGT1A1 qui métabolise principalement le DTG. Les concentrations de DTG restent efficaces que l'ATV soit boosté ou non par le ritonavir (81–84).

A contrario lors de son association avec le DRV/r, il a été observé une diminution de la concentration plasmatique du DTG, avec des cas en dessous de sa C_{min} efficace (81–85). Ces études ne conseillent pas pour autant une adaptation des doses du DTG, que le DRV/r soit en prise uni ou biquotidienne.

L'étude DUALIS a montré des taux de concentrations efficaces chez dix patients qui avaient en outre une adhérence optimale (86).

Lors de la CROI 2018, une étude a montré que l'association DTG + DRV/cobi semblait moins délétère que DRV/r + DTG. En effet, une faible diminution des concentrations de DRV et de DTG (< 10%) est observée avec des taux restant supérieurs à la C_{min} efficace (87). Ces résultats avaient été constatés dans l'étude de Gerasconi *et al.* avec la C_{24} du DTG qui doublait après le switch du DRV/r par le DRV/cobi ($p < 0,001$) (88). Cette association semble donc à privilégier lorsque le DRV/cobi sera disponible en France.

- **Bithérapies sans IP/r ni INTI**

Les bithérapies sans IP/r de type INI + INNTI sont principalement représentées par DTG + RPV est sont recommandés en cas d'optimisation de traitement (8).

- L'essai SWORD 1 et 2 a comparé le DTG + RPV à une trithérapie classique dans une étude de non-infériorité qui a constaté à S48 un résultat équivalent avec 95 % de succès virologique dans les deux bras. Un patient a développé une résistance sur les INNTI (K101K/E) sans apparition de résistance sur les INI. A noter toutefois des effets indésirables (grade 1 et 2) plus marqués dans le groupe DTG + RPV que dans le bras trithérapie (respectivement 17 et 2) (89).

- L'étude rétrospective de Gubavu *et al.* a observé 98 % de succès virologique (toutes combinaisons thérapeutiques confondues entre monothérapie et bithérapie de DTG) dont 11 patients qui étaient sous DTG + RPV. Seul un patient (DTG + MVC) a présenté un EV sur les 32 mois de suivi (74).
- Une cohorte observationnelle italienne a suivi sur 48 semaines les patients sous bithérapie DTG + RPV avec un taux d'efficacité virologique de 81 % à S24 (nombre important de perdus de vue sur les 48 semaines de suivi). Des résistances sur la RPV ont été observées durant le suivi (90).

Les bithérapies RAL + MVC sont contre-indiquées devant les EV constatés et les effets indésirables (3,7,8,91).

- **Recommandations européennes et américaines**

L'EACS recommande trois schémas de switch par bithérapie : DTG + RPV, 3TC+DRV/r (ou DRV/c) ou 3TC+ATV/r (ou ATV/c), similaires aux recommandations françaises (7).

Les recommandations américaines recommandent plusieurs schémas : DRV/r + 3TC et DTG + RPV (17,90). Le schéma DRV/r + RAL est conseillé dans le cadre d'une prescription individualisée uniquement et le schéma DTG + 3TC est encore à l'étude. Les monothérapies d'IP/r ou de DTG ne sont pas recommandées. Les bithérapies à base de MVC (avec RAL ou DRV/r), ou d'ATV/r + RAL ne sont pas recommandées.

2.7 Objectifs de la thèse

L'objectif principal de ce travail était de décrire au sein d'une population de PVVIH suivis dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine la réponse virologique des bithérapies contenant du DRV/r associé aux INI (RAL, DTG). La description de la réponse virologique portait sur les données immunologiques, virologiques et les raisons de l'échec virologique.

Les objectifs secondaires portaient sur la tolérance lipidique, rénale, hépatique et cardiovasculaire de ces régimes d'ARV.

3 Matériel et méthodes

3.1 Données sur la Cohorte ANRS CO3 Aquitaine et le GECSA

En 1987, un système de surveillance hospitalier de l'infection par le VIH en Aquitaine a été mis en place : le Groupe Epidémiologique Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA). Il avait pour but d'organiser la collecte des informations sur les PVVIH.

Depuis 1992, la cohorte Aquitaine CO3 est reconnue par l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) et fait partie de l'Action Coordonnée n°7 (AC7). Elle est composée d'une équipe multidisciplinaire : cliniciens, biologistes, épidémiologistes et statisticiens. La coordination épidémiologique est assurée par le Centre de Recherche INSERM U897, au sein de l'Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement (ISPED) de l'Université de Bordeaux Segalen.

Les patients de cette cohorte sont suivis par les services d'infectiologie du C.H.U de Bordeaux et par huit hôpitaux publics du Sud-Ouest : Périgueux, Libourne, Villeneuve-sur-Lot, Arcachon, Bayonne, Dax, Mont-de-Marsan et Pau.

Les sujets inclus dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3 sont atteints par le virus du VIH, tous sexes confondus, tous groupes de contamination confondus, tous stades d'infection par le VIH confondus.

L'objectif principal de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine est l'étude des tendances temporelles de l'histoire naturelle et sous traitement de l'infection par le VIH.

Les objectifs spécifiques sont multiples :

- identifier les déterminants de la progression de l'infection par le VIH
- quantifier les facteurs pronostiques
- évaluer les modalités de prise en charge des patients et étudier leur impact sur la progression de la maladie
- réaliser la surveillance épidémiologique de l'infection par le VIH en Aquitaine
- identifier les problématiques émergentes médicales et psycho-sociales chez les PVVIH.

Un questionnaire permet la collecte confidentielle et standardisée des données cliniques, biologiques, thérapeutiques et épidémiologiques renseignées soit par le médecin soit par l'Attachée de Recherche Clinique. Les critères d'inclusion dans la cohorte Aquitaine sont :

- une infection confirmée par le VIH-1, quel que soit le stade clinique
- deux contacts au moins avec les services participants à la cohorte ANRS CO3 Aquitaine, ou un premier contact à l'inclusion, suivi d'une date documentée de décès
- un âge supérieur ou égal à 13 ans
- un consentement éclairé donné par le patient (92).

En 2013, 8480 patients étaient inclus dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine. Un quart des patients étaient des femmes et les groupes de contamination étaient représentés de manière homogène (39,1 % HSH, 28,9 % hétérosexuels et 22,0 % UDI). Le suivi médian était de 6,5 années après leur inclusion [IIQ 2,2-13,2 ans]. Plus de la moitié des patients ont été inclus entre 1996 et 2013, date de l'ère des trithérapies hautement actives (HAART) (93).

3.2 Modèle et population de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique, descriptive, non interventionnelle et rétrospective. Elle a pour but d'évaluer la réponse virologique et la tolérance du DRV/r associé aux INI chez les PVVIH inclus dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine et ayant reçu au moins une fois un traitement incluant du DRV/r et un INI associé.

Cette sous-étude est nichée au sein d'une étude sur l'utilisation en pratique courante du DRV toute combinaison thérapeutique confondue des PVVIH de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine.

Les critères d'inclusion étaient tout patient de plus de 18 ans infecté par le VIH-1, inclus dans la cohorte ANRS C03 Aquitaine ayant reçu au moins une fois un traitement associant DRV/r et INI, quelle que soit la durée de ce traitement entre le 01/02/2007 et le 31/12/2015.

Les critères de non-inclusion étaient les patients inclus dans un essai en double aveugle avant le 01/02/2007 et les patients infectés par le VIH-2 seul.

3.3 Recueil de données

3.3.1 Variables mesurées au moment de la mise sous DRV

Pour les cas inclus, les caractéristiques démographiques et cliniques, les caractéristiques liées à l'infection du VIH, les caractéristiques liées au traitement, les comorbidités ont été recueillies sur une base de données informatiques de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine issue du GECSA.

3.3.1.1 Les caractéristiques démographiques et cliniques

Ont été renseignés l'âge (en années), le sexe, l'IMC (dernier poids disponible dans une fenêtre de deux ans et dernière taille disponible) en kg/m^2 .

3.3.1.2 Les caractéristiques liées au VIH

Ont été renseignés le groupe de contamination (HSH, hétérosexuel, UDI, autres), le stade de l'infection, la durée depuis la première sérologie positive (en années), le nadir de LT CD4 (en cellules/ mm^3), la dernière mesure de LT CD4 (en cellules/ mm^3 , dans un délai de moins d'un an), le ratio LT CD4/LT CD8 (dans un délai d'un an), l'indélectabilité de la dernière mesure de la CV (dans un délai d'un an ; oui/non), le nombre d'échecs virologiques définis par une CV > 1000 copies/mL ou 2 CV > 50 copies/mL et < 1000 copies/mL consécutives après l'obtention d'une CV < 50 copies/mL.

3.3.1.3 Les caractéristiques liées au traitement

Ont été renseignés le statut chez les naïfs de DRV (naïf de tout ARV, prétraité en échec avec dernière CV > 50 copies/mL, prétraités contrôlés avec dernière CV < 50 copies/mL), le nombre de lignes de traitement antérieurs, la posologie du DRV/r, le nombre de prise par jour ainsi que les traitements non VIH hypolipémiants (au moins une fois dans un délai d'un an ; co-prescription de statines et/ou de fibrates).

3.3.1.4 Les comorbidités

- **Insuffisance rénale**

Sa présence est définie selon l'eGFR en mL/min/1,73m² calculé selon la formule MDRD : $186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/L}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 1,21$ pour les sujets africains $\times 0,742$ pour les femmes. Deux définitions sont utilisées :

- maladie rénale chronique parmi liste du CIM10 (**Annexe 1**)
- au moins deux eGFR < 60 mL/min/1,73m² consécutifs.

- **Dyslipidémies**

Nous avons analysée la dernière mesure de cholestérol total, d'HDL-cholestérol, de LDL-cholestérol et de triglycérides en mmol/L dans un délai d'un an. Une dyslipidémie était considérée si était constatées :

- une élévation du cholestérol total $\geq 6,2$ mmol/L (240 mg/dL), et/ou une élévation du cholestérol LDL $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL), et/ou une diminution du cholestérol HDL $\leq 0,9$ mmol/L (35 mg/dL) et/ou une élévation des triglycérides $\geq 2,3$ mmol/L (200 mg/dL), au moins une fois dans un délai d'un an
- une prise de traitement par statines et/ou fibrates.

- **Marqueurs de risque cardiovasculaire**

Le risque de survenue d'évènement coronarien à cinq ans était évalué par l'équation D:A:D selon les critères suivants : âge (en années), sexe, antécédents familiaux d'évènements cardiovasculaires (au moins un événement parmi les codes CIM10 (**Annexe 2, 3 et 4**)), tension artérielle systolique en mmHg (mesure la plus proche dans un délai de deux ans autour de la première mise sous DRV), statut tabagique (actuel/antérieur/jamais), cholestérol et HDL cholestérol (en mmol/L, mesure la plus proche dans une fenêtre de deux ans autour de la date de la 1^{ère} mise sous DRV), diabète, durée d'exposition au lopinavir (en années), exposition en cours à l'abacavir. Quatre groupes de risque existaient:

- le groupe de risque faible avec un risque de survenue d'évènement coronarien à cinq ans inférieur à 1 %
- le groupe de risque intermédiaire avec une risque de survenue d'évènement coronarien à cinq ans compris entre 1 et 5 %

- le groupe de risque élevé avec un risque de survenue d'évènement coronarien à cinq ans compris entre 5 et 10 %

- le groupe de risque très élevé avec un risque de survenue d'évènement coronarien à cinq ans supérieur à 10 %.

Le risque de survenue d'évènement coronarien à 10 ans était évalué par le score de Framingham selon les critères suivants : âge (en années), sexe, pression artérielle systolique (en mmHg : traitée ou non, mesure la plus proche dans une fenêtre de deux ans autour de la 1^{ère} mise sous DRV), fumeur actuel (oui/non), cholestérol et HDL cholestérol (en mmol/L, mesure la plus proche dans une fenêtre de deux ans autour de la date de la 1^{ère} mise sous DRV), diabète. Trois groupes de risques existaient:

- un groupe de risque faible avec un risque de survenue d'évènement coronarien à 10 ans inférieur à 10%
- un groupe de risque intermédiaire avec un risque de survenue d'évènement coronarien à 10 ans compris entre 10 et 20 %
- un groupe de risque élevé avec un risque de survenue d'évènement coronarien supérieur à 20 %.

Nous avons retenu pour définition des événements cardiovasculaires:

- un IDM avec au moins un événement parmi les critères CIM 10 de l'**Annexe 2** ou au moins un traitement par pontage ou par angioplastie ;
- un événement vasculaire du SNC avec au moins un événement parmi les codes CIM 10 de l'**Annexe 3** ;
- un événement vasculaire périphérique avec au moins un événement parmi les codes CIM10 de l'**Annexe 4** ou au moins un traitement par endartériectomie.

3.3.2 Variables mesurées après la première mise sous DRV

Les données suivantes ont été renseignées après la mise sous DRV :

- la survenue ou non de décès
- le nombre de perdus de vue – correspondant à un patient vivant à la date de la dernière visite, avec un délai entre la date de dernière visite et la date de fin d'observation (date de point correspondant au 30/06/2016) supérieur ou égal à 2 ans.

3.3.2.1 *Les données virologiques*

- La mesure de la CV avec indétectabilité à M12, M24 et M36, définie comme une CV < 50 copies/mL (mesure la plus proche dans une fenêtre de +/- 4 mois);
- la mesure du taux de LT CD4 en cellules/mm³ à M12, M24 et M36 (mesure la plus proche dans un délai de +/- 4 mois) ;
- la survenue d'un EV selon la définition du rapport d'Expert 2014 avec deux définitions après obtention d'un ARN VIH < 50 copies/ml :
 - définition n°1 : deux ARN VIH > 50 copies/mL consécutifs
 - définition n°2 : un ARN VIH > 1000 copies/mL ou deux ARN VIH > 50 copies/mL et < 1000 copies/mL consécutifs.

La date de l'EV est définie par la date du 1^{er} ARN VIH > 50 copies/mL. S'il y a eu un EV sous DRV, la séquence de traitement en cours, la mesure de LT CD4 en cellules/mm³ (dans une fenêtre de +/- 4 mois) et le ratio de LT CD4/LT CD8 (dans une fenêtre de +/- 4 mois) ont été renseignés pour chaque patient.

3.3.2.2 *Les données thérapeutiques*

Les changements de lignes thérapeutiques ont été renseignés comme un **switch** « **interclasse** », défini comme l'arrêt du DRV. Il pouvait s'agir d'un changement de combinaison thérapeutique ou d'un arrêt total de traitement.

Si un switch a été réalisé, les données suivantes ont été détaillées : la séquence de traitement suivante, le délai jusqu'au switch (en mois) et la raison du switch (survenue d'événement indésirable, décision du patient, simplification thérapeutique, etc...).

S'il n'y a pas eu de switch, la durée du traitement jusqu'à la date de fin d'observation (30/06/2016) a été renseignée.

3.3.2.3 *Les données vis à vis des tolérances*

La **tolérance lipidique** a été étudiée avec la survenue d'une dyslipidémie à M6 et M12. Les mesures du cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol et triglycérides à M6 (mesure la plus proche dans un délai de +/- trois mois), M12 (mesure dans la fenêtre la plus

proche trois mois avant et six mois après), M24 et M36 (mesure la plus proche dans une fenêtre de +/- six mois) et la prise de statines et/ou fibrates au moins une fois après la 1^{ère} mise sous DRV ont été analysées.

La **tolérance hépatique** a été étudiée avec la mesure des transaminases (ASAT et ALAT) à M6 (mesure la plus proche dans un délai de cinq mois avant et trois mois après) et à M12 (mesure la plus proche dans une fenêtre de +/- trois mois).

La **tolérance rénale** a été analysée avec la survenue de lithiase sous DRV (parmi les codes CIM 10 cités dans l'**Annexe 5**) et la survenue d'une maladie rénale chronique (au moins une fois un des critères parmi la liste CIM 10 de l'**Annexe 1**)

La **tolérance cardiovasculaire** avec l'évaluation du risque cardiovasculaire à M12 et M24 (risque de survenue d'événement coronarien à cinq ans selon l'équation D:A:D et à dix ans selon le score de Framingham) et la survenue d'un événement cardiovasculaire (IDM, vasculaire-SNC et vasculaire périphérique **Annexes 2, 3 et 4**) ont été évaluées.

3.4 Analyse statistique

3.4.1 Aspects statistiques

L'analyse statistique a été réalisée sur les données disponibles. Pour les variables décrites au moment de la première mise sous DRV/r ou lors du suivi, si la mesure n'était pas disponible à cette date, la dernière valeur dans le suivi du patient a été prise en compte. Selon les délais précédemment décrits, la mesure a pu être considérée comme manquante.

Pour les courbes de survie, la date d'origine correspondait à la date de 1^{ère} mise sous DRV/r. La date des dernières nouvelles était la date de dernière visite pour les patients perdus de vue. La date de décès était renseignée. La date de fin d'observation (ou date de point) était le 30/06/2016. Pour les patients ayant subi l'événement étudié dans la courbe, le délai de suivi était le temps écoulé entre le temps d'origine et la date de survenue de l'événement. Pour les autres patients, le délai de suivi était le temps écoulé entre la date d'origine et la date de censure correspondant à la date des dernières nouvelles, au décès ou à la date de point.

Nous avons réalisé sur les données deux analyses statistiques :

- une analyse en intention de traiter (ITT)
- une analyse sous traitement (dite « analyse sous DRV ») avec une censure de la description des variables à la date d'arrêt du DRV ou à la date de point si le traitement a été poursuivi.

Il s'agit d'une sous-étude nichée au sein d'une étude sur l'utilisation en pratique courante du DRV toute combinaison thérapeutique confondue des PVVIH de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine. Il a été décidé dans le modèle des sous-études de ne pas faire apparaître les p dans l'analyse statistique des résultats.

3.4.2 Méthodes statistiques

Les données ont été rangées en classes ou décrites sous forme de variables qualitatives.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de proportion. Les variables quantitatives ont été décrites en terme de médiane et d'intervalle interquartile [IIQ 25-75].

Les courbes de survie ont été tracées à partir de l'estimateur de Kaplan-Meier. Les analyses ont été menées sous le logiciel SAS® (version 9.3 ou ultérieure).

3.4.3 Critères d'évaluation principal et secondaires

3.4.3.1 Critère d'évaluation principal : la réponse virologique

L'analyse a été faite « en intention de traiter » (ITT) – analyse quels que soient les changements de traitement – et « analyse sous DRV » – analyse avec censure au 1^{er} arrêt de DRV/r. Elle a été décrite selon le statut naïf de DRV ou avec antécédent de DRV.

Pour chaque bras, ont été renseignés :

- l'ARN VIH à M12, M24 et M36
- le taux de LT CD4 à M12, M24 et M36
- la durée d'obtention de l'indélectabilité virale sous DRV
- le temps en succès virologique sous DRV.

Les patients en EV ont été analysés avec pour chacun une description :

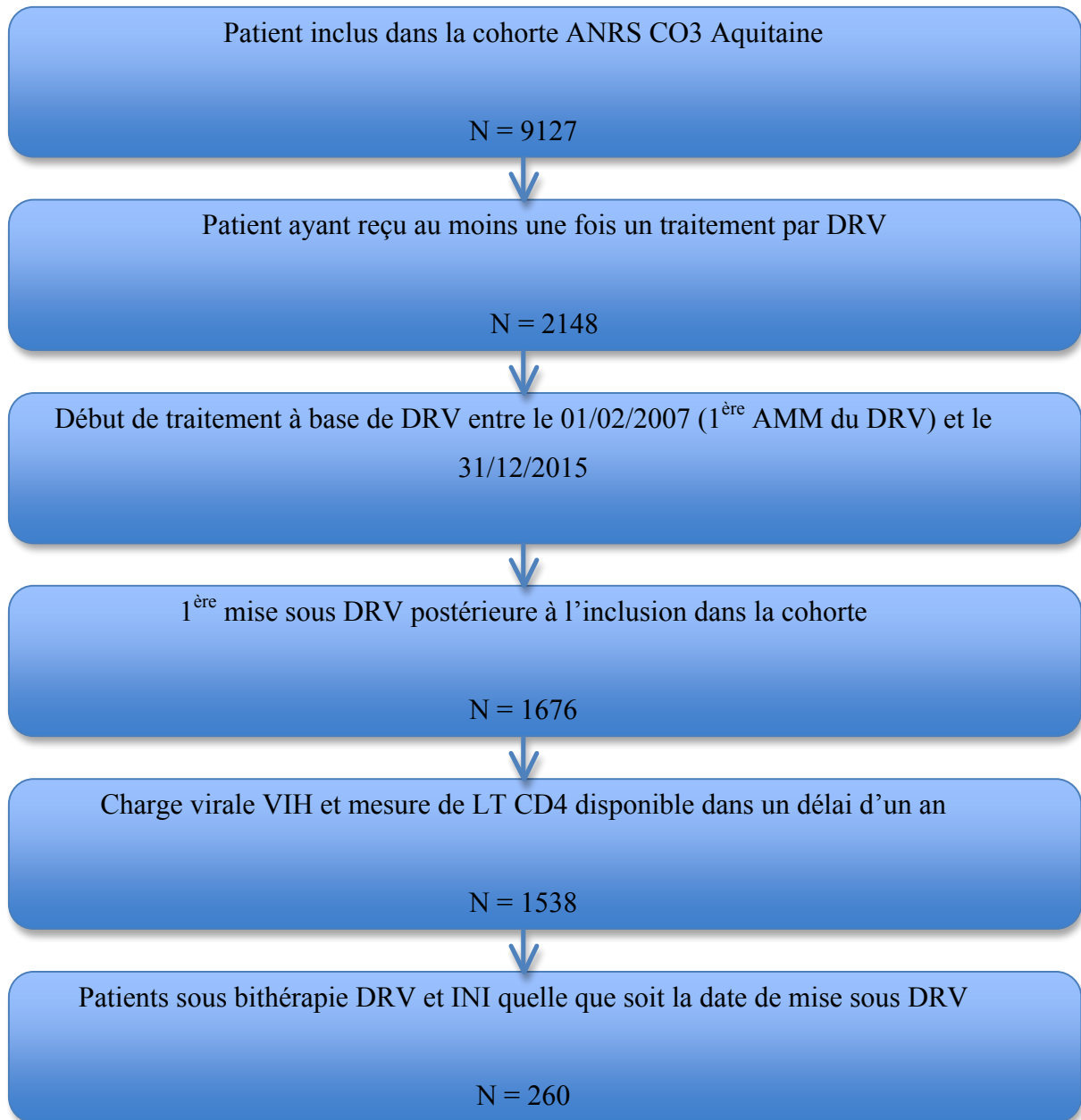
- des caractéristiques démographiques : âge, sexe et IMC
- des caractéristiques liées à l'infection VIH : groupe de contamination, stade de l'infection, durée depuis la première sérologie positive, nadir de LT CD4, dernière mesure de LT CD4, ratio LT CD4/LT CD8, CV VIH
- du nombre de ligne de traitements antérieurs
- du nombre d'EV antérieurs.

3.4.3.2 Evaluation de la tolérance

Les analyses ont été effectuées « en ITT » et « analyse sous DRV » pour chacun des deux bras: lipidique, hépatique, rénale et cardiovasculaire.

4 Résultats

4.1 Diagramme de flux



4.2 Caractéristiques générales des patients sous bithérapie DRV avec INI

Deux cent soixante données ont été incluses dans la sous-analyse bithérapie DRV + INI. Elles correspondaient à 217 patients qui durant les huit années de suivi ont eu au total 260 fois la combinaison DRV/r + INI (arrêt de la combinaison, reprise de la combinaison, changement d'INI...). Nous considérerons que les 260 combinaisons correspondent à des « patients » dans la suite des résultats.

Les caractéristiques générales de la population sont résumées dans les **Tableau 2**.

Parmi les 260 patients inclus, deux bras sont à considérer.

→ Cent six patients étaient naïfs de traitement par DRV :

- 93 patients (87,7 %) étaient sous DRV/r + RAL dont 13 naïfs de tout ARV, 32 prétraités en échec, 48 prétraités contrôlés
- 9 patients (8,5 %) sous DRV/r + DTG dont cinq prétraités en échec et quatre prétraités contrôlés
- 2 patients (1,9 %) étaient sous DRV (non boosté) + RAL tous deux prétraités en échec
- 2 patients (1,9 %) sous DRV (non boosté) + DTG dont un prétraité en échec et un prétraité contrôlé.

→ Cent cinquante-quatre patients avaient des antécédents de traitement par DRV :

- 2 patients (1,3 %) étaient sous DRV (non boosté) + DTG
- 2 patients (1,3 %) sous DRV (non boosté) + RAL
- 62 patients (40,3 %) sous DRV/r + DTG
- 88 patients (57,1 %) sous DRV/r + RAL.

La combinaison DRV/r + RAL était majoritaire dans les deux bras, essentiellement dans le bras naïf de DRV. Il n'y a eu aucun patient traité par EVG (avant l'EV), ni de patient sous DRV/cobi.

Tableau 2 : Description des caractéristiques générales des patients sous bithérapie DRV/r + INI

Caractéristiques	Antécédent de DRV N = 154	Naïf de DRV N= 106	Total N = 260
Age médian^a [IIQ^b 25- 75]	52,9 [47,8-58,7]	51,5 [43,3-56,6]	52,6 [46,0-58,0]
Sexe masculin, n(%)	105 (68,2)	80 (75,5)	185 (71,2)
IMC (kg/m²), n/N	143/154	98/106	241/260
Médiane [IIQ^b 25- 75]	22,5 [20,2-24,9]	22,1 [20,1-25,3]	22,4 [20,2-25,0]
Groupe de contamination, n(%)			
HSH	55 (35,7)	52 (49,1)	107 (41,2)
Hétérosexuels	43 (27,9)	26 (24,5)	69 (26,5)
UDI ^c	42 (27,3)	14 (13,2)	56 (21,5)
Autres	14 (9,1)	14 (13,2)	28 (10,8)
Stade de l'infection, n(%)			
A	48 (31,2)	48 (45,3)	96 (32,9)
B	50 (32,5)	34 (32,1)	84 (32,3)
C	56 (36,4)	24 (22,6)	30 (30,8)
Mesure de LT CD4 (cellules/mm³), n/N	146/154	106/106	252/260
Médiane [IIQ^b 25-75]	486 [303-662]	448 [312-633]	481 [310-661]
Mesure de LT CD4 en classes, n/N(%)			
≥ 500	70/146 (47,9)	48/106 (45,3)	118/ 252 (46,8)
351-500	34/146 (23,3)	21/106 (19,8)	55 / 252 (21,8)
201-350	25/146 (17,1)	25 / 106 (23,6)	50 / 252 (19,8)
100-200	9/146 (6,2)	7/106 (6,6)	16 / 252 (6,3)
51-100	3/146 (2,1)	3/106 (2,8)	6 / 252 (2,4)
< 50	5/146 (3,4)	2/106 (1,9)	7 / 252 (2,8)
Nadir de LT CD4 (en cellules/mm³)			
Médiane [IIQ^b 25- 75]	133 [39-229]	191 [91-312]	154 [53-270]
Ratio LT CD4/LT CD8, n/N	145/154	105/106	250/260
Médiane [IIQ^b 25- 75]	0,7 [0,4-1,0]	0,6 [0,4-0,9]	0,6 [0,4-0,9]
Durée depuis la première sérologie positive^a, n			
Médiane [IIQ^b 25-75]	22,5 [17,1-26,0]	19,3 [13,5-23,9]	21,3 [15,5-25,0]
CV VIH initiale (copies/mL), n/N	151/154	106/106	257/260
Médiane [IIQ^b 25-75]	37 [0-46]	57 [23-5368]	40 [15-245]
Charge virale VIH en classe, n/N(%)			
< 50	117 / 151 (77,5)	53 / 106 (50,0)	170 / 257 (66,1)
51-400	13 / 151 (8,6)	12 / 106(11,3)	25 / 257 (9,7)
401-1000	5 / 151 (3,3)	5 / 106 (4,7)	10 / 257 (3,9)
1001-10000	4 / 151 (2,6)	10 / 106 (9,4)	14 / 257 (5,4)
10001-100000	7 / 151 (4,6)	15 / 106 (14,2)	22 / 257 (8,6)
100001-500000	4 / 151 (2,6)	10 / 106 (9,4)	14 / 257 (5,4)
>500000	1 / 151 (0,7)	1 / 106 (0,9)	2 / 257 (0,8)
Nombre de lignes de traitement antérieures, n			
Médiane [IIQ^b 25-75]	11 [7-16]	7 [3-11]	9 [5-14]
Nombre de prise quotidiennes du traitement, n/N(%)			
Une par jour	53/147 (36,1)	21/97 (21,6)	74/244 (30,3)
Deux par jour	94/147 (63,9)	76/97 (78,4)	170/244 (69,7)
Posologie de DRV (non boosté), n(%)			
600 mg deux fois/jour	17/45 (37,2)	47/105 (44,8)	64/150 (42,6)
800 mg/jour	25/45 (55,5)	58/105 (55,2)	83/150 (55,4)

^a: en années ; ^b : Intervalle Interquartile ; ^c : usager de drogues intraveineuses.

4.2.1 Caractéristiques démographiques

L'âge médian était de 52,6 ans. Le sexe masculin prédominait dans les deux bras (71,2 %) avec un sex ratio de 3/1. Quarante-deux patients (17,4 %) étaient en surpoids (IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m²) et 19 patients (7,9 %) étaient obèses (IMC ≥ 30 kg/m²).

Vis-à-vis des groupes de contamination, les HSH étaient majoritaires (41,2 %) suivis par les hétérosexuels (26,5 %) puis les UDI (21,5 %). Les patients étaient répartis de manière homogène entre les trois stades d'infection par le VIH.

4.2.2 Caractéristiques immunologiques

Au moment de l'initiation de la bithérapie, la médiane des LT CD4 était de 481 cellules/mm³ [IIQ 310-661]. Cent dix-huit patients (46,8 %) avaient plus de 500 LT CD4/mm³.

La médiane du nadir de LT CD4 était de 154 cellules/mm³ [IIQ 53-270]. Il avait tendance à être plus élevé dans le bras naïf de DRV (191 cellules/mm³ [IIQ 91-312]). Le ratio médian de LT CD4/LT CD8 était de 0,6 [IIQ 0,4-0,9], similaire entre les deux bras.

4.2.3 Caractéristiques virologiques

La durée médiane entre la découverte de la séropositivité pour le VIH et le début de la combinaison thérapeutique était de 21,3 ans [IIQ 15,5-25,0]. Elle paraissait plus élevée dans le bras avec antécédent de DRV (22,5 ans [IIQ 17,1-26,0]).

Deux tiers des patients avaient une CV indétectable au moment du début de la combinaison DRV + INI, avec une CV médiane de 40 copies/mL [IIQ 15-245]. La CV initiale semblait plus élevée dans le bras naïf de DRV (57 copies/mL [IIQ 23-5368]).

4.2.4 Caractéristiques liées au traitement

La médiane du nombre de lignes antérieures à la bithérapie était de neuf [IIQ 5-14]. Elle paraissait plus élevée dans le bras avec antécédent de DRV (11 lignes contre 7 dans le bras naïf).

Plus de la moitié des patients prenaient leur traitement en deux prises quotidiennes (170 patients sur 244, 69,7 %), nombre qui correspond pratiquement au nombre de patients sous DRV/r + RAL.

La majorité des patients prenant leur traitement en prise uni-quotidienne provenait du bras avec antécédent de DRV (53 patients sur 147 patients (36,1 %) contre 21 patients sur 97 patients (21,6 %) dans le bras naïf de DRV).

4.3 Description de la réponse virologique sous bithérapie DRV et INI quel que soit le moment du suivi

Les données sont résumées dans le **Tableau 3**.

4.3.1 Données immunologiques

4.3.1.1 En analyse en ITT

La médiane de LT CD4 à M0 était de 481 cellules/mm³ [IIQ 310-661], similaire entre les deux bras. Elle augmentait à M12, M24 et M36 où elle atteignait 611 cellules/mm³ [IIQ 417-769]. A M36, l'augmentation de la médiane des LT CD4 paraissait plus élevée dans le bras naïf de DRV (+ 171 cellules/mm³) que dans le bras avec antécédent de DRV (+ 63 cellules/mm³).

Nous observons 152 données manquantes à M36, dont 105 étaient issues du bras avec antécédent de DRV.

4.3.1.2 En analyse sous DRV

Les données étaient similaires à l'analyse en ITT avec une augmentation de la médiane de LT CD4 entre M0 et M12, M24 et M36. Le bras naïf de DRV avait une augmentation qui semblait plus marquée que le bras avec antécédent de DRV (+ 194 cellules/mm³ et + 113 cellules/mm³ respectivement).

Sur les 36 mois de suivi, plus des trois quarts des données étaient manquantes (211/260). Le bras avec antécédent de DRV contenait à lui seul 134 données manquantes.

Tableau 3 : Réponse virologique des patients sous bithérapie DRV/r + INI quel que soit le moment de suivi

Caractéristiques	En ITT			Sous DRV		
	Antécédent de DRV N = 154	Naïf de DRV N = 106	Total N=260	Antécédent de DRV N = 154	Naïf de DRV N = 106	Total N=260
Présence CV indétectable^a, n/X (%)						
A M0	117/151 (77,5)	53/106 (50,0)	170/257 (66,1)	117/151 (77,5)	53/106 (50,0)	170/257 (66,1)
A M12	96/105 (91,4)	80/86 (93,0)	176/191 (92,1)	73/81 (90,1)	59/62 (95,2)	132/143 (92,3)
A M24	55/65 (84,6)	63/68 (92,6)	118/133 (88,7)	32/38 (84,2)	39/41 (95,1)	71/79 (89,9)
A M36	35/39 (89,7)	46/53 (86,8)	81/92 (88,0)	16/19 (84,2)	27/30 (90,0)	43/49 (87,8)
Médiane de LT CD4^b [IIQ 25-75], n						
A M0	486 [303-662]	448 [312-633]	481 [310-661]	486 [303-662]	448 [312-633]	481 [310-661]
A M12	483 [376-676]	576 [416-730]	532 [387-705]	539 [378-15]	618 [420-750]	579 [392-721]
A M24	520 [397-780]	572 [412-795]	553 [409-738]	541 [383-818]	633 [455-736]	601 [427-759]
A M36	549 [397-754]	619 [450-795]	611 [417-769]	599 [407-728]	642 [536-827]	622 [417-754]
Echec virologique sous bithérapie, n/X (%)						
Non	-	-	-	126/142 (88,7)	90/100 (90,0)	216/242 (89,3)
Oui	-	-	-	16/142 (11,3)	10/100 (10,0)	26/242 (10,7)
Durée jusqu'à l'obtention de l'indétectabilité virale (en mois), n/N				119/154	83/106	202/260
Médiane [IIQ 25-75]	-	-	-	3,5 [1,6-5,4]	1,9 [1,1-3,6]	2,8 [1,1-4,8]
Temps en succès virologique (en mois), n/N				142/154	100/106	242/260
Médiane [IIQ 25-75]	-	-	-	15,5 [9,2-31,3]	29,1 [12,2-48,2]	20,8 [9,4-41,2]

^a : inférieur à 50 copies/mL ; ^b : en cellules/mm³

4.3.2 Données virologiques

4.3.2.1 En analyse en ITT

A M0, la CV était indétectable dans 66,1 % des cas (170/257 données). Trois quarts des patients avaient une CV indétectable avant la bithérapie DRV + INI dans le bras avec antécédent de DRV (117 patients sur 151, 77, 5 %) contre la moitié dans le bras naïf de DRV (53 patients sur 106, 50,0 %).

La proportion de patients avec une CV indétectable tendait à augmenter durant le suivi. A M36, 88,0 % des patients obtenaient une CV indétectable (81 patients sur 92). Les deux bras semblaient similaires.

Il y avait 148 données manquantes au total, avec une prédominance dans le bras avec antécédent de DRV (105 données manquantes).

4.3.2.2 En analyse sous DRV

Les résultats étaient similaires à l'analyse en ITT. A M36, 87,8 % des patients avaient une CV indétectable (43 patients sur 49) : 84,2 % dans le bras avec antécédent de DRV (16 patients sur 19) et 90,0 % (27 patients sur 30) dans le bras naïf de DRV. Il y avait au total 211 données manquantes, principalement issues du bras avec antécédent de DRV (135 données manquantes).

La durée médiane jusqu'à l'obtention d'une CV indétectable sous bithérapie était de 2,8 mois [IIQ 1,1-4,8]. Elle apparaissait presque deux fois plus élevée dans le bras avec antécédent de DRV (3,5 mois [IIQ 1,6-5,4]) que dans le bras naïf de DRV (1,9 mois [IIQ 1,1-3,6]).

A partir du sixième mois, les deux bras devenaient comparables quant à la probabilité d'obtention d'une CV indétectable (**Figure 7**).

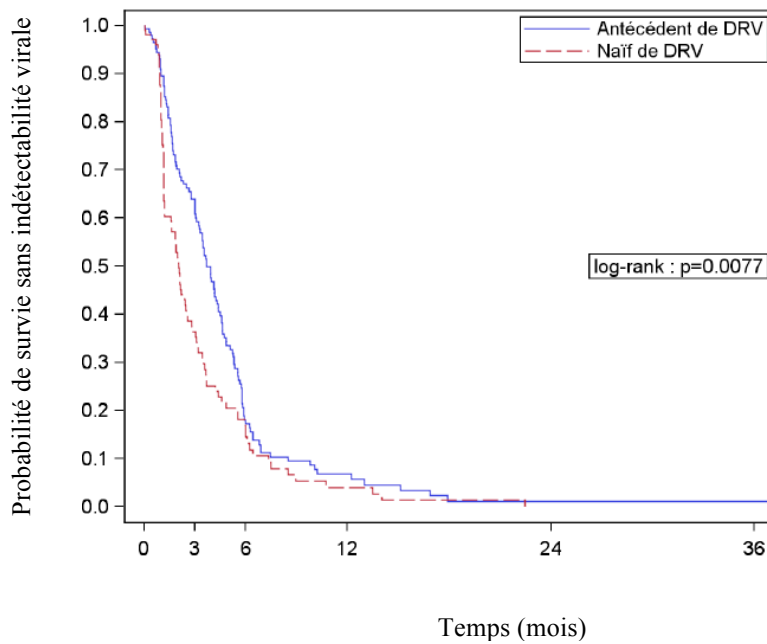


Figure 7 : Fonction de survie (Kaplan-Meier) de l'indétectabilité virale (en analyse sous DRV) en fonction du statut à M36 chez les patients sous bithérapie DRV/r + INI quel que soit le moment du suivi.

Le temps médian durant lequel les patients étaient en succès virologique sous bithérapie DRV + INI était de 20,8 mois [IIQ 9,4-41,2]. Il paraissait plus élevé dans le bras naïf de DRV (29,1 mois [IIQ 12,2-48,2]) que dans le bras avec antécédent de DRV (15,5 mois [IIQ 9,2-31,3]). Il y avait dix-huit données manquantes.

4.4 Echecs virologiques

Vingt-six patients sur 242 (10,7 %) ont présenté un EV sous bithérapie DRV + INI. Le taux d'EV était similaire entre le bras avec antécédent de DRV (11,3 %, 16/142 patients) et le bras naïf de DRV (10,0 %, 10/100 patients). Il y avait dix-huit données manquantes.

Les deux bras étaient comparables quant à la probabilité d'obtenir un EV (**Figure 8**) avec une probabilité d'EV légèrement plus marquée dans le bras avec antécédent de DRV (différence non significative, $p = 0,4798$).

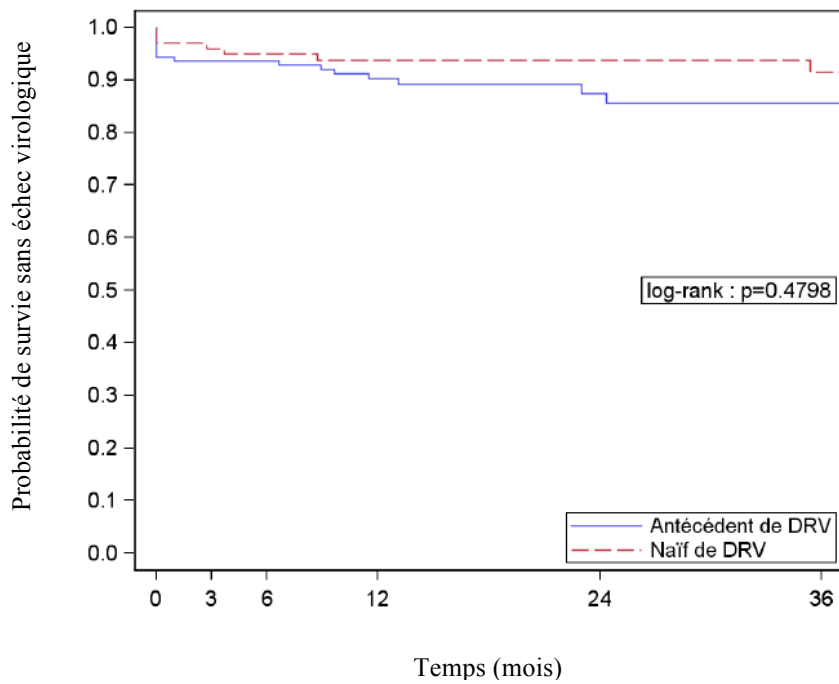


Figure 8 : Fonction de survie (Kaplan-Meier) de l'échec virologique en analyse sous DRV en fonction du statut à M36 chez les patients sous bithérapie DRV/r + INI quel que soit le moment de suivi

Les données démographiques, immunologiques et virologiques des patients en EV sont résumées dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients sous bithérapie DRV/r + INI au moment du premier échec virologique en analyse sous DRV quel que soit le moment du suivi

Caractéristiques	Antécédent de DRV N = 16	Naïf de DRV N = 10	Total N = 26
Age médian^a [IIQ^b 25-75]	48,7 [36,8-55,8]	55,5 [51,4-71,1]	52,7 [41,8-56,6]
Sexe masculin, n (%)	8 (50,0)	10 (100,0)	18 (69,2)
Groupe de contamination, n (%)			
HSH	3 (18,8)	8 (80,0)	11 (42,3)
Hétérosexuels	6 (37,5)	1 (10,0)	7 (26,9)
UDI	3 (18,8)	1 (10,0)	4 (15,4)
Autres	4 (25,0)	-	4 (15,4)
IMC (kg/m²), n / N	14 / 16	10 / 10	24 / 26
Médiane [IIQ ^b 25-75]	22,5 [21,2-23,6]	22,5 [20,8-27,7]	22,5 [21,0-24,2]
Stade de l'infection, n (%)			
A	5 (31,3)	4 (40,0)	9 (34,6)
B	3 (18,8)	5 (50,0)	8 (30,8)
C	8 (50,0)	1 (10,0)	9 (34,6)
Mesure de LT CD4 en classes, n (%)			
≥ 500	5 (31,3)	3 (30,0)	8 (30,8)
351-500	5 (31,3)	3 (30,0)	8 (30,8)
201-350	1 (6,3)	3 (30,0)	4 (15,4)
100-200	2 (12,5)	-	2 (7,7)
51-100	-	1 (10,0)	1 (3,8)
<50	3 (18,8)	-	3 (11,5)
Mesure de LT CD4 (en cellules/mm³)			
Médiane [IIQ ^b 25-75]	384 [151-575]	371 [253-536]	384 [238-543]
Nadir de LT CD4 (en cellules/mm³)			
Médiane [IIQ ^b 25-75]	97 [9-193]	168 [52-232]	103 [34-197]
Ratio LT CD4/LT CD8			
Médiane [IIQ ^b 25-75]	0,4 [0,2-0,7]	0,5 [0,3-0,6]	0,4 [0,2-0,6]
CV VIH, en copies/mL			
Médiane [IIQ ^b 25-75]	3215 [107-54810]	101 [66-763]	156 [74-10900]
CV VIH en classes, n (%)			
< 50	-	-	-
51-400	7 (43,8)	7 (70,0)	14 (53,8)
401-1000	-	1 (10,0)	1 (3,8)
1001-10000	3 (18,8)	1 (10,0)	4 (15,4)
10001-100000	3 (18,8)	-	3 (11,5)
100001-500000	-	1 (10,0)	1 (3,8)
> 500000	3 (18,8)	-	3 (11,5)
CV initiale, en copies/mL			
Médiane [IIQ ^b 25-75]	378 [40-22930]	67 [40-595]	165 [40-1844]
CV VIH initiale en classes, n (%)			
< 50	6 (37,5)	5 (50,0)	11 (42,3)
51-400	2 (12,5)	1 (10,0)	3 (11,5)
401-1000	2 (12,5)	2 (20,0)	4 (15,4)
1001-10000	2 (12,5)	-	2 (7,7)
10001-100000	2 (12,5)	1 (10,0)	3 (11,5)
100001-500000	2 (12,5)	1 (10,0)	3 (11,5)

^a : en années ; ^b : intervalle interquartile.

4.4.1 Caractéristiques démographiques

L'âge médian des patients en EV était de 52,7 ans [IIQ 41,8-56,6]. Les patients semblaient être plus jeunes dans le bras avec antécédent de DRV. Le sexe masculin était majoritaire (69,2 %), avec tous les patients du bras naïf de DRV (100,0 %) appartenant à ce genre.

Il n'y avait que deux patients obèses ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), tous issus du bras avec antécédent de DRV. La majorité des patients (70,8 %) était de corpulence normale (IMC médian $21,3 \text{ kg/m}^2$ [IIQ 17,5-22,5]).

Quant au groupe de contamination, les HSH représentaient plus des trois quart des patients en EV du bras naïf de DRV (huit patients sur dix, 80,0 %) alors que les hétérosexuels représentaient 37,5 % (six sur 16 patients) des patients en EV dans le bras avec antécédent de DRV.

Les patients étaient répartis de manière homogène entre les trois stades de l'infection par le VIH. Le stade C était majoritaire dans le bras avec antécédent de DRV (50,0 %) alors que le groupe B était majoritaire dans le bras naïf de DRV (50,0 %).

4.4.2 Caractéristiques immunologiques

La médiane de LT CD4 était de $384 \text{ cellules/mm}^3$ [IIQ 238-543]. Les deux bras semblaient comparables entre eux. Trois patients avaient un taux de LT CD4 inférieur à 50 cellules/mm^3 , tous issus du bras avec antécédent de DRV.

La médiane du nadir de LT CD4 était de $103 \text{ cellules/mm}^3$ [IIQ 34-197]. Elle tendait à être plus élevée dans le bras naïf de DRV ($168 \text{ cellules/mm}^3$ [IIQ 52-232]) que dans celui avec antécédent de DRV (97 cellules/mm^3 [IIQ 9-193]).

4.4.3 Caractéristiques virologiques

La médiane de la CV VIH était de 156 copies/mL [IIQ 74-10900]. Elle paraissait 30 fois plus élevée dans le bras avec antécédent de DRV (3215 copies/mL [IIQ 107-54810]) que dans le bras naïf de DRV (101 copies/mL [IIQ 66-763]).

La moitié des patients (53,8 %) avait une CV VIH comprise entre 51 et 400 copies/mL, dont 70,0 % étaient issus du bras naïf de DRV. Seuls trois patients (11,5 %) avaient CV VIH supérieure à 500000 copies/mL, tous issus du bras avec antécédent de DRV.

La CV initiale paraissait plus élevée dans le bras avec antécédent de DRV chez les patients en EV. Trois patients avaient une CV initiale supérieure à 100000 copies/mL, dont deux étaient issus du bras avec antécédents de DRV.

4.4.4 Caractéristiques liées au traitement

Les données sont résumées dans le **Tableau 5**.

Une majorité de patients était sous DRV/r + RAL au moment de l'EV (65,5 %). Tous les patients en EV du bras naïf de DRV étaient sous DRV/r + RAL (10 patients, 100,0 %) au moment de l'EV.

Dans le bras avec antécédent de DRV, la proportion de patient en EV semblait similaire sous RAL ou DTG associé au DRV - boosté ou non (respectivement 43,8 % et 56,3 %). Les EV tendaient à être préférentiellement sous DTG+ DRV/r dans ce bras, qui possédait plus de patients sous DTG initialement.

La majorité des patients n'avaient présenté qu'un seul EV antérieur selon les définitions n°1 et n°2 (respectivement 46,2 % et 50,0 %). Dans le bras naïf de DRV, un patient sur cinq n'avait eu aucun EV selon la définition n°1 et n°2. Un seul patient issu du bras avec antécédent de DRV avait présenté cinq EV antérieurs selon la définition n°1 et n°2.

La médiane du nombre de lignes de traitements antérieurs était de dix lignes [IIQ 6-14]. Elle apparaissait plus élevée dans le bras avec antécédent de DRV (11 lignes de traitement [IIQ 6-14] contre 8 lignes [IIQ 8-14] chez les naïfs de DRV).

Tableau 5 : Caractéristiques liées au traitement chez les patients sous bithérapie DRV/r + INI au moment du premier échec virologique en analyse sous DRV quel que soit le moment du suivi

Caractéristiques	Antécédent de DRV N = 16	Naïf de DRV N = 10	Total N = 26
Combinaisons thérapeutiques, n (%)			
DRV (non boosté) + DTG	1 (6,3)	-	1 (3,8)
DRV/r + DTG	8 (50,0)	-	8 (30,8)
DRV/r + RAL	7 (43,8)	10 (100,0)	17 (65,5)
Nombre d'échecs virologiques antérieurs : définition n°1^a, n (%)			
0	3 (18,8)	2 (20,0)	5 (19,2)
1	7 (43,8)	5 (50,0)	12 (46,2)
2	3 (18,8)	2 (20,0)	5 (19,2)
3	2 (12,5)	1 (10,0)	3 (11,5)
4	-	-	-
5	1 (6,3)	-	1 (3,8)
Nombre d'échecs virologiques antérieurs : définition n°2^a, n (%)			
0	1 (6,3)	2 (20,0)	3 (11,5)
1	8 (50,0)	5 (50,0)	13 (50,0)
2	2 (12,5)	2 (20,0)	4 (15,4)
3	2 (12,5)	1 (10,0)	3 (11,5)
4	2 (12,5)	-	2 (7,7)
5	1 (6,3)	-	1 (3,8)
Nombre de lignes de traitements antérieurs			
Médiane [IIQ 25-75]	11 [6-14]	8 [8-14]	10 [6-14]

^a : après obtention d'un ARN VIH < 50 copies/mL : deux ARN VIH > 50 copies/mL consécutifs ; ^b : après obtention d'un ARN VIH < 50 copies/mL : 1 ARN VIH > 1000 copies/mL ou deux ARN VIH > 50 copies/mL et < 1000 copies/mL consécutifs.

4.5 Description des patients lors d'un switch (arrêt du DRV)

Cinquante-quatre switchs ont eu lieu sur les 260 patients :

- 27 switchs sur 154 patients (17,5 %) dans le bras avec antécédent de DRV
- 27 switchs sur 106 patients (25,5 %) dans le bras naïf de DRV.

La durée médiane entre le début de la combinaison et le switch était de 12 mois [IIQ 4-32]. Elle paraissait plus élevée dans le bras naïf de DRV (20 mois [IIQ 2-43] contre 7 mois [IIQ 4-24] dans le bras avec antécédent de DRV).

4.5.1 Raison du switch

Les raisons du switch sont résumées dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 : Description des raisons du switch avec arrêt du DRV/r

Raison du switch, n (%)	Antécédent de DRV N = 27	Naïf de DRV N= 27	Total N = 54
Echec thérapeutique : clinique ou immuno-virologique	1 (3,7)	-	1 (1,9)
Pathologies cardio-vasculaires ^a	1 (3,7)	-	1 (1,9)
Dyslipidémies ^b	2 (7,4)	1 (3,7)	3 (5,6)
Lipodystrophie ^c	2 (7,4)	1 (3,7)	3 (5,6)
Réaction d'hypersensibilité ^d	-	2 (7,4)	2 (3,7)
Toxicité digestive ^e	3 (11,1)	2 (7,4)	5 (9,3)
Autres toxicités ^f	-	1 (3,7)	1 (1,9)
Traitement non optimal ^g	5 (18,5)	12 (44,4)	17 (31,5)
Choix du patient ^h	3 (11,1)	1 (3,7)	4 (7,4)
Décision du médecin	1 (3,7)	4 (14,8)	5 (9,3)
Fenêtre thérapeutique (arrêt programmé)	-	1 (3,7)	1 (1,9)
Interactions médicamenteuses	1 (3,7)	1 (3,7)	2 (3,7)
Mauvaise observance	1 (3,7)	-	1 (1,9)
Baisse des concentrations lors des dosages pharmacocinétiques	1 (3,7)	-	1 (1,9)
Décès	5 (18,5)	1 (3,7)	6 (11,1)
Inconnu	1 (3,7)	-	1 (1,9)

^a: IDM, AVC hémorragique ou ischémique, angor ; ^b: hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hyperlipidémie mixte ; ^c: accumulation graisseuse, fonte graisseuse, mixte ; ^d: Steven Jonhson, Lyell, éruption cutanée, fièvre ; ^e: diarrhée, ballonnement, nausée, vomissement ; ^f: pulmonaire, musculaire, ostéonécrose, articulaire ; ^g: amélioration biologique, virologique, simplification du traitement ; ^h: refus, mauvaise observance, etc.

Un tiers des switchs était du à un traitement non optimal (31,5 %), avec une prédominance des patients issus du bras naïf de DRV (44,4 %).

L'échec thérapeutique ne représentait que 1,9 % des switchs.

Les deux bras semblaient comparables vis-à-vis des toxicités – digestives ou autres. Le bras naïf de DRV paraissait plus pourvoyeur de réaction d'hypersensibilité (7,4 %). Le bras avec antécédent de DRV tendait à avoir plus de dyslipidémies (7,4 %), de lipodystrophies (7,4 %) et de pathologies cardio-vasculaires (3,7 %).

Le switch pour baisse de concentration – motivant ainsi l'arrêt du DRV/r - n'a été observé que chez un seul patient. Il s'agissait d'un patient issu du bras avec antécédent de DRV avec pour combinaison au moment du switch l'association DRV/r + RAL. Les analyses ont montré une baisse de la concentration sur le DRV/r.

4.5.2 Traitement après le switch

Sur les 54 patients ayant arrêté le DRV/r, neuf (16,7 %) n'ont pas bénéficié de traitement après le switch. Six décès sont survenus (11,1 %) dont une majorité issue du bras avec antécédent de DRV (cinq décès sur 54 (18,5 %) contre un décès sur 54 (14,8 %) chez les naïfs de DRV).

Les trois schémas thérapeutiques les plus souvent utilisés par la suite étaient :

- ETR + RAL chez six patients (11,1 %)
- TDF/FTC + EVG/cobi chez cinq patients (9,3 %)
- TDF/FTC + RPV chez cinq patients (9,3 %).

Les séquences de traitement les plus souvent utilisées après l'arrêt du DRV sont résumées dans le **Tableau 7**.

Un quart des patients ayant arrêté le DRV (boosté ou non) (27,8 %) ont poursuivi une bithérapie à base d'INI principalement chez les patients issus du bras avec antécédent de DRV. La combinaison thérapeutique la plus souvent utilisée était le RAL + ETR.

Un quart des patients ayant arrêté le DRV (boosté ou non) (24,1 %) ont été traités par la suite par une trithérapie contenant un INI. Les INI ont été stoppés en plus du DRV/r dans 16,7 % des cas après le switch (principalement les patients issus du bras naïf de DRV).

Aucune monothérapie n'a été prescrite après l'arrêt du DRV/r.

Un patient issu du bras naïf de DRV a arrêté le DRV/r pour être remplacé vingt jours plus tard sous ABC/3TC + DRV/r.

Tableau 7 : Séquences thérapeutiques les plus fréquentes après switch (arrêt du DRV/r) hors décès et arrêt d'ARV

Séquences thérapeutiques après switch, n (%)	Antécédent de DRV N= 17	Naïf de DRV N = 20	Total N = 37
Bithérapies avec INI	10 (37,0)	5 (18,5)	15 (27,8)
ETR + RAL	3 (11,1)	3 (11,1)	6 (11,1)
ETR + DTG	3 (11,1)	-	3 (5,6)
RTV + RAL	2 (7,4)	-	2 (3,7)
ABC + RAL	1 (3,7)	-	1 (1,9)
ATV + DTG	1 (3,7)	-	1 (1,9)
ATV + RAL	-	1 (3,7)	1 (1,9)
MVC + RAL	-	1 (3,7)	1 (1,9)
Trithérapies avec INI	5 (18,5)	8 (29,6)	13 (24,1)
FTC/TDF + EVG/COB	1 (3,7)	4 (14,8)	5 (9,3)
3TC/ABC + RAL	1 (3,7)	2 (7,4)	3 (5,6)
FTC/TDF + DTG	1 (3,7)	1 (3,7)	2 (3,7)
FTC + NVP + RAL	-	1 (3,7)	1 (1,9)
FTC/TDF + RAL	1 (3,7)	-	1 (1,9)
3TC/ABC + RTV + RAL	1 (3,7)	-	1 (1,9)
Autres combinaisons sans INI	2 (7,4)	7 (25,9)	9 (16,7)
FTC/TDF + ETR	1 (3,7)	4 (14,8)	5 (9,3)
3TC/ABC + ETR	1 (3,7)	-	1 (1,9)
FTC/TDF + EFV	-	1 (3,7)	1 (1,9)
FTC/TDF + ATV/r	-	1 (3,7)	1 (1,9)
FTC/TDF + RAL	-	1 (3,7)	1 (1,9)
FTC/TDF + FPV/r	-	1 (3,7)	1 (1,9)

4.5.3 Courbe de probabilité

La probabilité d'arrêt du DRV était de 51,3 % à 6 ans. Les deux bras se distinguaient quant au moment du switch.

Dans le bras avec antécédent de DRV, la probabilité de switch interclasse paraissait haute au cours de la troisième année.

Dans le bras naïf de DRV, deux périodes de forte probabilité de switch se dégagent : l'une durant la troisième année et l'autre lors de la cinquième année (**Figure 9**).

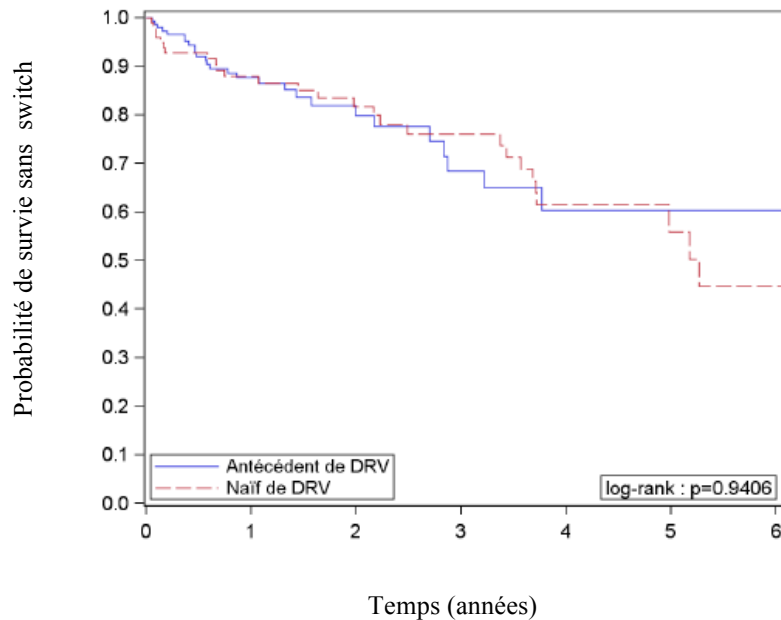


Figure 9 : Fonction de survie de Kaplan-Meier d'un switch interclasse (arrêt du DRV/r, censuré au switch intraclasse) pour les bithérapies de DRV/r + INI quel que soit le moment de suivi.

4.6 Tolérance des bithérapies contenant DRV et INI

4.6.1 Tolérance lipidique

L'ensemble des données sont résumées dans le **Tableau 8**.

4.6.1.1 *En analyse en ITT*

Il y avait au total 145 données manquantes, dont la majorité était issue du bras avec antécédent de DRV (104 données manquantes).

La médiane du cholestérol total paraissait stable entre M0 et M36, avec une légère augmentation de 0,1 mmol/L dans les deux bras. Le taux initial était discrètement plus bas dans le bras naïf de DRV que dans le bras avec antécédent (respectivement 5,4 mmol/L [IIQ 4,3-6,4] et 5,6 mmol/L [IIQ 4,6-6,3]).

La médiane du HDL cholestérol semblait stable avec une légère augmentation de 0,2 mmol/L entre M0 et M36 (respectivement 1,2 mmol/L [IIQ 1,0-1,5] et 1,4 mmol/L [IIQ 1,1-1,6]). Les deux bras étaient comparables entre eux.

La médiane du LDL cholestérol semblait stable durant le suivi entre M0 et M36 (respectivement 3,4 mmol/L [IIQ 2,6-4,1] et 3,4 mmol/L [IIQ 2,8-4,6]). Elle tendait à augmenter dans le bras avec antécédent de DRV sur les 36 mois de suivi (+ 0,3 mmol/L entre M0 et M36) alors qu'un pic se dégageait à M6 puis diminuait durant les mois suivants dans le bras naïf de DRV (**Figure 10**).

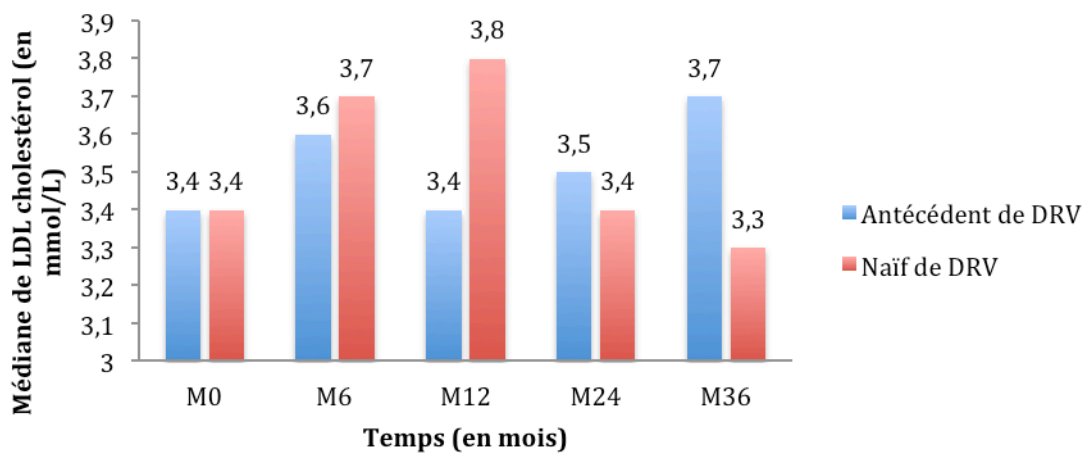


Figure 10 : Evolution du taux de LDL cholestérol (en mmol/L) entre les deux groupes de patients sous bithérapie DRV/r + INI.

La médiane des triglycérides semblait stable durant le suivi, avec une discrète augmentation à M12 et M24 qui diminuait par la suite.

4.6.1.2 *En analyse sous DRV*

Les résultats se distinguaient de l'analyse en ITT sur le cholestérol total et le LDL cholestérol. La médiane de cholestérol total tendait à croître entre M0 et M36 (respectivement 5,6 mmol/l [IIQ 4,5-6,3] et 6,0 mmol/L [IIQ 4,8-7,3]). L'augmentation semblait plus marquée dans le bras avec antécédent de DRV (+ 0,7 mmol/L) que dans le bras naïf de DRV (+ 0,3 mmol/L).

La médiane LDL cholestérol entre M0 et M36 évoluait de manière similaire au cholestérol total (respectivement 3,4 mmol/l [IIQ 2,6-4,1] et 3,7 mmol/L [IIQ 2,8-4,8]). L'augmentation du LDL cholestérol paraissait plus marquée dans le bras avec antécédent de DRV que dans celui naïf de DRV (respectivement + 0,5 mmol/L et + 0,1 mmol/L).

La médiane du HDL cholestérol était similaire à l'analyse en ITT avec une discrète augmentation comparable dans les deux bras de 0,2 mmol/L. La médiane des triglycérides semblait stable également entre M0 et M36 avec une légère augmentation de 0,1 mmol/L, comparable dans les deux bras.

Il y avait au total 103 données manquantes entre M0 et M36, dont 76 dans le bras avec antécédent de DRV (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Description de la tolérance lipidique chez les patients sous bithérapie DRV/r + INI quel que soit le moment de suivi

Caractéristiques	En ITT					
	Antécédent de DRV N=154	Naïf de DRV N = 106	Total N = 260	Antécédent de DRV N = 154	Naïf de DRV N = 106	Total N = 260
Cholestérol total^a à M0, n/N	147/154	101/106	248/260	147	101	248
Médiane [IIQ ^b 25-75]	5,6 [4,6-6,3]	5,4 [4,3-6,4]	5,6 [4,5-6,3]	5,6 [4,6-6,3]	5,4 [4,3-6,4]	5,6 [4,5-6,3]
Cholestérol total^a à M12, n/N	96/154	84/106	180/260	75	59	134
Médiane [IIQ ^b 25-75]	5,6 [4,9-6,5]	5,9 [4,9-6,8]	5,7 [4,9-6,7]	5,6 [5,0-6,6]	6,0 [5,3-6,9]	5,8 [5,0-6,7]
Cholestérol total^a à M36, n/N	40/154	55/106	95/260	19	32	51
Médiane [IIQ ^b 25-75]	5,7 [4,8-7,0]	5,5 [4,7-6,4]	5,5 [4,7-6,7]	6,3 [4,7-7,3]	5,7 [4,9-7,3]	6,0 [4,8-7,3]
HDL cholestérol^a à M0, n/N	147/154	101/106	248/260	147	101	248
Médiane [IIQ ^b 25-75]	1,2 [1,0-1,6]	1,2 [1,0-1,4]	1,2 [1,1-1,5]	1,2 [1,0-1,6]	1,2 [1,0-1,4]	1,2 [1,0-1,5]
HDL cholestérol^a à M12, n/N	95/154	84/106	179/260	75	59	134
Médiane [IIQ ^b 25-75]	1,2 [1,1-1,6]	1,2 [1,0-1,6]	1,2 [1,1-1,6]	1,3 [1,1-1,6]	1,2 [1,0-1,6]	1,2 [1,1-1,6]
HDL cholestérol^a à M24, n/N	39/154	55/106	94/260	19	32	51
Médiane [IIQ ^b 25-75]	1,4 [1,2-1,7]	1,4 [1,1-1,6]	1,4 [1,1-1,6]	1,4 [1,1-1,7]	1,4 [1,1-1,6]	1,4 [1,1-1,6]
LDL cholestérol^a à M0, n/N	146/154	101/106	247/260	146	101	247
Médiane [IIQ ^b 25-75]	3,4 [2,8-4,0]	3,4 [2,4-4,1]	3,4 [2,4-4,1]	3,4 [2,8-4,0]	3,4 [2,4-4,1]	3,4 [2,6-4,1]
LDL cholestérol^a à M12, n/N	95/154	81/106	176/260	76	56	132
Médiane [IIQ ^b 25-75]	3,4 [2,8-4,2]	3,8 [2,9-4,5]	3,5 [2,8-4,4]	3,4 [2,8-4,0]	3,8 [3,0-4,5]	3,6 [2,9-4,1]
LDL cholestérol^a à M36, n/N	39/154	55/106	94/260	19	32	51
Médiane [IIQ ^b 25-75]	3,7 [2,9-4,7]	3,3 [2,5-4,3]	3,4 [2,8-4,6]	3,9 [3,2-4,8]	3,5 [2,8-4,7]	3,7 [2,8-4,8]
Triglycérides^a à M0, n/N	147/154	102/106	249/260	147	102	249
Médiane [IIQ ^b 25-75]	1,8 [1,2-2,5]	1,7 [1,2-2,7]	1,8 [1,2-2,6]	1,8 [1,2-2,5]	1,7 [1,2-2,7]	1,8 [1,2-2,6]
Triglycérides^a à M12, n/N	96/154	84/106	180/260	75	59	134
Médiane [IIQ ^b 25-75]	2,1 [1,3-2,8]	1,9 [1,2-2,8]	1,9 [1,2-2,8]	2,1 [1,3-2,8]	1,9 [1,2-2,9]	1,9 [1,3-2,8]
Triglycérides^a à M36, n/N	41/154	55/106	96/260	20	32	52
Médiane [IIQ ^b 25-75]	1,9 [1,2-2,9]	1,6 [1,1-2,4]	1,7 [1,2-2,5]	2,0 [1,1-3,2]	1,9 [1,2-2,5]	1,9 [1,2-2,6]

^a: en mmol/L ; ^b: intervalle interquartile.

4.6.1.3 Survenue d'une dyslipidémie sous bithérapie

Deux tiers des patients avaient une dyslipidémie avant de débiter la bithérapie DRV + INI ; les deux bras étaient comparables entre eux.

Parmi les patients indemnes de dyslipidémie avant la mise sous bithérapie, moins d'un tiers a développé une dyslipidémie sous bithérapie DRV/r + INI à la fois à M12 et M24 en ITT (respectivement 31,3 % et 28,8 %) et en analyse sous DRV (respectivement 30,0 % et 25,0 %).

Le nombre de patients ayant développé une dyslipidémie sous bithérapie DRV/r + INI semblait plus important dans le bras naïf de DRV que dans celui avec antécédent de DRV :

- dans le bras naïf de DRV : 42,9 % à M6 et 45,8 % à M12 en ITT
- dans le bras avec antécédent de DRV : 22,2 % à M6 et 14,3 % à M12 en ITT.

Les pourcentages étaient comparables en analyse sous DRV (**Tableau 9**).

4.6.1.4 Analyse de la prescription des traitements hypolipémiant

Soixante-douze patients sur 260 (27,7 %) prenaient un traitement hypolipémiant (statine et/ou fibrates) avant le début de la bithérapie DRV/r et INI. La proportion de patients sous traitement hypolipémiant était plus grande dans le bras naïf de DRV (31 patients sur 106, 29,2 %) que dans celui avec antécédent de DRV (41 patients sur 154, 26,6 %).

Un traitement hypolipémiant a été pris au moins une fois par 35,0 % des patients après le début de la bithérapie DRV/r + INI. Après la mise sous bithérapie DRV/r + INI, la prescription d'un traitement hypolipémiant tendait à être deux fois plus élevée dans le bras naïf de DRV que dans le bras avec antécédent de DRV (respectivement : 42 patients sur 106, 39,6 % soit + 10,4 % et 49 patients sur 154, 31,8 % soit + 5,2 %).

Tableau 9 : Description des dyslipidémies chez les patients sous bithérapie de DRV/r + INI quel que soit le moment de suivi

Caractéristiques	En ITT			Sous DRV		
	Antécédent de DRV N = 154	Naïf de DRV N= 106	Total N = 260	Antécédent de DRV N = 154	Naïf de DRV N= 106	Total N = 260
Dyslipidémie à l'initiation, n/N (%)	147/154	103/106	250/260	147/154	103/106	250/260
Oui	93 (63,3)	72 (69,9)	165 (66,0)	93 (63,3)	72 (69,9)	165 (66,0)
Dyslipidémie à M6^a, n/N (%)	202/154	86/106	188/260	90/154	72/106	162/260
Oui	56 (54,9)	55 (64,0)	111 (59,0)	49 (54,4)	45 (62,5)	94 (58,0)
Dyslipidémie à M12^a, n/N (%)	96/154	84/106	180/260	75/154	62/106	137/260
Oui	49 (51,0)	56 (66,7)	105 (58,3)	39 (52,0)	41 (66,1)	80 (58,4)
Dyslipidémie à M6^a parmi ceux indemnes à l'initiation, n/X (%)	27/54	21/31	48/85	23/54	17/31	40/85
Oui	6 (22,2)	9 (42,9)	15 (31,3)	5 (21,7)	7 (41,2)	12 (30,0)
Dyslipidémie à M12^a parmi ceux indemnes à l'initiation, n/X (%)	28/54	24/31	52/85	22/54	14/31	36/85
Oui	4 (14,3)	11 (45,8)	(15,28,8)	3 (13,6)	6 (42,9)	9 (25,0)
Prise de traitement hypolipémiant avant la mise sous bithérapie, n/N (%)						
Oui	41/154 (26,6)	31/106 (29,2)	72/260 (27,7)	-	-	-
Prise de traitement hypolipémiant après la mise sous bithérapie, n/N (%)						
Oui	49/154 (31,8)	42/106 (39,6)	91/260 (35,0)	-	-	-

^a : chez les patients toujours sous DRV.r à la date où la mesure a été effectuée

4.6.2 Tolérance hépatique

Les données sont résumées dans le **Tableau 10**.

4.6.2.1 Analyse en ITT

La médiane du taux d'ASAT tendait à diminuer entre M0 et M12 après la mise en route de la bithérapie - respectivement 29 UI/L [IIQ 23-38] et 27 UI/L [IIQ 22-33]. La diminution du taux d'ASAT n'était constatée que dans le bras naïf de DRV.

La médiane du taux d'ALAT diminuait entre M0 et M12 dans les deux bras - respectivement 28 UI/L (IIQ 21-41] et 26 UI/L [IIQ 18-36]. La diminution du taux d'ALAT semblait plus marquée dans le bras naïf de DRV (- 5 UI/L dans le bras naïf de DRV et - 1 UI/L dans le bras avec antécédent de DRV).

Il y avait au total 58 données manquantes.

4.6.2.2 Analyse sous DRV

Il n'y avait pas de différence particulière entre l'analyse en ITT et l'analyse sous DRV vis à vis des transaminases durant le suivi des patients sous bithérapie DRV/r + INI.

Tableau 10 : Description de la tolérance hépatique et rénale chez les patients sous bithérapie DRV/r + INI quel que soit le moment de suivi

Caractéristiques	En ITT			Sous DRV		
	Antécédent de DRV N = 154	Naïf de DRV N = 106	Total N = 260	Antécédent de DRV N = 154	Naïf de DRV N = 106	Total N = 260
ASAT à M0^a, n/N	152/154	104/106	256/260	152/154	104/106	256/260
Médiane [IiQ 25-75]	28 [23-38]	29[25-38]	29 [23-38]	28 [23-43]	29[25-38]	29 [23-38]
ASAT à M6^b, n/N	139/154	103/106	242-260	122/154	82/106	204/260
Médiane [IiQ 25-75]	28 [22-35]	27 [21-32]	28 [21-35]	28 [22-35]	27 [21-31]	27 [21-33]
ASAT à M12^b, n/N	102/154	87/106	189-260	79/154	63/106	142/260
Médiane [IiQ 25-75]	28 [23-33]	26 [21-33]	27 [22-33]	27 [22-33]	24 [21-33]	26 [21-33]
ALAT à M0^a, n/N	152/154	104/106	256/260	152/154	104/106	256/260
Médiane [IiQ 25-75]	28 [21-41]	29 [21-41]	28 [21-41]	28 [21-41]	29 [21-41]	28 [21-41]
ALAT à M6^b, n/N	140/154	103/106	243260	123/154	82/106	205/260
Médiane [IiQ 25-75]	27 [20-42]	27 [17-35]	27 [19-37]	26 [20-42]	26 [17-36]	26 [18-37]
ALAT à M12^b, n/N	102/154	87/106	189/260	79/154	63/106	142/260
Médiane [IiQ 25-75]	27 [20-38]	24 [17-34]	26 [18-36]	27 [19-36]	24 [16-34]	25 [18-35]
IRC^c avant l'initiation, n/N (%)	154/154	103/106	257/260	154/154	103/106	257/260
Non	125 (81,2)	81 (78,6)	206 (80,2)	121 (81,2)	81 (78,6)	206 (80,2)
Oui	29 (18,8)	22 (21,4)	51 (19,6)	29 (18,8)	22 (21,4)	51 (19,8)
IRC^c après l'initiation, n/N (%)	135/154	104/106	239/260	135/154	104/106	239/260
Oui	27 (20,0)	18 (17,3)	45 (18,8)	21 (15,6)	15 (14,4)	36 (15,1)
IRC^c après l'initiation chez les patients indemnes avant, n/X (%)	10/109 (9,2)	3/80 (3,8)	13/189 (6,9)	6/109 (5,5)	3/80 (3,8)	9/189 (4,8)

^a : en UI/L ; ^b : chez les patients toujours sous ARV à la date où la mesure a été effectuée ; ^c : intervalle interquartile ; ^d : insuffisance rénale chronique

4.6.3 Tolérance rénale

Cinquante et un patients sur 257 (19,8 %) présentaient une insuffisance rénale chronique (IRC) avant l'initiation de la bithérapie.

Les patients du bras naïf de DRV étaient un peu plus souvent atteints d'IRC que ceux du bras avec antécédent de DRV avant l'initiation de la bithérapie (respectivement 22/103 patients (21,4 %) contre à 29/154 patients (18,8 %)).

Les données sont résumées dans le **Tableau 10**.

4.6.3.1 Analyse en ITT

Quarante-cinq patients sur 239 (18,8 %) étaient porteurs d'une IRC après la mise sous bithérapie, dont la majorité était issus du bras avec antécédent de DRV (27 patients sur 135, 20,0 % contre 18 patients sur 104, 17,3 % dans le bras naïf de DRV). Il y avait 21 données manquantes. Chez les patients indemnes d'IRC avant la mise sous bithérapie, les patients issus du bras avec antécédent de DRV semblaient avoir présenté plus d'IRC après la mise sous bithérapie que ceux du bras naïf de DRV (9,2 % contre 3,8 %)

4.6.3.2 En analyse sous DRV

Six patients sur 260 (2,3 %) ont présenté une lithiase sous DRV avec deux fois plus de patients dans le bras naïf de DRV que dans celui avec antécédent de DRV (respectivement 4/106 patients, 3,8 % et 2/154 patients, 1,3 %).

Les résultats vis-à-vis de l'apparition d'une IRC sous bithérapie étaient comparables à l'analyse en ITT. La différence de survenue d'IRC sous bithérapie chez les patients indemnes avant l'initiation de la combinaison entre les deux bras était discrètement moins marquée en analyse sous DRV (5,5 % dans le bras avec antécédent de DRV et 3,8 % dans le bras naïf).

4.6.4 Tolérance cardiovasculaire

Le **Tableau 11** résume les événements cardiovasculaires des patients sous bithérapie DRV + INI.

Tableau 11 : Description de la survenue des événements cardiovasculaires chez les patients sous bithérapie DRV/r + INI quel que soit le moment de suivi

Caractéristiques	En ITT			Sous DRV		
	Antécédent de DRV N = 154	Naïf de DRV N = 106	Total N = 260	Antécédent de DRV N = 154	Naïf de DRV N = 106	Total N = 260
Evènement cardiovasculaire, n/N (%)						
Avant l'initiation de la bithérapie	25/154 (16,2)	11/106 (10,4)	36/260 (13,8)	25/154 (16,2)	11/106 (10,4)	36/260 (13,8)
Après l'initiation de la bithérapie	16/154 (10,4)	8/106 (7,5)	24/260 (9,2)	11/154 (7,1)	5/106 (4,7)	16/260 (2)
Après l'initiation chez les patients indemnes avant, n/X (%)	9/129 (7,0)	4/95 (4,2)	13/224 (5,8)	7/129 (5,4)	2/95 (2,1)	9/224 (4,0)
IDM^a, n/N (%)						
Avant l'initiation de la bithérapie	20/154 (13,0)	7/106 (6,6)	27/260 (10,4)	20/154 (13,0)	7/106 (6,6)	27/260 (10,4)
Après l'initiation de la bithérapie	6/154 (3,9)	2/106 (1,9)	8/260 (3,1)	4/154 (2,6)	1/106 (0,9)	5/260 (1,9)
Après l'initiation chez les patients indemnes avant, n/X (%)	3/134 (2,2)	1/99 (1,0)	4/233 (1,7)	2/134 (1,5)	1/99 (1,0)	3/233 (1,3)
Evènement vasculaire du SNC^b, n/N (%)						
Avant l'initiation de la bithérapie	3/154 (1,9)	2/106 (1,9)	5/260 (1,9)	3/154 (1,9)	2/106 (1,9)	5/260 (1,9)
Après l'initiation de la bithérapie	3/154 (1,9)	-	3/260 (1,2)	3/154 (1,9)	-	3/260 (1,2)
Après l'initiation chez les patients indemnes avant, n/X (%)	3/151 (2,0)	-	3/252 (1,2)	3/151 (2,0)	-	3/255 (1,2)
Evènement vasculaire périphérique, n/N (%)						
Avant l'initiation de la bithérapie	9/154 (5,8)	6/106 (5,7)	15/260 (5,8)	9/154 (5,8)	6/106 (5,7)	15/260 (5,8)
Après l'initiation de la bithérapie	10/154 (6,5)	7/106 (6,6)	17/260 (6,5)	6/154 (3,9)	5/106 (4,7)	11/260 (4,2)
Après l'initiation chez les patients indemnes avant, n/X (%)	6/145 (4,1)	5/100 (5,0)	11/245 (2,8)	4/145 (2,8)	3/100 (3,0)	a7/245 (2,9)

^a: infarctus du myocarde ; ^b: système nerveux central

4.6.4.1 *En analyse ITT*

Une majorité de patients (86,2 %) n'avaient pas présenté d'événement cardiovasculaire avant la mise sous bithérapie DRV/r + INI. Le nombre de patients avec des antécédents d'événements cardiovasculaires était légèrement plus élevé dans le bras avec antécédent de DRV (16,2 % contre 10,4 % dans le bras naïf).

Moins d'un patient sur dix (9,2 %) a présenté un événement cardiovasculaire après l'initiation de la bithérapie DRV/r + INI.

Les patients du bras avec antécédent de DRV tendaient à présenter une fois et demie plus d'événements cardiovasculaires que ceux du bras naïf de DRV (respectivement 16/154 patients, 10,4 % et 8/106 patients, 7,5 %) une fois la bithérapie initiée.

Parmi les patients n'ayant jamais présenté d'événement cardiovasculaire avant la mise sous bithérapie DRV/r + INI, treize patients ont déclaré un événement cardiovasculaire sous bithérapie ; le bras avec antécédent de DRV apparaissait comme deux fois plus touché que le bras naïf de DRV.

- **Infarctus du myocarde**

Les IDM correspondaient au tiers des événements cardiovasculaires survenus sous bithérapie DRV/r + INI (huit IDM sur 24 événements cardiovasculaires).

Peu de patients (3,1 %) ont présenté un IDM après l'initiation de la bithérapie, dont la majorité était issue du bras avec antécédent de DRV (six IDM contre deux IDM dans le bras naïf de DRV). La moitié des IDM sous bithérapie sont survenus chez des patients indemnes avant la mise sous traitement.

- **Evènement vasculaire du SNC**

Trois patients sur 260 (1,2%) ont présenté un événement vasculaire du SNC sous bithérapie, tous issus du bras avec antécédent de DRV. Ces événements sont survenus uniquement chez des patients indemnes d'événement vasculaire du SNC avant le début du traitement.

- **Evènement vasculaire périphérique**

Ils représentaient la majorité des évènements cardiovasculaires survenus sous bithérapie DRV/r+ INI (17 sur 24 évènements cardiovasculaires, 70,8 %).

La survenue d'évènement cardiovasculaire périphérique après l'introduction de la bithérapie était similaire dans les deux bras (10/154 patients, 6,5 % dans le bras avec antécédent de DRV et 7/106 patients, 6,6 % dans le bras naïf de DRV). Une grande majorité des évènements cardiovasculaires périphériques sont survenus chez des patients indemnes avant la mise sous bithérapie DRV/r + INI.

4.6.4.2 En analyse sous DRV

Le nombre d'évènement cardiovasculaire sous bithérapie était inférieur à celui de l'analyse en ITT (16 évènements cardiovasculaires, 6,2 %). Le reste des données était comparable à l'analyse en ITT.

4.6.4.3 Scores de risque cardiovasculaire chez les patients sous bithérapie quel que soit le moment de suivi

Le risque cardiovasculaire restait plutôt stable selon l'équation D:A:D et augmentait discrètement selon le score de Framingham (**Tableau 12**).

- **Selon l'équation D:A:D**

Une majorité des patients (99 patients sur 229, 43,2 %) avait un risque de niveau intermédiaire avant l'initiation du traitement. Les deux bras étaient comparables entre eux.

A M12 et M24, le risque cardiovasculaire restait majoritairement au niveau intermédiaire (45,9 %), de manière comparable entre les deux bras. Le nombre de patients de niveau faible avait une tendance à diminuer dans les deux bras avec un nombre de patients de risque intermédiaire légèrement plus marqué dans le bras naïf de DRV (39,6 % à M0 contre 47,4 % à M24). A M24, un peu moins de la moitié des données étaient manquantes.

- **Selon le score de Framingham**

Le risque de survenue d'évènements coronariens à 10 ans avant initiation de la bithérapie était de niveau faible pour la majorité des patients (41,5 %). Les deux bras étaient comparables entre eux.

A M24, le risque cardiovasculaire tendait à s'harmoniser entre les trois niveaux de risque avec une légère supériorité du bras intermédiaire (39,0 %). Le niveau faible restait le plus représenté dans le bras naïf de DRV (42,3 %) alors que le niveau intermédiaire était majoritairement représenté dans le bras avec antécédent de DRV (42,6 %).

Tableau 12 : Description des scores de risque cardiovasculaire chez les patients sous bithérapie de DRV/r + INI quel que soit le moment de suivi

Caractéristiques	Antécédent de DRV N = 154	Naïf de DRV N = 106	Total N = 260
Risque de survenue d'évènements coronariens à 5 ans avant l'initiation du DRV (équation D:A:D), n/N (%)			
Faible (<1%)	6 (4,3)	13 (14,3)	19 (8,3)
Intermédiaire (1-5%)	63 (45,7)	36 (39,6)	99 (43,2)
Elevé (5-10%)	40 (29,0)	22 (24,2)	62 (27,1)
Très élevé (> 10%)	29 (21,0)	20 (22,0)	49 (21,4)
Score D:A:D à M12*, n/N (%)	109 / 154	93 / 106	202 / 260
Faible (<1%)	7 (6,4)	8 (8,6)	15 (7,4)
Intermédiaire (1-5%)	46 (42,2)	46 (47,5)	92 (45,5)
Elevé (5-10%)	35 (32,1)	24 (25,8)	59 (29,2)
Très élevé (> 10%)	21 (19,3)	15 (16,1)	36 (17,8)
Score D:A:D à M24*, n/N (%)	68 / 154	78 / 106	146 / 260
Faible (<1%)	2 (2,9)	9 (11,5)	11 (7,5)
Intermédiaire (1-5%)	30 (44,1)	37 (47,4)	67 (45,9)
Elevé (5-10%)	22 (32,2)	21 (26,9)	43 (29,5)
Très élevé (> 10%)	14 (20,6)	11 (14,1)	25 (17,1)
Risque de survenue d'évènements coronariens à 10 ans avant l'initiation du DRV (score de Framingham), n/N (%)			
Faible (< 10%)	56 (40,6)	39 (42,9)	95 (41,5)
Intermédiaire (10-20%)	32 (23,2)	22 (24,2)	54 (23,6)
Elevé (> 20%)	50 (36,2)	30 (33,0)	80 (34,9)
Score de Framingham à M12*, n/N (%)	109 / 154	93 / 106	202 / 260
Faible (< 10%)	36 (33,0)	38 (40,9)	74 (36,6)
Intermédiaire (10-20%)	37 (33,9)	31 (33,3)	68 (33,7)
Elevé (> 20%)	36 (33,0)	24 (25,8)	60 (29,7)
Score de Framingham à M24*, n/N (%)	68 / 154	78 / 106	146 / 260
Faible (< 10%)	18 (26,5)	33 (42,3)	51 (34,9)
Intermédiaire (10-20%)	29 (42,6)	28 (35,9)	57 (39,0)
Elevé (> 20%)	21 (30,9)	17 (21,8)	38 (26,0)

* : quel que soit le traitement ARV en cours.

5 Discussion

1. Principaux résultats

Cette étude avait pour objectif principal de décrire « en vie réelle » l'utilisation des bithérapies contenant DRV/r + INI (RAL ou DTG) dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine.

5.1.1 Caractéristiques générales de la population

Les données démographiques, immunologiques et virologiques correspondent aux données de la cohorte ANRS C03 Aquitaine.

La combinaison DRV/R + RAL est la plus largement prescrite dans les deux bras. Le nombre moins important de prescription de DRV/r + DTG peut être dû à la fois par l'arrivée tardive du DTG sur le marché et au fait que cette association soit déconseillée sur le plan pharmacologique (81,82,85,86).

Certains patients ont reçu une bithérapie avec du DRV non boosté, probablement dû à une erreur de saisie dans la base informatique (booster ritonavir non précisé).

Aucun patient n'a reçu de DRV/c (jamais commercialisée en France), ni d'EVG actuellement commercialisé uniquement sous forme de STR (Stribild®).

Tous les patients naïfs de traitement ARV ont reçu la combinaison DRV/r + RAL, patients probablement inclus dans l'étude NEAT001/ANRS143b de Raffi *et al.* (18).

La prise journalière était majoritairement biquotidienne, en lien avec une majorité de combinaison DRV/r + RAL. Certains patients prenaient le DRV/r en deux prises par jour (600mg/100mg x 2). En outre, une prise biquotidienne de DTG peut être envisagée s'il est associé au DRV/r (81).

5.1.2 Réponse immuno-virologique

Nous observons une réponse virologique soutenue sous bithérapie DRV/r + INI (88,0 % de succès virologique à M36). Ces résultats concordent avec ceux de l'étude de Raffi *et al.* et ceux de l'étude SPARE (respectivement 82,2 % à S96 chez des PVVIH naïfs d'ARV et 85,7 % à S48 chez des prétraités) (18,20). D'autres études ont observé des taux de succès virologique plus faibles chez des naïfs d'ARV (79 % à S24 et 71 % à S48 dans l'étude ACTG5262, et 75,0 % à S24 et 62,5 % à S48 dans l'essai RADAR) (19,76). Notre résultat est toutefois plus faible que celui retrouvé par Calza *et al.* (92,7 % à S48 sous DRV/r + RAL

chez des patients naïfs à la fois de RAL et de DRV/r) (23) et par Capetti *et al.* (90,8 % à S48 sous DRV/r + DTG) (24).

Le bras naïf de DRV obtient une meilleure réponse virologique à M36. Il avait un nadir de LT CD4 plus proche des 200 cellules/mm³, donnée qui conditionne la bonne réponse virologique sous bithérapie de RAL chez des PVVIH naïfs d'ARV (18). La combinaison DRV/r + DTG était plus représentée dans le bras avec antécédent de DRV expliquant partiellement la différence entre les deux bras, du fait de leur mauvaise association sur le plan pharmacologique (81-85).

Le bras naïf de DRV obtient une indétectabilité virale deux fois plus rapidement que le bras avec antécédent de DRV. Le RAL est connu pour obtenir une indétectabilité virologique rapide aussi bien dans des schémas de bithérapies associés aux IP/r (21,76) que dans des schémas de trithérapies (51–53). Le DTG est comparable au RAL quant à l'obtention de l'indétectabilité virale selon les données de la littérature (58,62,64,65). Cette différence entre les deux bras peut aussi s'expliquer par la puissance virologique du DRV, connu pour diminuer relativement rapidement la CV (44).

Le temps en succès virologique est deux fois plus long chez les patients naïfs de DRV. Ce résultat ne semble pas en lien avec le choix de l'INI car le DTG est connu pour avoir une efficacité virologique identique (voire supérieure) au RAL (58,62,64,65). La puissance virologique du DRV peut expliquer cette différence (44).

Nous observons une augmentation de la médiane de LT CD4 entre M0 et M36, deux fois plus marquée dans le bras naïf de DRV. Les données de la littérature établissent que le DTG et le RAL sont équivalents dans la reconstruction du pool immunitaire, avec une légère supériorité du DTG (58,59,62,64). Le DRV/r est lui aussi efficace sur la reconstruction du pool de LT CD4 chez des patients naïfs d'ARV (43) ou prétraités (44). Ce résultat se retrouve dans l'étude de Paton *et al.* (94) mais diffère avec l'étude de Raffi *et al.* (pas de différence entre le bras DRV/r + RAL et le bras trithérapie) (18).

→ La bithérapie DRV/r + INI est efficace sur le long terme avec une bonne réponse virologique. Les patients naïfs de DRV bénéficient de sa forte puissance virologique, à la fois sur la reconstruction du pool immunitaire et également de sa forte barrière génétique avec un temps de succès virologique plus long.

5.1.3 Echecs virologiques

Nous observons un faible taux d'EV sous bithérapie DRV + INI avec seulement un dixième de patients en EV (10,7 %) quel que soit le moment du suivi. Ce taux d'EV est plus bas que dans l'étude de Taiwo *et al.* sous DRV/r + RAL (26 % [IC95 19-36] à S48) (19) et plus bas aussi que celui de l'étude de Sterrantino *et al.* (27,7 % à S48 sous DRV/r + RAL, mais différence non significative entre les trois bras de leur étude) (78).

La médiane du nadir de LT CD4 était inférieure à 200 cellules/mm³ dans les deux groupes. L'EV sous bithérapie IP/r + RAL est plus fréquemment associé à un nadir de LT CD4 < 200 cellules/mm³ (18). L'étude de Madeddu *et al.* ne trouve cependant pas de lien entre échec thérapeutique (défini par une valeur de CV > 200 copies/mL ou arrêt ou simplification de traitement) et nadir de LT CD4 (77). Les différentes études n'ont pas montré de lien entre EV sous DTG et nadir de LT CD4 (58).

Une majorité des patients en EV avaient une CV initiale inférieure à 50 copies/mL ce qui contraste avec les données de la littérature sur la bithérapie IP/r + RAL. En effet, plusieurs études ont montré qu'une CV initiale > 100 000 copies/mL était associée à un plus haut risque d'EV, avec possibilité d'apparition de résistance au RAL chez des patients naïfs d'ARV (18,19,75). Le lien entre EV et CV initiale n'était pas retrouvé dans les études sur les trithérapies à base de RAL (53,76), dans les études sur le DTG (59,60,63) et dans les études sur le DRV (43).

Deux tiers des patients étaient sous DRV/r + RAL au moment de l'EV, principalement dans le groupe naïf de DRV. La faible barrière génétique du RAL peut expliquer ces résultats associé au nadir de LT CD4 < 200 cellules/mm³ (18,19). Nous n'avons pas réalisé de génotypages chez les patients en EV pour étudier la survenue de résistance.

→ Notre étude semble confirmer le lien entre EV et nadir de LT CD4 < 200 cellules/mm³ chez les patients traités par RAL. Cependant, la CV initiale ne semble pas en lien avec le taux d'EV. Il est actuellement conseillé de réserver la bithérapie DRV/r + RAL aux patients avec un nadir de LT CD4 > 200 cellules/mm³ (6,8).

➤ Analyse des switches avec arrêt du DRV

Dans un tiers des cas, l'arrêt du DRV a été motivé pour optimisation de traitement. Malgré un succès virologique démontré dans notre étude, la bithérapie DRV/r + INI comporte des limites notamment en lien avec la prise biquotidienne de RAL. D'autres bithérapies en

prise uni quotidienne ont montré des résultats satisfaisants en terme d'efficacité virologique comme celles à base d'IP/r + INTI (LPV/r + 3TC (15), ATV/r + 3TC (12–14), DRV/r + 3TC (4,16), celles à base d'IP/r + INNTI (DRV/r + RPV) (17) ou celles à base d'INI sans IP (DTG + RPV (89,90) ou DTG + 3TC (95)). Le coût des bithérapies DRV/r + INI reste en outre un frein à leur prescription (8).

Un seul patient a dû arrêter le DRV pour cause de baisse de concentration sous DRV/r + RAL, contrastant avec l'étude de Calza *et al.* qui n'a pas observé de baisse des concentrations plasmatiques de DRV/r ou RAL, chez les patients avec une bonne observance (23).

Un patient a été traité par RAL + MVC après le switch. Les données de la littérature ont montré une inefficacité de cette association avec l'apparition d'EV et d'effets indésirables sévères (91). **Cette bithérapie n'est actuellement pas recommandée dans les recommandations françaises, européennes et américaines (3,7,8).**

Après le switch, l'ETR avait une place prépondérante dans les schémas thérapeutiques prescrits. Ceci concorde avec la tendance actuelle de bithérapie à base d'INI + INNTI, bien que les recommandations actuelles françaises recommandent plutôt la bithérapie DTG + RPV (4,8,89,90) – tout comme les recommandations européennes et américaines (3,7). Bien que la bithérapie RAL + ETR ait été validée dans un essai ANRS, elle ne fait pas partie des recommandations actuelles (8).

Les trithérapies à base d'EVG/cobi (Stribild®) ont été fréquemment prescrites après l'arrêt du DRV. Le nombre fréquent de prescription de l'EVG/cob après l'utilisation du RAL (ou du DTG) sous-entend l'absence de survenue de résistance. En effet les données de la littérature montrent des résistances croisées entre le RAL et l'EVG (55,57,96–99).

L'ATV était l'IP le plus souvent prescrit après l'arrêt du DRV, dans des schémas de bithérapie avec INI ou dans des trithérapies sans INI. Il apparaît non boosté en bithérapie qu'il soit associé au RAL (comme dans l'étude SPARTAN (80)) ou au DTG (82,84).

5.1.4 Tolérance de la bithérapie DRV + INI

La tolérance de la bithérapie DRV/r + INI est globalement bonne.

○ Tolérance lipidique

Le HDL cholestérol et les triglycérides restent stables durant la période de suivi ce qui est similaire aux résultats de l'étude de Madeddu *et al.* (77). L'étude de Calza *et al.* montre même une diminution du taux de triglycérides sous DRV/r + RAL à S48 (23), contrairement à d'autres études qui observent une augmentation des triglycérides sous DRV/r (43,45).

Le cholestérol total et le LDL cholestérol augmentent durant la période de suivi lors de l'analyse sous DRV, principalement dans le groupe avec antécédent de DRV/r. Ceci est cohérent avec les données de la littérature qui établissent un lien entre dyslipidémie et DRV/r (10,17,43–45,50). Le rapport cholestérol total/LDL cholestérol n'a pas été calculé dans notre étude. Le fait que l'HDL cholestérol et les triglycérides semblent stables sous-entend que la hausse du cholestérol total est en lien avec l'augmentation du LDL cholestérol.

→ La bithérapie DRV/r + INI n'est donc pas indiquée en premier choix chez les patients avec un syndrome dysmétabolique déjà existant ou avec de nombreux antécédents cardiovasculaires, au risque de majorer le risque cardiovasculaire global.

○ Tolérance hépatique

La tolérance hépatique est bonne dans les deux groupes, résultat déjà observé avec les INI (comme dans l'étude STARTMRK (51)) et avec les bithérapies IP/r + INI (19,77). Le DRV/r peut induire des cytolyses sur les transaminases de grade 3 et 4 (10,44) ou de grade 1 et 2 (43,45).

→ Devant la bonne tolérance hépatique constatée, les bithérapies de DRV/r + INI sont considérées comme une bonne option thérapeutique chez les patients présentant une NASH (hépatopathie stéatosique non alcoolique), pathologie limitant l'utilisation des INNTI (100), ou chez les patients à fort potentiel d'hépatotoxicité (exogénose chronique, co-infections...).

→ De plus, les INI – particulièrement le RAL - ont peu d'interactions médicamenteuses avec les traitements anti-VHC. Les bithérapies DRV/r + INI peuvent donc convenir comme option thérapeutique après avoir éliminé le risque d'interaction du traitement anti-VHC avec le ritonavir (40).

○ Tolérance rénale

La tolérance rénale est bonne sous bithérapie DRV/r + INI avec moins d'un quart des patients ayant présenté une maladie rénale. Plusieurs études avaient déjà observé les mêmes résultats sous IP/r + INI (23,24).

→ La bithérapie DRV/r + INI est à envisager chez les patients avec un haut risque de maladie rénale (exposition au TDF antérieure, comorbidité ou prédisposition génétique à une maladie rénale, maladie rénale sous-jacente, DFG entre 60 et 90 mL/min) pour limiter la toxicité à long terme des INTI dont le TDF.

○ Tolérance cardiovasculaire

Un patient sur 10 a présenté un événement cardiovasculaire sous bithérapie DRV/r + INI, principalement dans le bras avec antécédent de DRV. Une grande majorité des patients ayant présenté un événement cardiovasculaire n'avaient pas d'antécédent cardiovasculaire avant la mise sous bithérapie DRV/r + INI. Récemment, Ryom *et al.* ont observé une augmentation du risque cardiovasculaire plus marquée chez les patients sous DRV/r que chez les patients sous ATZ, en lien avec la durée d'exposition du DRV/r (plus de six ans) (46). Ce risque était augmenté à la fois sur la survenue d'IDM et sur la survenue d'AVC. Ceci coïncide avec nos résultats et la survenue d'IDM trois fois plus important dans le bras avec antécédent de DRV et d'événements vasculaires du SNC uniquement chez des patients du bras avec antécédent de DRV. Les résultats de l'étude de Ryom *et al.* restent tout de même critiquables du fait du schéma de leur étude et des données récentes présentées au Congrès d'Amsterdam 2018 qui ne retrouvent pas ce lien particulier entre DRV et IDM (101).

Le risque cardiovasculaire selon le score de Framingham augmentait également avec le suivi. Ces résultats concordent avec l'analyse menée sur l'évolution sur dix années de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine (102). Elle observait l'augmentation du score de Framingham et des événements cardiovasculaires entre 2004 et 2014, avec comme limite l'absence de groupe contrôle issu de la population générale.

→ La bithérapie DRV + INI peut donc être indiquée chez des patients avec un risque cardiovasculaire faible, tout en prenant en compte de l'effet cumulatif du DRV/r et donc réserver ce traitement aux personnes ayant un temps d'exposition faible au DRV/r.

5.2 Force et faiblesse du travail

5.2.1 Limites de l'étude

Les limites de l'étude sont inhérentes à son schéma. Il s'agissait d'une étude **observationnelle, descriptive**, longitudinale et **rétrospective** sur la cohorte ANRS CO3 Aquitaine. Elle reflétait la population entre le 01/02/2007 et le 31/12/2015. Les INI étaient récents, notamment le DTG non encore commercialisé sur la période entière de recueil. Leur indication en bithérapie était en outre limitée.

Il s'agit d'une **sous-analyse** de l'étude principale sur l'utilisation du DRV en pratique clinique sur la cohorte ANRS CO3 Aquitaine. Le statut initial « naïf, prétraité en échec ou prétraité contrôlé » n'a donc pas été intégré dans les sous-analyses de l'étude. Il avait également été décidé de ne pas présenter les p dans les sous-études, limitant les conclusions de nos résultats.

Il existe plusieurs biais : un **biais de sélection** avec un nombre important de perdus de vue et de nombreuses données manquantes amenant à un **biais de suivi** (données immuno-virologiques, tolérances). Ceci est principalement observé dans le bras avec antécédent de DRV majorant la différence de résultats entre les deux bras et avec les autres études de la littérature.

Il existe un **biais de constitution** de l'échantillon. Tous les patients ayant eu au moins une fois la combinaison de la bithérapie DRV/r + INI étaient inclus. Les patients ont donc été comptabilisés autant de fois qu'ils ont pu bénéficier de cette combinaison. Ceci conduit à une notion de « doublons ». Des patients du bras naïf de DRV ont été attribués au bras avec antécédent de DRV, majorant les différences entre nos deux bras.

Il existe finalement un **biais d'information** du fait du recueil des données sur les données informatiques issues de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine. Ceci augmente le nombre de données manquantes de notre échantillon - comme par exemple le ritonavir en tant que booster et ne permet pas d'évaluer l'adhérence réelle des patients au traitement.

5.2.2 Forces du travail

Le schéma de l'étude amène également ses avantages. Du fait d'une cohorte, il existe un suivi sur une longue période (huit années de suivi) ce qui est rare dans les études randomisées. Cela permet d'avoir un reflet de la prescription « en vie réelle » et des effets

indésirables sur le long terme. De plus cela apporte un reflet réel de la population avec toutes les diversités des patients, sans critère d'exclusion strict comme souvent trouvé dans les études randomisées – ce qui explique partiellement les différences observées avec les données de la littérature. Ce modèle d'étude permet en outre de prendre en compte l'expérience des professionnels de santé qui adaptent les traitements en l'individualisant aux patients.

Enfin, il y a très peu de données de la littérature en « vie réelle » sur ce type de bithérapie ce qui constitue un intérêt majeur de notre travail.

5.3 Perspectives de recherche

Notre étude a montré que la bithérapie DRV/r + INI est envisageable pour des stratégies d'allègement thérapeutique et dans le cadre d'une prescription individualisée.

Une analyse de la survenue de résistances sous DRV/r + INI serait intéressante. Connaître la proportion de nouvelles résistances « en vie réelle » permettrait de savoir si le DRV limite l'apparition de résistance - principalement sur le RAL. La combinaison DRV/r + RAL semble intéressante chez les PVVIH avec un virus multi-résistant. L'étude TRIO observe une efficacité virologique de 86 % à S48 (103) et de 88% à S96 (104) sous DRV/r + ETR + RAL chez les PVVIH avec des résistances sur trois classes (INTI, INNTI et IP/r). Aucune nouvelle résistance sur le RAL n'a été observée et ce malgré l'apparition de résistance sur le DRV/r et l'ETR (105,106). Un allègement en bithérapie de DRV/r + RAL pourrait être une option pour ces patients sur le long terme.

Une analyse des lignes thérapeutiques antérieures permettrait d'établir un lien entre exposition (et durée d'exposition) à un ARV et effet indésirable (rénal avec le TDF, lipidique avec les IP, cardiovasculaire sous IP et ABC...) et juger de la récupération ou non de ces effets indésirables sous bithérapie DRV/r + INI.

La prise uni quotidienne de RAL (Isentress[®] 600 mg) n'est plus un frein à sa prescription sur un plan de qualité de vie et de d'observance, remplaçant la bithérapie DRV/r + RAL au même niveau que celles à base d'INI + INNTI (37,38).

La combinaison DRV/r + DTG reste attractive par sa forte barrière génétique et serait adaptée aux PVVIH avec de multiples résistances ou une observance douteuse. Les données de la littérature semblent montrer que le DRV/cobi associé au DTG serait une meilleure option que le DRV/r + DTG sur un plan pharmacologique (87,88).

Il ne semble pas avoir d'avenir sur une commercialisation hors STR de l'EVG/cobi tout comme pour le bictégravir (107,108). Les bithérapies IP/r + EVG/cobi ou bictégravir semblent donc peu probables. Quant au cabotégravir, il est envisagé en bithérapie avec la RPV comme dans l'étude LATTE et LATTE-2 (109,110). Il serait intéressant d'étudier sur un plan pharmacologique son association avec le DRV/r.

Enfin, une étude prospective comparant les bithérapies à base de DRV/r + RAL et DTG + RPV pourrait également être réalisée pour étudier la réponse virologique entre ces deux bras (forte barrière génétique du DTG ou du DRV/r) et comparer leur tolérance respective – notamment psychique ou lipidique.

CONCLUSION

La prise en charge du VIH a depuis plusieurs années évoluée, notamment avec l'arrivée des cART. La tendance actuelle dans la prise en charge des PVVIH est à l'optimisation de traitement, que ce soit par des stratégies de simplification ou d'allègement thérapeutique, dans le but d'améliorer la qualité de vie des PVVIH sur le long terme.

Les bithérapies à base d'IP/r et d'INI ont été évaluées dans de nombreuses études randomisées, que ce soit chez des patients naïfs d'ARV ou chez des patients pré-traités. Cependant, peu d'études « en vie réelle » existent à ce jour et permettent de juger de l'intérêt, de l'efficacité et de la tolérance de ces schémas.

Notre étude a permis d'observer une réponse virologique soutenue sous DRV/r + INI sur une longue période de suivi grâce à notre cohorte descriptive. Peu d'échecs virologiques ont été observés « en vie réelle » sur la période de suivi.

Nos résultats ont également mis en évidence une bonne tolérance globale de ce schéma thérapeutique. Ceci soulève l'intérêt de ces bithérapies dans le cadre d'une prescription individualisée, adaptée aux facteurs de risque de chaque patient.

Notre étude comporte en outre des limites. Nos résultats mériteraient ainsi d'être affinés, ouvrant des perspectives de recherche notamment sur la place du DRV/cobi, ainsi que chez les patients multi-résistants après étude des résistances sur le long terme.

Les bithérapies à base de DRV/r + INI restent donc intéressantes pour de nombreux patients en apportant à la fois un maintien du succès virologique sur le long terme et une bonne tolérance globale.

6 Bibliographie

1. Institut de Veille Sanitaire. Infection par le VIH et les IST bactériennes. Point épidémiologique du 28 novembre 2017 [Internet]. Saint-Maurice: InVS; Nov 2017; [consulté le 24/07/18]:[9 p.]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Infection-par-le-VIH-et-les-IST-bacteriennes.-Point-epidemiologique-du-28-novembre-2017>
2. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d’experts. Actualisations 2017 des recommandations du groupe d’expert - Epidémiologie de l’infection à VIH en France [Internet]. Juil 2017; [consulté le 21/07/18]:[26 p.]. Disponible sur: https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_epidemie.pdf
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents [Internet]. Department of Health and Human Services.; 2018 May; [consulté le 06/06/18]:[298 p.]. Disponible sur: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
4. Raffi F, Girard P-M, Calvez Y, Hocqueloux L. Bithérapies : Nouvelles options de traitement antirétroviral. Symposium ViiV. Journée Nationales d’Infectiologie; 13 Juin 2018; Nantes.
5. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017;4(8):e349-56.
6. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d’experts. Actualisations 2018 des recommandations du groupe d’expert - Initiation d’un premier traitement antirétroviral [Internet]. Avr 2018; [consulté le 04/05/18]:[27 p.]. Disponible sur: https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_initiation.pdf
7. EACS group. EACS Guidelines [Internet]. European AIDS Clinical Society; 2017 Oct; [consulté le 21/07/18]:[102 p.]. Disponible sur: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>

8. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d’experts. Actualisations 2017 des recommandations du groupe d’experts - Optimisation d’un traitement antirétroviral en situation de succès virologique [Internet]. Juil 2017; [consulté le 21/07/18];[41 p.]. Disponible sur: https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_optimisation.pdf
9. Valantin MA, Lambert-Niclot S, Flandre P, Morand-Joubert L, Cabiè A, Meynard JL, et al. Long-term efficacy of darunavir/ritonavir monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: week 96 results from the MONOI ANRS 136 study. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(3):691-5.
10. Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D, Schmidt W, Hill A, Van Delft Y, et al. 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(8):1878-85.
11. Paton NI, Stöhr W, Arenas-Pinto A, Fisher M, Williams I, Johnson M, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2015;2(10):e417-426.
12. Mondi A, Fabbiani M, Ciccarelli N, Colafigli M, D’Avino A, Borghetti A, et al. Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir+lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the AtLaS pilot study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(6):1843-9.
13. Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E, Latini A, D’Ettorre G, Antinori A, et al. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(4):1163-71.
14. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(7):775-84.
15. Arribas JR, Girard P-M, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martínez-Rebollar M, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-

inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(7):785-92.

16. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Pérez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, et al. Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. *Clin Infect Dis.* 2017;65(12):2112-8.
17. Maggiolo F, Di Filippo E, Valenti D, Serna Ortega PA, Callegaro A. NRTI Sparing Therapy in Virologically Controlled HIV-1 Infected Subjects: Results of a Controlled, Randomized Trial (Probe). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;72(1):46-51.
18. Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina J-M, George EC, Antinori A, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2014;384(9958):1942-51.
19. Taiwo B, Zheng L, Gallien S, Matining RM, Kuritzkes DR, Wilson CC, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS.* 2011;25(17):2113-22.
20. Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Endo T, Horiba M, et al. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus Darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial. *PLoS ONE.* 2013;8(8):e73639.
21. SECOND-LINE Study Group, Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, Nwizu C, Losso MH, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet.* 2013;381(9883):2091-9.
22. Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE, Easley KA, Shenvi N, White K, et al. A switch in therapy to a reverse transcriptase inhibitor sparing combination of lopinavir/ritonavir and raltegravir in virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot randomized trial to assess efficacy and safety profile: the KITE study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28(10):1196-206.

23. Calza L, Danese I, Magistrelli E, Colangeli V, Manfredi R, Bon I, et al. Dual Raltegravir-Darunavir/Ritonavir Combination in Virologically Suppressed HIV-1-Infected Patients on Antiretroviral Therapy Including a Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor Plus Two Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors. *HIV Clin Trials*. 2016;17(1):38-47.
24. Capetti AF, Cossu MV, Orofino G, Sterrantino G, Cenderello G, De Socio GV, et al. A dual regimen of ritonavir/darunavir plus dolutegravir for rescue or simplification of rescue therapy: 48 weeks' observational data. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):658.
25. Chinen J, Shearer WT. Molecular virology and immunology of HIV infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):189-98.
26. Hu DJ, Buvé A, Baggs J, van der Groen G, Dondero TJ. What role does HIV-1 subtype play in transmission and pathogenesis? An epidemiological perspective. *AIDS*. 1999;13(8):873-81.
27. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (France), Pilly E, Épaulard O, Le Berre R. UE6 Item N° 165 : Infection à VIH ECN-Pilly [Internet]. 2017; [consulté le 24/07/18]: p. 199-214. Disponible sur: www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-165-nb.pdf
28. Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *J Clin Virol*. 2005;34(4):233-44.
29. Littman DR. Chemokine receptors: keys to AIDS pathogenesis? *Cell*. 1998;93(5):677-80.
30. Tantillo C, Ding J, Jacobo-Molina A, Nanni RG, Boyer PL, Hughes SH, et al. Locations of anti-AIDS drug binding sites and resistance mutations in the three-dimensional structure of HIV-1 reverse transcriptase. Implications for mechanisms of drug inhibition and resistance. *J Mol Biol*. 1994;243(3):369-87.
31. Miller RH, Sarver N. HIV accessory proteins: emerging therapeutic targets. *Mol Med*. 1995;1(5):479-85.
32. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1943-54.
33. Moore JP, Trkola A, Dragic T. Co-receptors for HIV-1 entry. *Curr Opin Immunol*. 1997;9(4):551-62.

34. Branson BM. State of the art for diagnosis of HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2007;45 Suppl 4:S221-225.
35. ONUSIDA. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. ONUSIDA. 2018; [consulté le 24/07/18]. Disponible sur: <http://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
36. Lot F, Cazein F, Pillonel J, Ndeikoundam N. Co-infections par les IST lors de la découverte de la séropositivité VIH, France, 2012-2016. *Bull Epidemiol Hebd*. 2017;(29-30):596-600.
37. Cahn P, Kaplan R, Sax PE, Squires K, Molina J-M, Avihingsanon A, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2017;4(11):e486-94.
38. Krishna R, Rizk ML, Larson P, Schulz V, Kesisoglou F, Pop R. Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Once-Daily Formulations of Raltegravir. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2018;7(2):196-206.
39. Mulligan N, Best BM, Capparelli E, Stek A, Barr E, Smith E, et al. Dolutegravir Pharmacokinetics in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2016 Feb 22-25; Boston, Massachusetts. Abstract No : 438.
40. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d'experts. Actualisations 2017 des recommandations du groupe d'expert - Co-infections par les virus des hépatites [Internet]. Mai 2017; [consulté le 10/07/2018];[99 p.]. Disponible sur: https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/07/experts-vih_co-infections.pdf
41. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008;22(12):1389-97.
42. Lathouwers E, De Meyer S, Dierynck I, Van de Casteele T, Lavreys L, de Béthune M-P, et al. Virological characterization of patients failing darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir treatment in the ARTEMIS study: 96-week analysis. *Antivir Ther (Lond)*. 2011;16(1):99-108.

43. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med.* 2013;14(1):49-59.
44. Clotet B, Bellos N, Molina J-M, Cooper D, Goffard J-C, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet.* 2007;369(9568):1169-78.
45. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet.* 2007;370(9581):49-58.
46. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, Reiss P, Kirk O, Law M, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV.* 2018;5(6):e291-300.
47. Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet.* 2008;372(9639):646-55.
48. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med.* 2011;154(7):445-56.
49. Clumeck N, Molina J-M, Henry K, Gathe J, Rockstroh JK, DeJesus E, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65(3):e121-124.
50. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. A phase III comparative study of the efficacy and tolerability of three non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve HIV-1-infected volunteers : a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2014;161(7):461-71.

51. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JVR, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9692):796-806.
52. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(1):77-85.
53. Markowitz M, Nguyen B-Y, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwan W, Kovacs C, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(2):125-33.
54. Akil B, Blick G, Hagins DP, Ramgopal MN, Richmond GJ, Samuel RM, et al. Dolutegravir versus placebo in subjects harbouring HIV-1 with integrase inhibitor resistance associated substitutions: 48-week results from VIKING-4, a randomized study. *Antivir Ther (Lond)*. 2015;20(3):343-8.
55. Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*. 2012;379(9835):2439-48.
56. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, Dejesus E, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(3):e118-120.
57. Molina J-M, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Clumeck N, Liu Y-P, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):27-35.
58. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):927-35.

59. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807-18.
60. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses M-A, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014;383(9936):2222-31.
61. Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19490.
62. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet*. 2013;382(9893):700-8.
63. Raffi F, Rachlis A, Brinson C, Arasteh K, Górgolas M, Brennan C, et al. Dolutegravir efficacy at 48 weeks in key subgroups of treatment-naïve HIV-infected individuals in three randomized trials. *AIDS*. 2015;29(2):167-74.
64. Jiang J, Xu X, Guo W, Su J, Huang J, Liang B, et al. Dolutegravir(DTG, S/GSK1349572) combined with other ARTs is superior to RAL- or EFV-based regimens for treatment of HIV-1 infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS Res Ther*. 2016;13(1):30.
65. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis*. 2014;210(3):354-62.
66. Kandel CE, Walmsley SL. Dolutegravir - a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3547-55.
67. van den Berk G, Oryszczyn J, Blok W, van der Meche N, Regez R, Moha DA, et al. Unexpectedly High Rate of Intolerance for Dolutegravir in Real-Life Setting. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2016 Feb 22-25; Boston, Massachusetts. Abstract No: 948.

68. Paton NI, Stöhr W, Oddershede L, Arenas-Pinto A, Walker S, Sculpher M, et al. The Protease Inhibitor Monotherapy Versus Ongoing Triple Therapy (PIVOT) trial: a randomised controlled trial of a protease inhibitor monotherapy strategy for long-term management of human immunodeficiency virus infection. *Health Technol Assess*. 2016;20(21):1-158.
69. Curran A, Monteiro P, Domingo P, Villar J, Imaz A, Martínez E, et al. Effectiveness of ritonavir-boosted protease inhibitor monotherapy in the clinical setting: same results as in clinical trials? The PIMOCS Study Group. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(5):1390-6.
70. Bunupuradah T, Chetchotisakd P, Ananworanich J, Munsakul W, Jirajariyavej S, Kantipong P, et al. A randomized comparison of second-line lopinavir/ritonavir monotherapy versus tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients failing NNRTI regimens: the HIV STAR study. *Antivir Ther (Lond)*. 2012;17(7):1351-61.
71. Castagna A, Spagnuolo V, Galli L, Vinci C, Nozza S, Carini E, et al. Simplification to atazanavir/ritonavir monotherapy for HIV-1 treated individuals on virological suppression: 48-week efficacy and safety results. *AIDS*. 2014;28(15):2269-79.
72. Wijting I, Rokx C, Boucher C, van Kampen J, Pas S, de Vries-Sluijs T, et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): a phase 2, randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2017;4(12):e547-54.
73. Blanco JL, Rojas J, Paredes R, Negredo E, Mallolas J, Casadella M, et al. Dolutegravir-based maintenance monotherapy versus dual therapy with lamivudine: a planned 24 week analysis of the DOLAM randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:1965-71.
74. Gubavu C, Prazuck T, Niang M, Buret J, Mille C, Guinard J, et al. Dolutegravir-based monotherapy or dual therapy maintains a high proportion of viral suppression even in highly experienced HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(4):1046-50.
75. Taiwo B, Matining RM, Zheng L, Lederman MM, Rinaldo CR, Kim PS, et al. Associations of T cell activation and inflammatory biomarkers with virological response to darunavir/ritonavir plus raltegravir therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(8):1857-61.
76. Bedimo RJ, Drechsler H, Jain M, Cutrell J, Zhang S, Li X, et al. The RADAR study: week 48 safety and efficacy of RAltegravir combined with boosted DARunavir compared to tenofovir/emtricitabine combined with boosted darunavir in antiretroviral-naive patients. Impact on bone health. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e106221.

77. Madeddu G, Rusconi S, Cozzi-Lepri A, Di Giambenedetto S, Bonora S, Carbone A, et al. Efficacy and tolerability of switching to a dual therapy with darunavir/ritonavir plus raltegravir in HIV-infected patients with HIV-1 RNA ≤ 50 cp/mL. *Infection*. 2017;45(4):521-8.
78. Sterrantino G, Zaccarelli M, Di Biagio A, Biondi ML, Antinori A, Penco G, et al. Darunavir-based dual therapy of treatment-experienced HIV-infected patients: analysis from a national multicenter database. *Infection*. 2015;43(3):339-43.
79. Carey D, Pett SL, Bloch M, Wand H, MacRae K, Beileiter K, et al. A randomized study of pharmacokinetics, efficacy, and safety of 2 raltegravir plus atazanavir strategies in ART-treated adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(2):143-9.
80. Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, Molina J-M, McDonald C, Raffi F, et al. A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected patients: SPARTAN study results. *HIV Clin Trials*. 2012;13(3):119-30.
81. Le M., Pain J., Desnoyer A, Descamps D, Katlama C, Calvez Y, et al. Dolutegravir drug interaction with DRV/r or ATV/r : impact on its pharmacokinetic? In: *Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases* [Internet]. Washington, DC: Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases; 2015; [consulté le 18/06/18]: p. 77-8. Disponible sur: <http://i-base.info/htb/28991>
82. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba ADM. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(11):981-94.
83. Cattaneo D, Minisci D, Riva A, Cozzi V, Meraviglia P, Clementi E, et al. Dolutegravir plasma concentrations according to companion antiretroviral drug: unwanted drug interaction or desirable boosting effect? *Antivir Ther*. 2017;22(4):353-356.
84. Fantauzzi A, Turriziani O, Mezzaroma I. Potential benefit of dolutegravir once daily: efficacy and safety. *HIV AIDS (Auckl)*. 2013;5:29-40.
85. Song I, Min SS, Borland J, Lou Y, Chen S, Patel P, et al. The effect of lopinavir/ritonavir and darunavir/ritonavir on the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 in healthy participants. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(2):237-42.

86. Spinner CD, Kümmerle T, Krznaric I, Degen O, Schwerdtfeger C, Zink A, et al. Pharmacokinetics of once-daily dolutegravir and ritonavir-boosted darunavir in HIV patients: the DUALIS study. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(9):2679-81.
87. Elliot E, Cerrone M, Else L, Amara A, Bisdomini E, Khoo S, et al. Pharmacokinetics of Dolutegravir with and without Darunavir/cobicistat in healthy volunteers. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2018 March 4-7; Boston, USA. Abstract No : 468.
88. Gervasoni C, Riva A, Cozzi V, Capetti A, Rizzardini G, Clementi E, et al. Effects of ritonavir and cobicistat on dolutegravir exposure: when the booster can make the difference. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(6):1842-4.
89. Llibre JM, Hung C-C, Brinson C, Castelli F, Girard P-M, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet.* 2018;391(10123):839-49.
90. Capetti AF, Sterrantino G, Cossu MV, Orofino G, Barbarini G, De Socio GV, et al. Switch to Dolutegravir plus Rilpivirine Dual Therapy in cART-Experienced Subjects: An Observational Cohort. *PLoS ONE.* 2016;11(10):e0164753.
91. Katlama C, Assoumou L, Valantin M-A, Soulié C, Duvivier C, Chablais L, et al. Maraviroc plus raltegravir failed to maintain virological suppression in HIV-infected patients with lipohypertrophy: results from the ROCnRAL ANRS 157 study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(6):1648-52.
92. GECSA Cohorte ANRS CO3 Aquitaine : Présentation [Internet]. Bordeaux: Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. Disponible sur: <http://gecsa.isped.u-bordeaux2.fr/Presentation.aspx> [consulté le 23/05/18]
93. Morlat P. Cohorte Aquitaine - ANRS CO3 [Internet]. Journée Nationale d'Infectiologie; 2006; [consulté le 23/05/18]; Bordeaux. Disponible sur: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=2ahUKEwjN4vStlKzdAhWMDMAKHSHRB14QFjABegQICBAC&url=http%3A%2F%2Fwww.infectiologie.com%2FUserFiles%2FFile%2Fmedias%2FJNI%2FJNI06%2FCP%2Fcp5-Morlat.pdf&usg=AOvVaw2wbgLTncaqTrDSuju7oVhT>
94. Paton NI, Kityo C, Hoppe A, Reid A, Kambugu A, Lugemwa A, et al. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2014;371(3):234-47.

95. Joly V, Burdet C, Landman R, Raffi F, Katlama C, Cabié A, et al. Promising results of dolutegravir + lamivudine maintenance in ANRS 167 Lamidol Trial. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2017 Feb 13-16; Seattle, Washington. Abstract No : 458.
96. Hofstra LM, Nijhuis M, Mudrikova T, Fun A, Schipper P, Schneider M, et al. Use of dolutegravir in two INI-experienced patients with multiclass resistance resulted in excellent virological and immunological responses. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19755.
97. Hurt CB, Sebastian J, Hicks CB, Eron JJ. Resistance to HIV integrase strand transfer inhibitors among clinical specimens in the United States, 2009-2012. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):423-31.
98. Dow DE, Bartlett JA. Dolutegravir, the Second-Generation of Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) for the Treatment of HIV. *Infect Dis Ther.* 2014;3(2):83-102.
99. Anstett K, Brenner B, Mesplede T, Wainberg MA. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. *Retrovirology.* 2017;14(1):36.
100. Scientific Coordination Committee, Marcotullio S, Andreoni M, Antinori A, d'Arminio Monforte A, Di Perri G, et al. The Less Drugs Regimens (LDRs) therapy approach in HIV-1: an Italian expert panel perspective for the long-term management of HIV-1 infection. *New Microbiol.* 2012;35(3):259-77.
101. Costagliola D, Potard V, Lang S, De Castro N, Cotte L, Duval X, et al. Is the risk of myocardial infarction in PLHIV associated with atazanavir or darunavir exposure? 22nd International AIDS Conference; 2018 Jul 23-27; Amsterdam, The Netherlands. Abstract No: TUPEB087.
102. Cazanave C. HIV patients today and 10 years ago - do they have the same needs- Results from ANRS CO3 Aquitaine cohort. *HIV Glasgow*; 2016 Oct 25; Glasgow, UK.
103. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis.* 2009;49(9):1441-9.
104. Fagard C, Colin C, Charpentier C, Rami A, Jacomet C, Yeni P, et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59(5):489-93.

105. Charpentier C, Roquebert B, Colin C, Taburet A-M, Fagard C, Katlama C, et al. Resistance analyses in highly experienced patients failing raltegravir, etravirine and darunavir/ritonavir regimen. *AIDS*. 2010;24(17):2651-6.
106. Charpentier C, Lee GQ, Rodriguez C, Visseaux B, Storto A, Fagard C, et al. Highly frequent HIV-1 minority resistant variants at baseline of the ANRS 139 TRIO trial had a limited impact on virological response. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(7):2090-6.
107. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink H-J, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2073-82.
108. Tsiang M, Jones GS, Goldsmith J, Mulato A, Hansen D, Kan E, et al. Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883), a Novel Potent HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor with an Improved Resistance Profile. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7086-97.
109. Margolis DA, Brinson CC, Smith GHR, de Vente J, Hagins DP, Eron JJ, et al. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(10):1145-55.
110. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink H-J, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczar D, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10101):1499-510.

Annexe

Annexe 1 : Maladie rénale chronique parmi les codes CIM10

N05.9 : les glomérulonéphrites SAI

N06.8 : protéinurie au cours de glomérulonéphrite proliférative

N08.3 : glomérulosclérose

N08.8 : glomérulopathie au cours des maladies classées ailleurs

N14.2 : néphropathie toxique liée à un médicament

N14.4 : néphropathie toxique non classée ailleurs (hors insuffisance rénale)

N15.9 : maladie rénale tubulo-intersticielle sans précision

N18.0 : insuffisance rénale terminale

N18.8 : autres insuffisances rénales chroniques

N18.9 : insuffisance rénale chronique

N19 : insuffisance rénale SAI

N25.0 : diabète phosphoré associé à dystrophie rénale (tubulopathie proximale + diabète phosphoré)

N25.9 : tubulopathie proximale isolée (+ diabète phosphoré coder N25.0))

Annexe 2 : Infarctus du myocarde parmi les codes CIM10

I12.0 : angine de poitrine instable (angor)

I20.9 : angine de poitrine (angor)

I21.0 : infarctus trans-mural aigu du myocarde antérieur (antéro-septal, paroi antérieure, SAI...)

I21.9 : infarctus du myocarde

I23.3 : rupture de la paroi cardiaque sans hémopéricarde comme complication récente d'IDM

I24.0 : thrombose coronaire n'empêchant pas un infarctus du myocarde

I24.9 : cardiopathie ischémique aiguë SP

I25.1 : Sténose des artères coronaires (cardiopathie athéroscléreuse)

I25.2 : infarctus du myocarde ancien NP

I25.9 : cardiopathie ischémique chronique sans précision

Annexe 3 : Evènements vasculaires SNC parmi les codes CIM10

I63.0 : infarctus cérébral dû à une thrombose des artères pré cérébrales

I63.9 : Accident vasculaire cérébral ischémique (infarctus cérébral)

I64 : accident vasculaire cérébral sans précision

I65.1 : sténose artère basilaire

I65.2 : sténose et occlusion de la carotide

I65.8 : sténose d'une artère cérébrale

I66.9 : occlusion et sténose d'une artère cérébrale sans précision

G45.9 : accident ischémique transitoire (AIT)

I67.7 : vascularite cérébrale

I67.8 : autres maladies cérébro-vasculaires (ischémie cérébrale...)

I67.9 : maladie cérébro-vasculaire sans précision

G46.4 : syndrome cérébelleux vasculaire (mettre en plus code AVC)

Annexe 4 : Evènements vasculaires périphériques parmi les codes CIM10

I70.0 : sténose de l'aorte

I70.2 : athérosclérose des artères distales des membres inférieurs (AOMI)

I70.9 : artérite (athérosclérose sans précision)

I73.8 : autres maladies périphériques vasculaires précisées (acrosyndrome...)

I73.9 : maladie vasculaire périphérique NP (claudication intermittente)

I74.2 : embolie et thrombose des artères des membres supérieurs

I74.3 : embolie et thrombose des artères des membres inférieurs

I74.9 : embolie et thrombose des artères non précisées

I77.1 : sténose d'une artère

I77.6 : artérite sans précision

I77.9 : atteinte des artères et artérioles, sans précision

Annexe 5 : Lithiase sous DRV parmi les codes CIM 10

N20.0 : calcul rénal (lithiase)

N20.9 : calcul urinaire, sans précision (pyélonéphrite avec lithiase)

N21.0 : calcul de vessie

N23 : colique néphrétique

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.