



HAL
open science

Devenir des personnes vivant avec le VIH sous une association TRIO dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3 : vers une stratégie de simplification thérapeutique ?

Elsa Nyamankolly

► To cite this version:

Elsa Nyamankolly. Devenir des personnes vivant avec le VIH sous une association TRIO dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3 : vers une stratégie de simplification thérapeutique ?. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02517436

HAL Id: dumas-02517436

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02517436>

Submitted on 24 Mar 2020

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 MEDICALES

Année 2019

Thèse n°152

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par NYAMANKOLLY Elsa

Née le 25 octobre 1991 à Toulouse

Le 11 octobre 2019

**Devenir des personnes vivant avec le VIH sous une
association TRIO dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3 : vers
une stratégie de simplification thérapeutique ?**

Sous la direction du Professeur Didier NEAU

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Fabrice Bonnet
Madame le Professeur Marie-Édith Lafon
Monsieur le Professeur Charles Cazanave
Monsieur le Docteur Yann Gérard
Monsieur le Professeur Didier Neau

Président
Rapporteur
Juge
Juge
Juge

Remerciements

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Fabrice BONNET,

Vous avez accepté de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de l'honneur que vous me faites. Je vous remercie également de m'avoir confié ce projet et fait confiance pour sa réalisation. J'ai eu la chance d'assister à vos enseignements lors de ma participation au DU sur le VIH, les hépatites et les IST. Cela m'a véritablement passionné. Je vous témoigne, pour cela, mon profond respect et mon entière reconnaissance.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE,

Charles, merci d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai eu l'honneur d'apprendre à tes côtés sur le terrain, mais aussi lors de tes enseignements aux DU VIH, au DU thérapeutique anti-infectieuse et en DESC de Maladies Infectieuses et Tropicales. Je suis impatiente de travailler de nouveau avec toi, dans la joie et la bonne humeur qui est la tienne. Tu trouveras ici la marque de mon respect et de ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Yann GÉRARD,

Merci de me faire l'honneur de votre présence parmi les membres de ce jury. Je vous remercie de me permettre de réaliser mon assistantat partagé dans votre service de Maladies Infectieuses à Dax. J'espère que je serai à la hauteur de vos attentes. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.

Madame le Docteur Pantxika BELLECAVE,

Pantxika, tu as grandement contribué à tout l'intérêt que je porte pour l'infection par le VIH. J'ai eu le plaisir d'assister à tes cours sur le VIH et la résistance. Tu as été d'un soutien sans faille dans le cadre de mon travail de thèse, de l'introduction à la conclusion. Merci pour ton expertise, ta gentillesse et ta disponibilité. Je suis ravie que tu puisses siéger parmi les membres de ce jury avec un statut spécial « Guest ».

À mon rapporteur,

Madame le Professeur Marie-Edith LAFON,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail en apportant votre expertise de virologue (même sur le VIH). Je vous remercie pour votre gentillesse, votre bienveillance et votre disponibilité. Soyez assurée de mon plus profond respect.

À mon directeur,

Monsieur le Professeur Didier NEAU,

Tout d'abord vous m'avez ouvert les portes de votre service de Maladies Infectieuses et Tropicales en tant que jeune interne de deuxième semestre. J'ai eu la conviction lors de ce stage passionnant qu'il fallait que je réalise le DESC. Vous m'avez donc permis de le faire et je ne vous en remercierai jamais assez. Vous m'avez suivi tout au long de mon internat. J'ai bénéficié de vos enseignements lors du DU VIH, hépatites et IST, du DU thérapeutique anti-infectieuse et du DESC. Vous avez accepté de diriger cette thèse (et par la même occasion de gérer mon stress). Merci pour votre disponibilité, votre patience et vos multiples relectures (on se souviendra de ce mois d'août 2019). Enfin, vous me faites l'honneur de me permettre de faire mon post-internat dans votre service et j'espère que je serai à la hauteur de vos attentes.

À ma famille,

Maman, tu es la personne que j'aime le plus au monde. Je ne te remercierai jamais assez pour tous les sacrifices que tu as fait pour mes sœurs et moi. Nous avons eu une enfance heureuse. Tu m'as laissé la liberté de réaliser mes rêves (de l'élevage de cochons d'inde aux concerts de basse en solo dans ma chambre). Je suis vraiment fière d'être ta fille !

Brenda et Maëva, mes sœurs adorées, je suis vraiment très fière de vos parcours respectifs et je vous aime fort.

Berny, merci de rendre ma mère si heureuse. Vivement la maison, près de la route mais pas trop, avec un grand terrain mais pas trop, avec des travaux mais pas trop, avec des chambres d'hôtes mais pas trop etc...

Emmanuel et Marie-José, mon parrain et ma marraine de cœur... Merci pour tout ce que avez fait pour notre famille, pour moi. J'ai pu faire ces études de médecine grâce à vous et je vous en serai éternellement reconnaissante.

À mes oncles et tantes, cousins et cousines, et mon unique petit neveu et presque petit dernier de la famille, Milhan.

À mes amis,

De la maternelle au lycée avant que nos chemins ne se séparent : Claire, Charlotte, Anaïs, Pauline, Laure. Nous avons eu une enfance heureuse et une adolescence joyeuse ! Vous me manquez terriblement.

À Sébastien, alias Bestiole. Tu es mon meilleur ami, et la personne la plus tenace que je connaisse. Merci pour ton soutien sans faille au cours de ces études de médecine longues et laborieuses. Aujourd'hui tu es interne d'ophtalmo et je suis très fière de toi. Je vais pouvoir avoir des consultations gratos si tu reviens dans le Sud (parce que bon Grenoble ...) et mes yeux t'en remercient !

À mes amis toulousains et de contrées plus lointaines qui me manquent au quotidien : Laure Bricard, Julie Dumons, Chloé, Nikita, Théo, Thibault, Gueguette, Babou, (Salies-de-Béarn ^^), Antho, Joanna... et les soirée Bikini !

À mes amis bordelais : Cyrielle, Simon et votre progéniture, Émilie, Maxence et votre progéniture, que l'on mariera à la progéniture précédente.

À Julie Chadeyras, le semestre à Arcachon a été difficile mais le résultat c'est la construction de notre belle amitié. Tu m'as transmis ta passion du vin et des huitres (oui oui). Je te souhaite plein de réussite sur Mont-de-Marsan !

À Laure Barthod, notre référente ! Nous nous sommes rencontrés dans le service de Maladies Infectieuses à Pellegrin, et depuis, nous avons développé une belle amitié. Tu as toujours été là pour moi, tant sur le plan

personnel que sur le plan professionnel. Tu es tout simplement brillante. Je te souhaite plein de réussite, surtout dans ta vie personnelle (mais tu sembles avoir trouvé ton âme sœur, je n'ai donc plus de souci à me faire).

À mes co-internes,

À la team Bergerac, mais tout spécialement à Soraya, Marie, Céline et Émilie. Rendez-vous chaque été pour la sortie bateau sur le bassin d'Arcachon (merci Maxime !!).

À mes co-internes des urgences de la mut' et au circuit court !

À Jordi et Benjamin, j'ai vraiment passé un super semestre à vos côtés dans ce monde bien particulier qu'est la biologie (microscopes et objectifs à immersion, contraste de phase, MALDI-TOF, Glms, Synergy, ABC, PABIM) !

Aux copains du DESC et futurs collègues : Maïlys, Stéphane, JBZ, Laure (encore toi), Lisa, Mathilde, Margaux et Carole.

À tous les médecins et les équipes qui m'ont appris l'exercice de la médecine,

Arnaud Desclaux, si un jour je pouvais t'arriver à la cheville... J'ai hâte de travailler de nouveau à tes côtés pour te montrer mes progrès sur les anti...coagulants !

À l'équipe de Trop', Denis Malvy, Thierry Pistone, Alexandre Duvignaud et Duc Nguyen.

Stéphane, Mourad et toute la MSP de Saint-Caprais-de-Bordeaux.

Au laboratoire de Mycologie-Parasitologie,

Laurence Delhaes, pour m'avoir permis de faire ce stage hors filière au laboratoire.

Frédéric Gabriel et Isabelle Accoceberry, merci pour votre gentillesse, votre disponibilité, votre flexibilité. Vous êtes brillants et j'espère que j'aurai de nouveau l'occasion de travailler avec vous (rendez-vous en RCP).

Pascal Millet, un grand merci pour l'anglais !

À tous les super-techniciens qui m'ont épaulé : Gugu, Justine, Phiphi, Marius, Caro, Claude, Gégé, Émilie, Aurélie, Sylvie et même Thérèse !

Thibault, tu es parti trop tôt !!! C'était vraiment super d'avoir pu travailler avec toi .

À toute l'équipe du GECSA,

Fabien le Marec, sans qui ce travail n'aurait pas été possible. Merci pour ta patience !

Je remercie également Olivier Leleux, Madeleine et Bellancille qui m'ont été d'une aide précieuse.

À Mathias,

Tu as toujours été un véritable pilier pour moi et je ne te remercierai jamais assez. Merci de m'accepter comme je suis au quotidien... Longue vie à nous deux !

TABLE DES MATIERES

Abréviations.....	8
Table des illustrations.....	10
I-INTRODUCTION.....	11
<u>1. GENERALITES</u>	<u>11</u>
<u>2. RESISTANCE AUX ANTIRETROVIRAUX.....</u>	<u>12</u>
2.1. ORIGINE ET SELECTION DE LA RESISTANCE.....	13
2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA RESISTANCE	14
2.2.1. PATIENTS NAÏFS AU COURS DE LA PRIMO-INFECTION	14
2.2.2. PATIENTS NAÏFS AU COURS DE L'INFECTION CHRONIQUE	15
2.2.3. PATIENTS TRAITES ET EN ECHEC VIROLOGIQUE	15
2.3. LES MECANISMES DE RESISTANCE	17
2.3.1. RESISTANCE AUX INTIS.....	17
2.3.2. RESISTANCE AUX INNTIS	19
2.3.3. RESISTANCE AUX IPS	20
2.3.4. RESISTANCE AUX INIS.....	21
2.3.5. RESISTANCE AUX INHIBITEURS DE FUSION.....	23
2.3.6. RESISTANCE AUX INHIBITEURS DU CCR5	23
<u>3. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EN SITUATION D'ECHEC VIROLOGIQUE.....</u>	<u>24</u>
3.1. DEFINITION DE L'ECHEC VIROLOGIQUE	24
3.2. ÉVALUATION DE L'ECHEC VIROLOGIQUE	25
3.2.1. DETERMINER LA CAUSE DE L'ECHEC.....	25
3.2.2. CONFIRMER L'ECHEC.....	25
3.2.3. TESTER LA RESISTANCE	25
3.2.4. RECONSTITUER L'HISTORIQUE	26
3.3. CONDUITE A TENIR EN CAS D'ECHEC	27
<u>4. OPTIMISATION DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL.....</u>	<u>28</u>
4.1. OBJECTIFS.....	28
4.2. QUELQUES PRINCIPES	29
4.3. LES DIFFERENTES STRATEGIES D'ALLEGEMENT THERAPEUTIQUE.....	30
4.3.1. LES BITHERAPIES.....	30
4.3.1.1. INI + INNTI.....	31
4.3.1.2. INTI + INI	32
4.3.1.3. INTI + IP.....	33
4.3.1.4. IP + INI.....	33
4.3.2. LES MONOTHERAPIES	34
<u>5. CONTEXTE DE L'ETUDE</u>	<u>34</u>
5.1. L'ETUDE TRIO	34

5.2. OBJECTIFS	36
II-ÉTUDE.....	37
ABSTRACT.....	37
INTRODUCTION.....	38
METHODS.....	39
RESULT.....	41
DISCUSSION.....	45
III-CONCLUSION.....	53
Références bibliographiques.....	54
Serment d’Hippocrate.....	61

Abréviations

3TC : Lamivudine
ABC : Abacavir
ADN : Acide désoxyribonucléique
ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le SIDA
ARN : Acide ribonucléique
ARV : Antirétroviral
ATP : Adénosine triphosphate
ATV : Atazanavir
AZT : Zidovudine
BIC : Bictégravir
CAB : Cabotégravir
cART : Combined antiretroviral therapy
CCR5 : C-C Chemokine Receptor type 5
CPI : Complexe de préintégration
CRFs : Circulating Recombinant Forms
CV : Charge virale
CXCR4 : C-X-C Chemokine Receptor type 4
d4T : Stavudine
ddl : Didanosine
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DRV : Darunavir
DTG : Dolutégravir
DOR : Doravirine
EFV : Efavirenz
ETR : Étravirine
EVG : Elvitégravir
FC : Fold-change
FTC : Emtricitabine
HAART : Highly active antiretroviral therapy
HLA : Human leucocyte antigen
HR : Heptad Repeat
IAS-USA : International Antiviral Society-USA
IFs : Inhibiteurs de fusion
IM : Intramusculaire
INIs : Inhibiteurs de l'intégrase
INTIs : Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse
INNTIs : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
IPs : Inhibiteurs de la protéase
IQR : Interquartile range
LA : Long-acting
LPV : Lopinavir

MVC : Maraviroc
NGS : Next generation sequencing
NVP : Névirapine
PCR : Polymerase chain reaction
PP : Per protocole
PPi : Pyrophosphate ou diphosphate inorganique
PTC : Post Treatment Controllers
RAL : Raltégravir
RAMs : Mutations associées à la résistance
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
RPV : Rilpivirine
RR : Risque relatif
RTV ou /r : Ritonavir
SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise
T20 : Enfuvirtide
TAF : Ténofovir alafénamide
TAMs : Thymidine analogue mutations
TDF : Ténofovir disoproxil fumarate
TI : Transcriptase inverse
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des illustrations

Figure 1, p. 12: Cycle réplicatif du VIH-1 (3)

Figure 2, p. 13 : Principe de la sélection de variants viraux résistants aux ARV (8)

Figure 3, p. 14 : Prévalence des mutations de résistances transmises entre 2014 et 2016 chez les patients en primo-infection (13)

Figure 4, p. 15 : Prévalence des mutations de résistances transmises entre 2010/2011 et 2015/2016 chez les patients naïfs d'ARV (15)

Figure 5, p. 16 : Résistance à au moins un ARV en fonction de la charge virale chez les patients en échec virologique (17)

Figure 6, p. 19 : Mutations associées à la résistance aux INTIs selon la liste IAS-USA 2019 (21)

Figure 7, p. 20 : Mutations associées à la résistance aux INNTIs selon la liste IAS-USA 2019 (21)

Figure 8, p. 21 : Mutations associées à la résistance aux IPs selon la liste IAS-USA 2019 (21)

Figure 9, p. 22 : Mutations associées à la résistance aux INIs selon la liste IAS-USA 2019 (21)

Figure 10, p. 23 : Mutations associées à la résistance au T20 selon la liste IAS-USA 2019 (21)

Figure 11, p. 28 : Objectifs de l'optimisation du traitement ARV

Figure 12, p. 30 : Proportion de patients appartenant à la cohorte Dat'AIDS sous monothérapie (bleu), bithérapie (rouge), trithérapie (vert) et quadrithérapie (ou plus) (violet) (53)

Figure 13, p. 31 : Méta-analyse bithérapie versus trithérapie (54)

Figure 14, p. 35 : Évolution des paramètres immunovirologiques des 103 patients dans l'étude TRIO (48)

Figure 15, p. 50 : Flow chart of the study population

Figure 16, p. 51 : Proportion of patients with plasma HIV-1 RNA < 50 copies/mL from baseline to M36 in intent-to-treat analysis.

Figure 17, p. 52 : Survival curves according to plasma viral load at baseline

Tableau 1, p. 25 : Facteurs de risque d'échec virologique (41)

Table 2, p. 46 : Patients baseline characteristics

Table 3, p. 48 : Resistance profile at virological failure in 15 patients from the VFG

Table 4, p. 49 : Plasma HIV-1 RNA level and treatment characteristics at the last visit

INTRODUCTION

1. Généralités

La pandémie liée à l'infection par le VIH s'avère être l'une des plus graves de notre siècle et un problème majeur de santé publique. Les derniers chiffres de l'ONUSIDA révèlent que 36,9 millions de personnes vivaient avec le VIH en 2017 dans le monde. Parmi elles, 35,1 millions d'adultes et 1,8 millions d'enfants de moins de 15 ans. Depuis le début de l'épidémie, 35 millions de personnes sont décédées (1). En France, 6 400 personnes ont découvert leur séropositivité en 2017. Parmi elles, 3 600 (56%) ont été contaminées lors de rapports hétérosexuels, 2 600 (41%) lors de rapports sexuels entre hommes et 130 (2%) par usage de drogues injectables (2).

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1 (VIH-1) a été identifié pour la première fois en 1983 par l'équipe de Françoise Barré-Sinoussi, Luc Montagnier, et Jean-Claude Chermann. Ce rétrovirus, du genre *lentivirus*, est un virus enveloppé à génome ARN. Il entre dans les cellules cibles, principalement les lymphocytes T CD4+, en interagissant avec le récepteur CD4 associé à un corécepteur CCR5 (C-C Chemokine Receptor type 5) ou CXCR4 (C-X-C Chemokine Receptor type 4). Ensuite, la transcriptase inverse virale (TI) rétrotranscrit l'ARN viral en ADN double brin. Cet ADN double brin est intégré dans le génome humain sous forme d'ADN proviral par l'intégrase virale. Après transcription par la machinerie cellulaire de nouveaux génomes viraux et des ARNm, ces derniers sont traduits en polyprotéines virales qui vont être maturées par l'action de la protéase virale. Après assemblage, il y a bourgeonnement et relargage des nouveaux virions avec une dernière maturation des protéines par la protéase virale. Ces principales étapes du cycle viral sont aujourd'hui ciblées par des molécules antirétrovirales (ARV) (Figure 1).

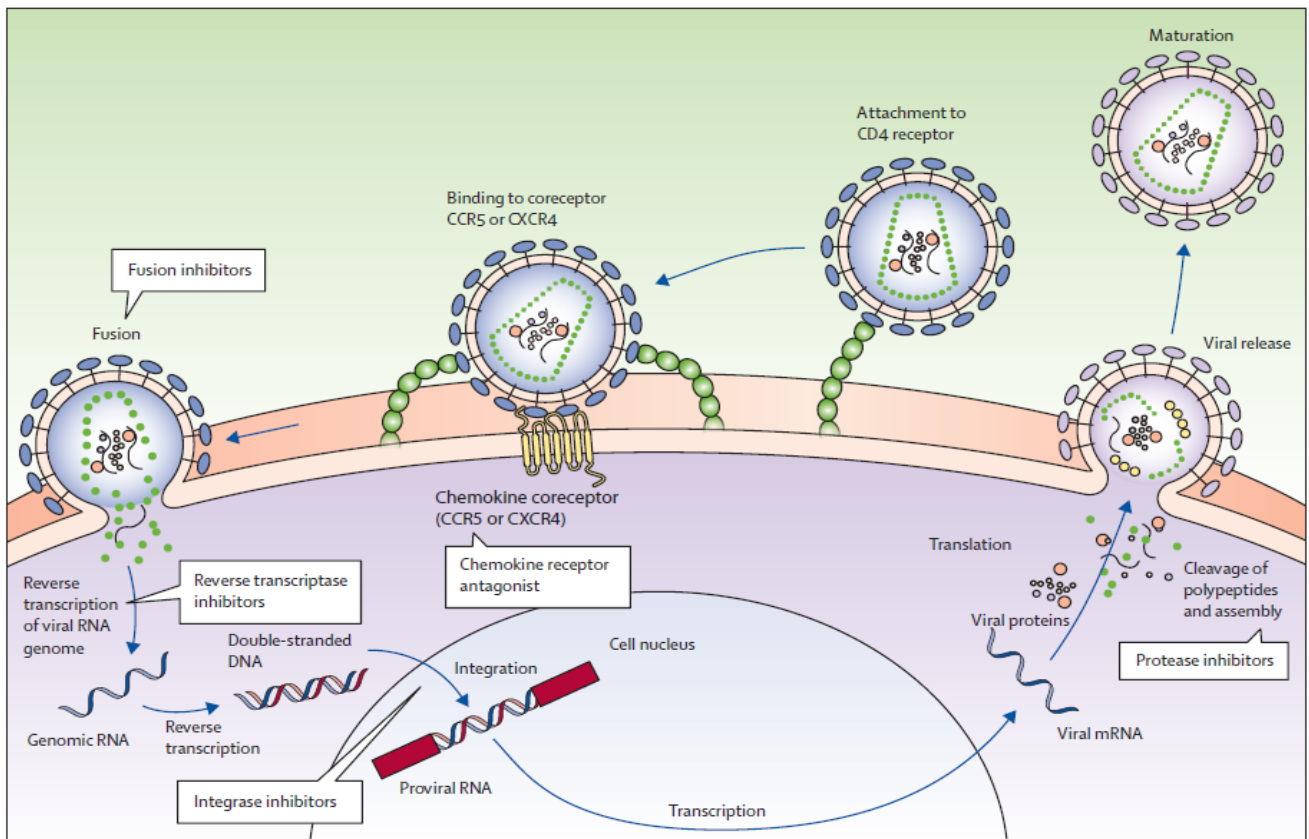


Figure 1 : Cycle réplcatif du VIH-1 (3)

2. Résistance aux antirétroviraux

C'est à partir de 1986 que les premières molécules ARV sont apparues avec la zidovudine (AZT). Les premières bithérapies d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTIs) sont possibles à partir de 1991 avec l'arrivée de la didanosine (ddI). Les inhibiteurs de la protéase (IPs) sont commercialisés en 1995 et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs) apparaissent en 1996, marquant un tournant dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) : ce sont les premières trithérapies. Ont également été développés les inhibiteurs de fusion (IF), de l'intégrase (INI) et du CCR5.

Larder *et al*, dès 1989, ont identifié les premières mutations de résistance à l'AZT (4,5). Par la suite, l'émergence des mutations de résistance a été décrite pour toutes les molécules ARV. Depuis, l'avènement des HAART (Highly active antiretroviral therapy), les nouvelles classes d'antirétroviraux et les molécules de deuxième génération ont permis de maîtriser l'émergence de cette résistance.

2.1. Origine et sélection de la résistance

La résistance est liée à la grande variabilité génétique intra-individuelle du VIH. Cette diversité génétique résulte des erreurs de la TI dépourvue d'activité correctrice exonucléasique 3'-5' (1/10 000 nucléotide incorporé, soit une mutation par cycle viral), mais également d'une production virale importante (10^{10} virus par jour) (6). De plus, les recombinaisons au sein d'une cellule infectée par deux ou plusieurs virus sont fréquentes, et génèrent des *Circulating Recombinant Forms* (CRFs). Ainsi, chaque jour sont générés des virus porteurs de mutations, survenant de façon aléatoire sur l'ARN viral. Il est donc admis que des variants portant des mutations préexistent avant tout traitement antirétroviral. Ces variants mutés, s'ils sont minoritaires (moins de 20% de la population totale) ne sont par ailleurs pas détectés par les techniques de séquençage standards (génotype de résistance) mais par des techniques de séquençage haut-débit (NGS) (7).

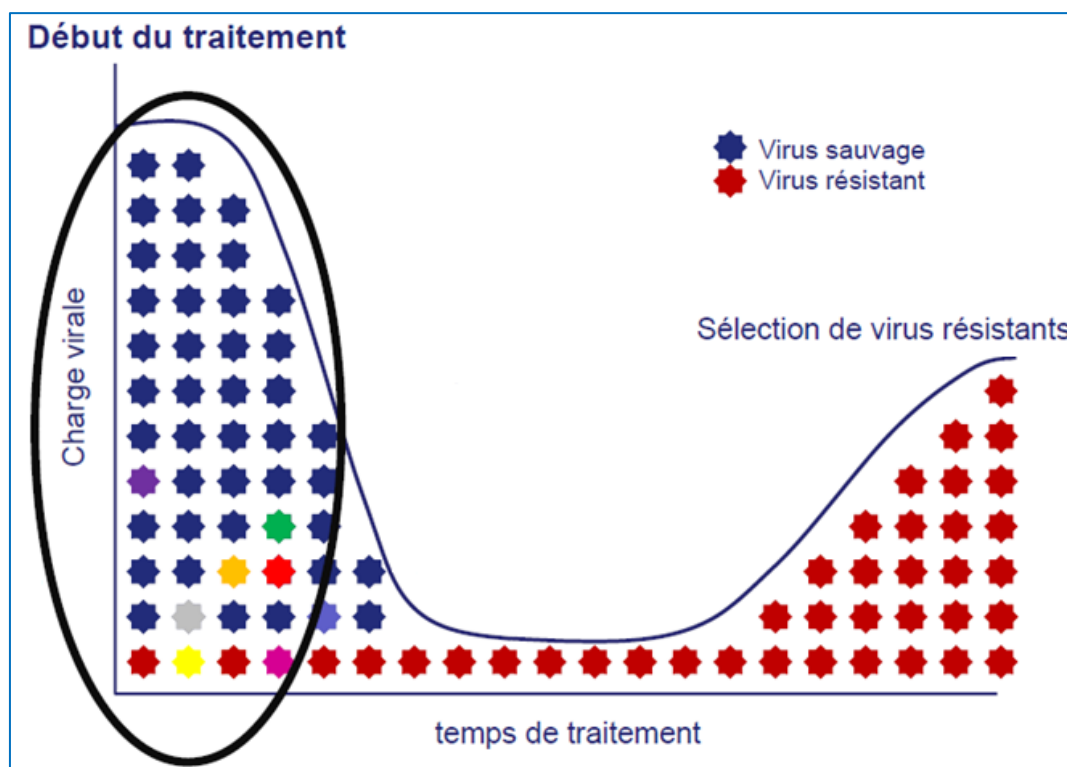


Figure 2 : Principe de la sélection de variants viraux résistants aux ARV (8)

On décrit trois types de résistance :

- La **résistance acquise** survient lorsque la pression de sélection exercée par un traitement ARV entraîne l'émergence de clones résistants, généralement en présence de concentrations suboptimales d'ARV.
- La **résistance transmise** survient chez les patients ayant été directement infectés par une souche résistante. On parle de **résistance primaire** (9).
- Enfin, la **résistance naturelle** est liée au polymorphisme viral. Elle est décrite pour le VIH-1 du groupe M, avec la mutation E138A entraînant une résistance à la rilpivirine. Pour certains VIH-1 du groupe O, la

présence d'une cystéine en position 181 (analogue de la mutation Y181C) entraîne une résistance aux INNTIs (10). Le VIH-2 est naturellement résistant aux INNTIs (mutations K101A, V106I, Y188L, G190A, Y181I) et à l'enfuvirtide (T20) (mutations sur la séquence HR2 (Heptad Repeat) de la gp41) (11).

2.2. Épidémiologie de la résistance

La prévalence de la résistance s'étudie sur trois populations distinctes : les patients naïfs d'ARV au cours de la primo-infection et au cours de l'infection chronique et les patients traités en échec virologique (12).

2.2.1. Patients naïfs au cours de la primo-infection

L'étude PRIMO coordonnée par l'ANRS a estimé la prévalence de la transmission de virus résistants en France entre 2014 et 2016 chez les patients naïfs d'ARV diagnostiqués au moment de la primo-infection. L'étude s'est faite sur 355 patients en 2014, 381 en 2015 et 385 en 2016 (n=1121). Cette étude a montré une forte prévalence de la résistance aux INNTIs incluant rilpivirine (RPV) et étravirine (ETR) (12,7%) et aux INIs (5,3%) (13).

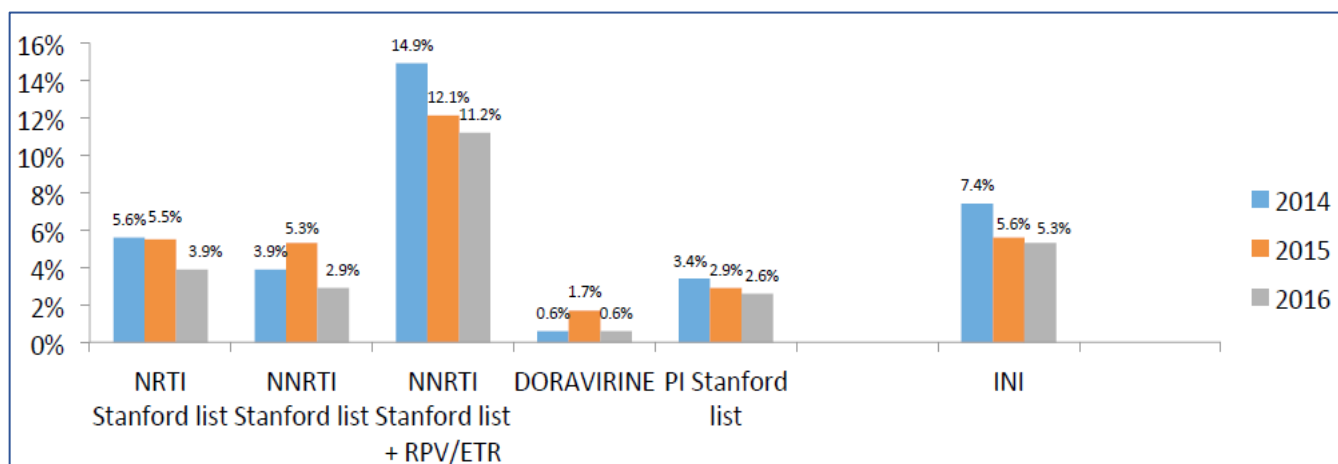


Figure 3: Prévalence des mutations de résistances transmises entre 2014 et 2016 chez les patients en primo-infection (13). Les mutations associées à la résistance (RAMs) sur la TI et la protéase ont été identifiées à partir des listes de Stanford 2009. Les mutations associées aux résistances aux anti-intégrases, à la RPV et ETR ont été étudiées selon l'algorithme ANRS et la liste IAS-USA (International Antiviral Society-USA). Pour la doravirine (DOR), les RAMs identifiées d'après les études *in vitro* étaient les suivantes : V106A, V106M, V108I, H221Y, F227L, F227C, F227V, M230I, L234I, P236L.

2.2.2. Patients naïfs au cours de l'infection chronique

La prévalence des RAMs reste stable au cours du temps comme le montre les études ANRS ODYSSEE. En 2015-2016, la proportion de variants résistants était stable par rapport à l'enquête de 2010-2011 (10,8% et 9% respectivement, $p=0,269$). Une diminution significative de la résistance aux IPs a été observée entre 2006-2007 et 2010-2011 (5% et 1,8% respectivement, $p=0,003$) et elle est stable depuis. Cette stabilité se retrouve aussi pour les INTIs et les INIs. En revanche, la résistance aux INNTIs a fortement augmenté, avec la présence des mutations K103N/S et Y181C/I sélectionnées par les INNTIs de première génération.

Sur le plan phylogénétique, on observe de 2010-2011 à 2015-2016 une augmentation de la proportion de patients infectés par un sous-type non B (42.9% to 54.8%, $p < 0,001$) (14,15).

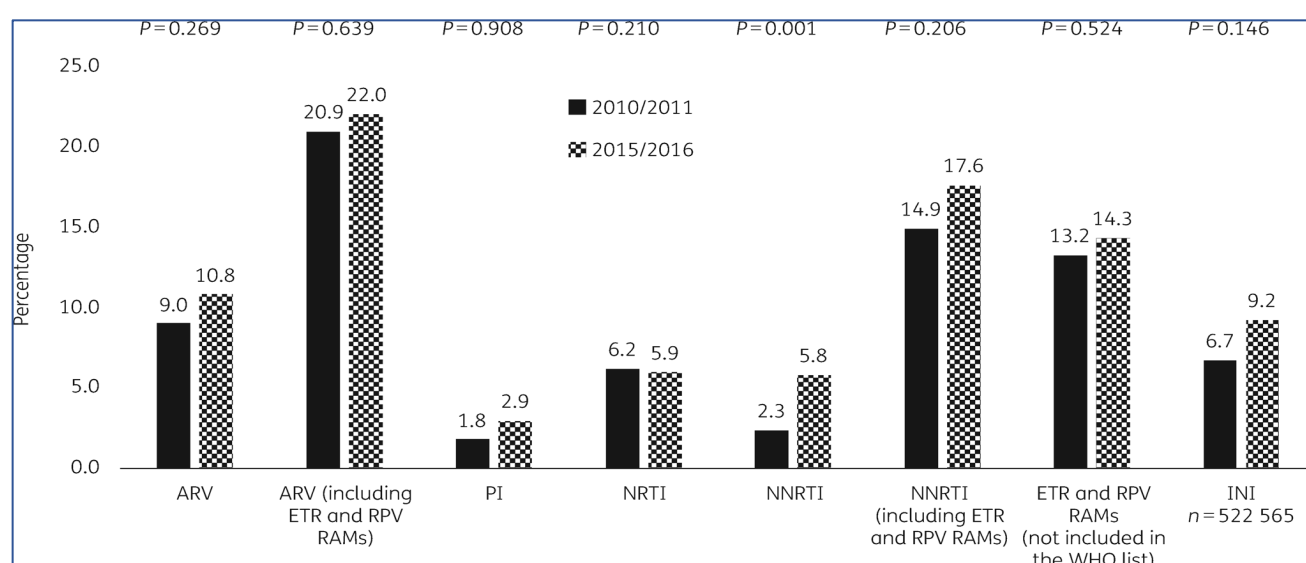


Figure 4: Prévalence des mutations de résistances transmises entre 2010/2011 et 2015/2016 chez les patients naïfs d'ARV (15). Les mutations associées à la résistance (RAMs) sur la TI et la protéase ont été identifiées à partir des listes de Stanford 2009. Les mutations associées à la résistances aux anti-intégrases, à la rilpivirine (RPV) et l'ETR ont été étudiées selon l'algorithme ANRS et la liste IAS-USA (International Antiviral Society-USA). Pour la doravirine (DOR), les RAMs identifiées d'après les études *in vitro* étaient les suivantes : V106A, V106M, V108I, H221Y, F227L, F227C, F227V, M230I, L234I, P236L.

2.2.3. Patients traités et en échec virologique

La prévalence de la résistance chez les patients traités a diminué au cours de la dernière décennie et est très faible chez les patients ayant débuté leur traitement à l'ère des HAARTs (16). L'étude nationale multicentrique de surveillance de la prévalence de la résistance aux ARV en France retrouvait les chiffres suivants en 2014 :

- Résistance à au moins un ARV : 56 % (au moins une résistance à un INTI dans 36% des cas, à INNTI dans 32% des cas, à un IP dans 20 % des cas et à un INI dans 12% des cas).

- Prévalence moins importante chez les patients en échec virologique sous une première ligne de traitement par rapport aux patients en multi-échec (42% versus 57,9%, $p=0,025$).
- Proportion de virus résistants à toutes les molécules d'une même classe : INTIs 3,5%, INNTIs 9,2%, IPs 1,6% et INIs 3,4%.

Pour les INTIs, les mutations les plus représentées étaient : M184V/I (25,9%), M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F et K219Q/E (5,7%–13,5%). K65R et L74V étaient retrouvées dans 2,1% et 3,6% des cas.

Les mutations les plus fréquentes associées aux INNTIs étaient K103N (12,6%), Y181C (10,7%) et E138A/K (8,2%).

Pour les IPs, la prévalence des mutations majeures allait de 0,2% (G48V) à 12,5% (V82A/F/M/S/T).

Enfin pour les INIs, on retrouvait les mutations N155H (5,2%), Q148H (2,9%), E157Q (3,4%) et G140S (2,4%). Q148H/R/K était préférentiellement associée à la mutation G140S (1,4%). R263K était observée dans 0,5% des cas (17).

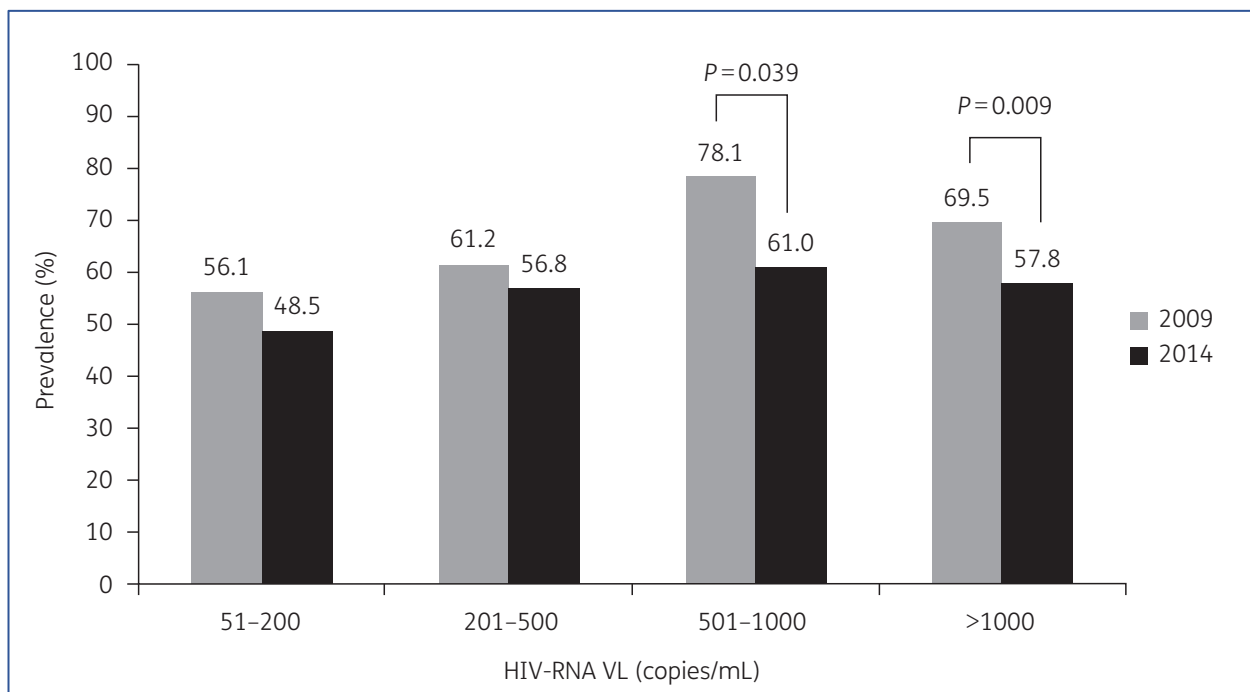


Figure 5 : Résistance à au moins un ARV en fonction de la charge virale chez les patients en échec virologique (17)

2.3. Les mécanismes de résistance

2.3.1. Résistance aux INTIs

Larder *et al.* furent les premiers en 1989 à mettre en évidence, sur des isolats de lymphocytes T CD4 de personnes infectées par le VIH au stade SIDA, une corrélation entre le temps d'exposition à l'AZT, et la diminution de la sensibilité à cette molécule (4).

Les premières mutations à avoir été mise en évidence sur la TI comprenaient D67N, K70R, T215Y/F et K219Q/E. Par la suite, deux mutations supplémentaires ont été identifiées : M41L et L210W. Ces mutations, également sélectionnées par la d4T, ont permis de comprendre le premier mécanisme de résistance : les thymidines analogues mutations (TAMs) (5,18).

○ Les TAMs

Les TAMs sont des mutations favorisant l'excision nucléotidique de certains INTIs, en inversant le sens de la réaction de polymérisation. Cette réaction de pyrophospholyse utilise comme substrat l'ATP (adénosine triphosphate) ou plus rarement le PPi (pyrophosphate ou diphosphate inorganique) (19).

Il existe deux voies d'acquisition des TAMs :

- **TAM-1** : M41L, T215Y et L210W. Elles surviennent plus fréquemment et engendrent un meilleur fitness que les TAM-2.
- **TAM-2** : D67N, K70R, K219Q/E et T215F, qui s'observent généralement après une longue durée d'exposition à une monothérapie d'AZT.

Il existe également des mutants mixtes, c'est-à-dire avec des mutations de résistance appartenant aux deux voies.

Le second mécanisme biochimique de résistance est la discrimination, c'est-à-dire le défaut d'incorporation de l'INTI induit par une mutation.

○ M184V/I

La mutation M184V est sélectionnée par la lamivudine et l'emtricitabine (3TC et FTC). Elle induit un haut niveau de résistance, divisant par 100 fois la sensibilité des souches concernées (20). M184V seule n'a que peu d'impact sur la sensibilité de l'abacavir (ABC) *in vivo*. En revanche, associée aux TAMs, elle entraîne une diminution de la sensibilité à cette molécule (21).

M184I émerge habituellement en premier. À cause de son caractère instable, elle est rapidement remplacée par M18V qui induit un meilleur fitness (22).

- **K65R**

La mutation K65R résulte d'une seule transition G > A (AAA à AGA). La substitution de la lysine (K) en arginine (R) favorise l'incorporation des dNTP par rapport aux INTIs. Cette mutation entraîne une résistance à tous les INTIs, sauf l'AZT. Cela s'explique par le fait qu'il existe entre K65R et les TAMs un antagonisme phénotypique bidirectionnel, entraînant une association négative de ces mutations (23).

- **Le complexe Q151M**

Le complexe Q151M confère une résistance à tous les INTIs, excepté au ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et au ténofovir alafénamide (TAF). Ce complexe est composé de la mutation Q151M, qui est la première à apparaître, suivi par au moins deux mutations (A62V, V75I, F77L ou F116Y).

La mutation Q151M nécessite deux changements de bases (CAG > ATG) avec deux mutations intermédiaires (Q151L et Q151K), qui diminuent la capacité répliquative du virus malgré la présence de mutations compensatrices (24).

- **L'insertion 69**

Cette mutation résulte de l'insertion d'au moins deux acides aminés entre le codon 69 et 70. Elle confère une résistance à tous les INTIs si elle est associée aux TAM-1 (M41L, T215Y et L210W) (25). Ce phénomène est rarement observé.

- **L74V et L74I**

L74V/I sont principalement sélectionnées par l'ABC et la ddl. Elles leur confèrent un haut niveau de résistance. Les TAMs augmentent le risque d'acquisition de ces deux mutations, en particulier pour L74I (26). Il semblerait que l'association avec les TAMs diminuerait les mécanismes d'excision. En revanche, la présence d'une K65R, dont l'interaction avec les TAMs serait plus forte, empêcherait ce phénomène. K65R et L74V/I sont incompatibles et les doubles mutants reviennent rapidement au phénotype sauvage sur le codon 65 (27).

MUTATIONS IN THE REVERSE TRANSCRIPTASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

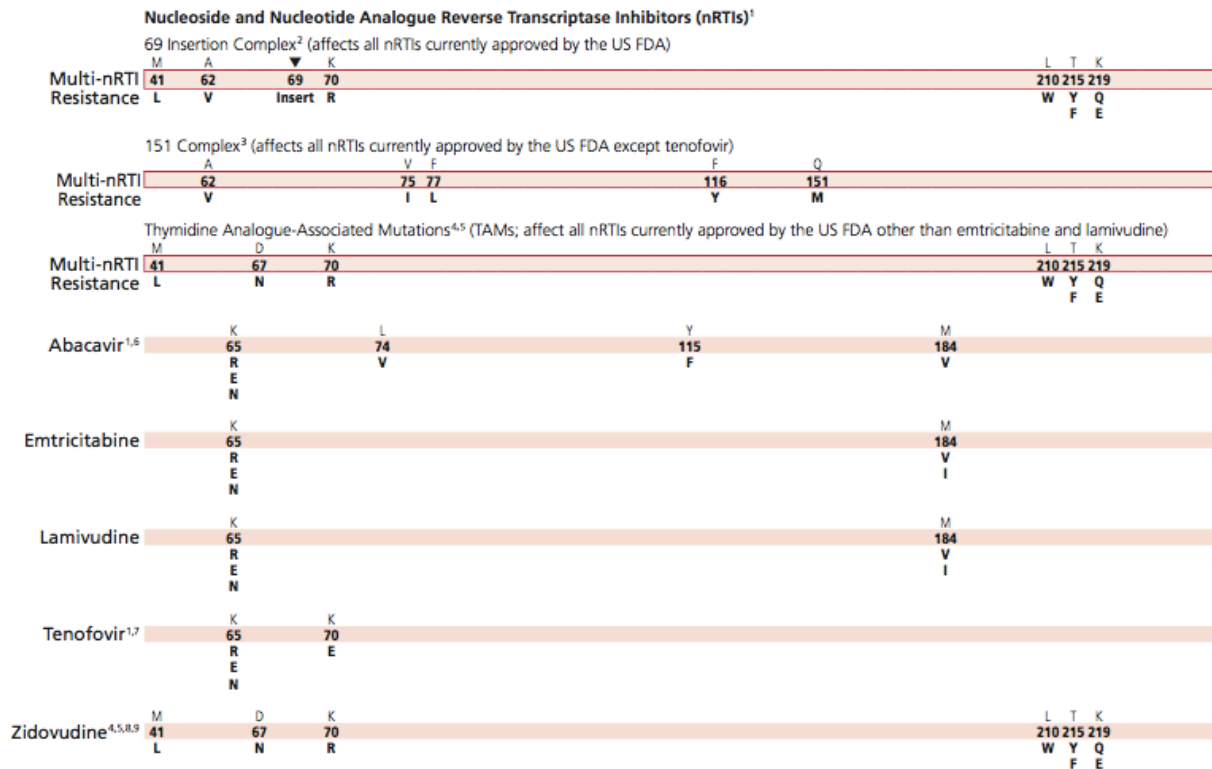


Figure 6 : Mutations associées à la résistance aux INTIs selon la liste IAS-USA 2019 (21)

2.3.2. Résistance aux INNTIs

La résistance aux INNTIs implique des mutations au niveau de la poche hydrophobe à proximité du site actif de la TI. Elles entraînent un changement de la conformation de l'enzyme.

La barrière génétique des INNTIs, qui représente la capacité à sélectionner des virus résistants lorsque la charge virale n'est pas contrôlée, est faible (28). Les mutations sélectionnées par l'efavirenz (EFV) et la névirapine (NVP) sont K103N, Y181C, L100I, Y188L, G190A, K101E, V106A/M et M230L. La présence d'une seule de ces mutations confère une résistance croisée aux INNTIs de première génération.

L'ETR, qui a une barrière génétique plus élevée, fait partie des traitements de choix des patients en situation d'échec virologique. Elle reste active en présence de l'ensemble des mutations de résistance induite par les INNTIs de première génération, à l'exception de la mutation Y181C. K103N serait associée à une meilleure réponse virologique (29).

La mutation E138K est sélectionnée par la RPV et l'ETR. Elle est fréquemment associée à M184I/V et permet de restaurer le fitness du virus (22).

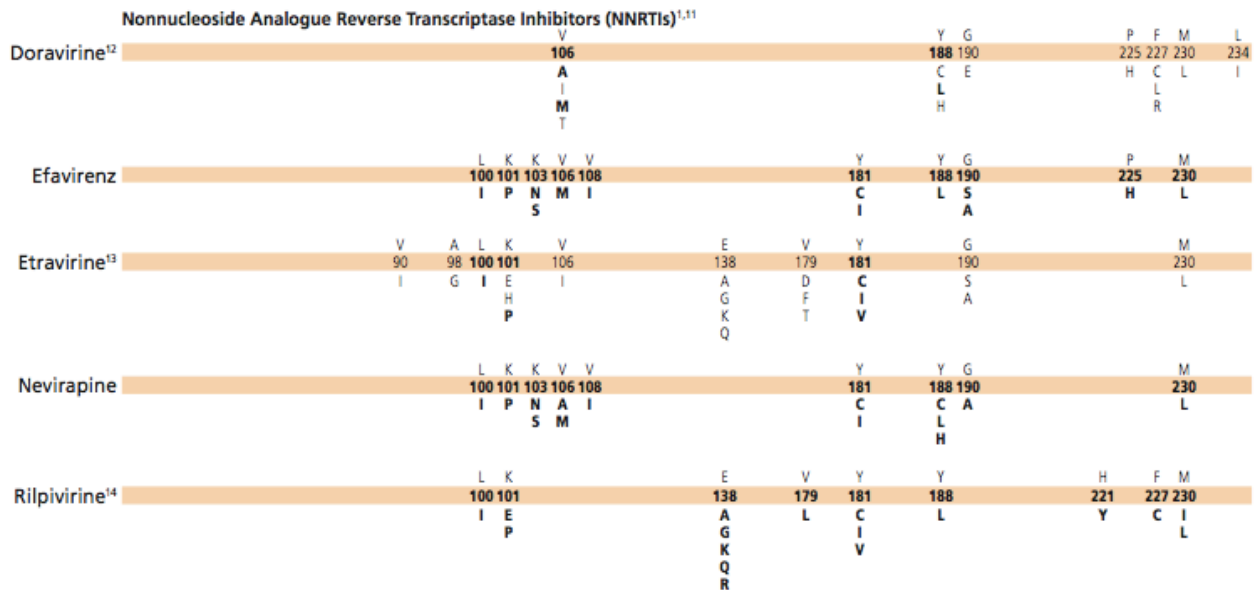


Figure 7 : Mutations associées à la résistance aux INNTIs selon la liste IAS-USA 2019 (21)

2.3.3. Résistance aux IPs

La protéase, codée par le gène *pol*, est un homodimère de la famille des aspartylprotéases. Elle est essentielle dans le cycle de réplication virale. Elle permet de cliver les précurseurs polypeptidique Gag et Gag-Pol et de libérer les protéines de structure et les enzymes virales nécessaires à la formation de nouveaux virions (30). Les inhibiteurs de la protéase, qui inhibent cette étape clé de maturation virale, possèdent une barrière génétique élevée. L'évolution de la résistance se fait en deux étapes :

- **Acquisition des mutations primaires, ou majeures :**

Elles sont proches ou dans le site actif de l'enzyme. Ces mutations entraînent une réduction de l'affinité aux IPs et donc une diminution de leur sensibilité. L'affinité pour le substrat naturel (Gag) étant aussi altérée, ces mutations entraînent une diminution de la capacité répliquative du virus (30).

Ces mutations se trouvent en position D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47AV, G48V/M, N88S, I50LV, I54V/T/A/L/M, L76V, V82A/F/T/S/L, I84V, et L90M. Il y a des mutations spécifiques à chaque molécule. Les RAMs au DRV, qui reste une molécule de choix dans le traitement des patients naïfs mais aussi des patients prétraités en échec virologique, sont les suivantes : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V et L89V. Il faut au moins 3 mutations pour entraîner une diminution de la réponse virologique au traitement (31). L'interprétation de l'algorithme ANRS est variable selon le statut des patients :

- **Patients naïfs** : DRV /r -> 800/100mg une fois par jour : 2 mutations suffisent à entraîner la résistance.
- **Patients pré-traités** : DRV /r -> 600/100mg deux fois par jour : 4 mutations sont nécessaires pour entraîner la résistance (32).

- Acquisition de mutations secondaires ou mineures :

Elle s'effectue dans un deuxième temps pour venir compenser la diminution de la capacité répliquative induite par les mutations primaires.

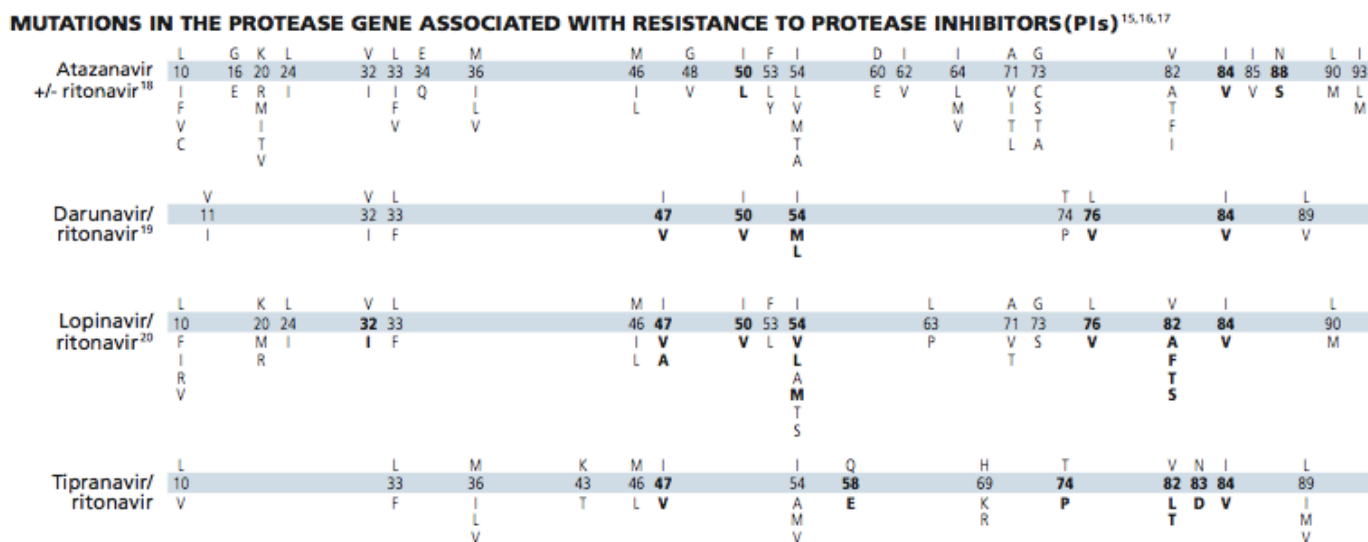


Figure 8 : Mutations associées à la résistance aux IPs selon la liste IAS-USA 2019 (21)

2.3.4. Résistance aux INIs

L'intégrase du VIH, une fois la rétrotranscription effectuée, se fixe à l'extrémité de l'ADN-VIH au sein d'un complexe de préintégration (CPI). Elle digère l'extrémité 3' (activité 3' processing). L'ensemble passe dans le noyau de la cellule hôte pour que l'intégrase insère d'ADN-VIH proviral dans l'ADN génomique : c'est le transfert de brin. L'ensemble est ensuite réparé par des enzymes cellulaires et virales (33).

Les INIs dont nous disposons actuellement inhibent l'étape de transfert de brin par chélation des ions divalents au niveau du site actif de l'enzyme.

Le raltégravir (RAL) et l'elvitégravir (EVG), INIs de première génération, ont une barrière génétique faible. La résistance croisée entre ces deux molécules est importante.

Le dolutégravir (DTG), le bictégravir (BIC) et le cabotégravir (CAB), INIs de deuxième génération, ont une barrière génétique plus élevée.

- Y143R/H/C

Cette mutation est spécifiquement sélectionnée par le RAL. Y143C et Y143R sont les plus fréquentes. Seules, elles sont responsables d'une réduction faible à modérée de la sensibilité au RAL. Bien que Y143R confère un haut niveau de résistance au RAL quand elle est associée, elle présente une barrière génétique de sélection plus élevée, avec changement de deux nucléotides (34).

- **Q148H/K/R et N155H**

Q148H/K/R est associée à des mutations mineures comme L74M, E138A, E138K ou G140S.

Les mutations mineures associées à N155H sont L74M, E92Q, T97A, T92A, Y143H, G163K/R, V151I, D232N (25,34).

Elles sont sélectionnées par les INIs de première et de deuxième génération. Dans l'essai LATTE-2, la mutation Q148R a été sélectionnée chez un patient en échec virologique sous CAB-LA (long acting) (35).

- **R263K**

Cette mutation a été identifiée *in vivo* dans l'essai SAILING chez deux patients en échec virologique sous DTG (36).

Seule, elle a peu d'impact sur la sensibilité au DTG et au RAL (Fold-change (FC) à 1,12 et 0,96 respectivement). En revanche, quand elle est associée à d'autres mutations, elle entraîne une résistance avec une diminution de la capacité répliquative du virus (37).

Il existe peu de données concernant la résistance aux nouveaux INIs de deuxième génération. En raison de l'analogie structurale de ces molécules, les RAMs au DTG sont par extension associées au CAB et au BIC (32).

MUTATIONS IN THE INTEGRASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITORS²⁵

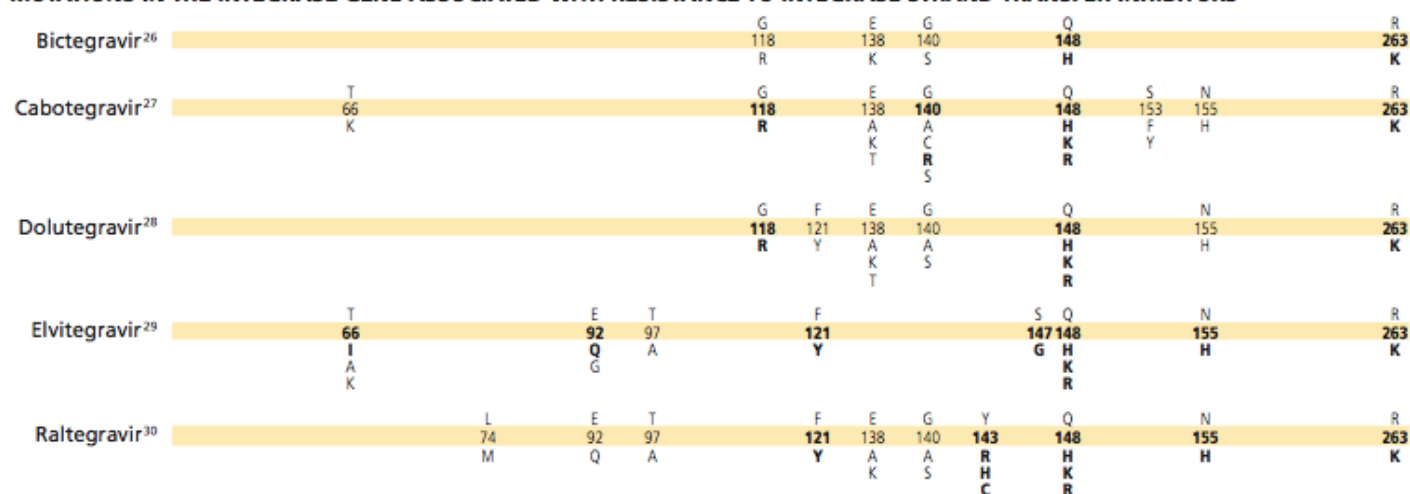


Figure 9 : Mutations associées à la résistance aux INIs selon la liste IAS-USA 2019 (21)

2.3.5. Résistance aux inhibiteurs de fusion

Le T20 est un peptide de trente-six acides aminés mimant la séquence HR2 de la gp41. Elle empêche l'interaction HR1-HR2 nécessaire à la fusion des membranes (38).

Les RAMs au T20 se trouvent au niveau des acides aminés 36 à 45 du domaine HR1 de la gp41. Elles apparaissent rapidement, le T20 ayant une barrière génétique faible (25).

MUTATIONS IN THE ENVELOPE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO ENTRY INHIBITORS

	G	I	V	Q	Q	N	N
Enfuvirtide ^x	36	37	38	39	40	42	43
	D	V	A	R	H	T	D
	S		M				
			E				

Figure 10 : Mutations associées à la résistance au T20 selon la liste IAS-USA 2019 (21)

2.3.6. Résistance aux inhibiteurs du CCR5

Le maraviroc (MVC) et le vicriviroc (VCV) sont à ce jour les seuls représentant de cette classe. En France, seul le MVC est commercialisé.

Les antagonistes du CCR5 sont des inhibiteurs allostériques. Ces molécules se lient à une poche dans la région transmembranaire du CCR5. Cela entraîne une modification conformationnelle du CCR5, modifiant la conformation des domaines extracellulaires sur lesquels la gp120 ne peut plus se fixer.

Trois mécanismes d'échappement :

- **L'émergence** d'une population minoritaire X4 préexistante.
- **Le switch** de CCR5 à CXCR4 : peu d'arguments dans les données cliniques disponibles à ce jour.
- **La résistance** : la souche reste R5 mais s'adapte à l'antagoniste. Les mutations I20F, A25D et I26V ont été décrites dans la boucle V3 (33,39,40).

Il n'existe pas de résistance croisée avec l'enfuvirtide.

3. Prise en charge des patients en situation d'échec virologique

3.1. Définition de l'échec virologique

Selon les recommandations du groupe d'experts dirigé par le Pr Morlat, on définit :

- *L'échec initial*, soit la persistance d'une CV supérieure à 50 copies/ml au-delà de six mois après l'initiation du traitement ARV. Un délai de douze mois est acceptable si la CV à l'instauration du traitement est élevée.
- *La non réponse au traitement*, soit une réduction de la CV de moins de 2 log copies/ml à un mois après introduction du premier traitement ARV ou de moins de 1 log à un mois après l'introduction d'un traitement d'efficacité suboptimale prescrit en situation d'échec virologique avec multirésistance.
- *Le rebond virologique*, soit une CV supérieure à 50 copies/ml après une période de succès virologique, sur deux prélèvements consécutifs.
- *Le blip*, qui correspond à une virémie transitoire de faible amplitude (CV inférieure à 1000 copies/ml) sur un prélèvement unique. C'est un évènement répliatif ponctuel, parfois associé à un épisode infectieux intercurrent. Il ne doit pas inciter à une prise en charge thérapeutique. Il est préconisé de contrôler la CV à un mois (12).

3.2. Évaluation de l'échec virologique

L'évaluation de l'échec virologique s'articule en plusieurs étapes :

3.2.1. Déterminer la cause de l'échec

Les facteurs de risques associés à l'échec virologique sont représentés dans le Tableau 1.

Facteurs liés au patient	Facteurs liés au VIH	Facteurs liés au traitement
<ul style="list-style-type: none">- Observance- Comorbidité pouvant affecter l'observance (troubles psychiatriques)- Précarité- Interruption ou accès intermittent au traitement- Effets indésirables- Nombre de comprimé élevé	<ul style="list-style-type: none">- Virus résistant (résistance acquise ou transmise)- Antécédent d'échec au traitement- Présence d'une co-infection par le VIH-2- Charge virale très élevée avant l'instauration du traitement (certains schémas peuvent être moins efficace)	<ul style="list-style-type: none">- Critères pharmacocinétiques (concentrations, variations inter-individuelles)- Faible barrière génétique- Alimentation, horaires de prise- Interactions médicamenteuses- Erreurs de prescription

Tableau 1 : Facteurs de risque d'échec virologique (41)

3.2.2. Confirmer l'échec

Toute charge virale détectable doit être contrôlée dans un délai maximal d'un mois. Une deuxième mesure détectable confirme l'échec.

Il faut également réaliser un bilan immunologique avec le dosage CD4 (12).

3.2.3. Tester la résistance

○ Les tests génotypiques

Il s'agit d'une analyse des mutations présentes dans les gènes de la TI, de la protéase, de l'intégrase, de la boucle V3 de la gp120 et du domaine HR1 la gp41. Ces mutations sont retrouvées par séquençage selon le principe de Sanger.

L'ARN viral plasmatique est extrait puis est rétro-transcrit en ADN. Les gènes sont ensuite amplifiés par PCR (polymerase chain reaction) à l'aide d'amorces spécifiques. Les produits de PCR sont séquencés sur séquenceurs automatiques. Ces séquences sont ensuite comparées à une séquence de référence dite « sauvage » (42).

C'est à partir de ces données que sont fournis les algorithmes d'interprétation génotypique de résistance (ANRS, Stanford HIV Database...).

Le séquençage de l'ADN à partir des cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) ne se fait pas en routine dans tous les laboratoires. Ce test permet de déterminer le sous-type viral. En l'absence de données antérieures sur l'ARN VIH et/ou en cas d'échec d'amplification, il permet de détecter les mutations de résistance archivées. En revanche, la valeur prédictive négative (VPN) de ce test est faible (41,43).

- **Les tests phénotypiques :**

Ces tests mesurent la résistance *in vitro* du virus à partir d'isolats de lymphocytes. Les virus sont cultivés en présence de concentrations croissantes d'ARV. Les résultats sont exprimés par le rapport entre la concentration de drogue nécessaire pour inhiber 50% (CI50) ou 90% (CI90) la réplication virale de la souche considérée et celle nécessaire pour inhiber une souche sensible de référence. Ces techniques sont longues, coûteuses, complexes et nécessitent un laboratoire de type 3 (42).

Les tests phénotypiques n'ont pas d'avantage sur les techniques génotypiques en pratique clinique mais peuvent être réalisés de manière sporadique car difficiles à mettre en œuvre.

- **Méthodes de séquençage de nouvelle génération :**

Les nouvelles techniques de séquençage haut débit (UDS ou Next Generation Sequencing (NGS)) ont une sensibilité qui permet de détecter les mutations de résistance minoritaires représentant jusqu'à 1% de la population virale. Ces techniques ne sont pas utilisées en routine.

- **Test de tropisme**

Ce test doit être réalisé en cas d'échec virologique afin de déterminer le tropisme viral. Cette recherche conditionnera la prise en charge thérapeutique, car en cas de tropisme X4, le MVC ne pourra pas être utilisé. L'analyse se fait par séquençage de la boucle V3 de la gp120. L'interprétation se fait à l'aide de l'algorithme geno2pheno.

3.2.4. Reconstituer l'historique

L'historique thérapeutique est indispensable. Il s'agit d'identifier spécifiquement les molécules inclus dans les schémas thérapeutiques ayant échoué, ainsi que ceux associés à une intolérance / toxicité. La présence de mutations de résistance pour les molécules ayant une barrière génétique faible inclus dans les schémas thérapeutiques ayant échoué malgré l'absence de mutations détectées sur le génotype doit être suspectée.

Le génotype de résistance cumulé permet de repérer toutes les mutations de résistance préalablement documentées.

La recherche d'un **échec pharmacologique** secondaire à des interactions médicamenteuses ou à un sous-dosage est fondamentale en cas d'échec.

Le défaut d'observance, qui reste le principal facteur de risque d'échec virologique, doit être systématiquement évoqué.

3.3. Conduite à tenir en cas d'échec

Les patients avec une CV supérieure à 200 copies/ml constituent une urgence thérapeutique. Une réplication virale persistante sous pression de sélection entraîne inévitablement la sélection de mutations de résistance (43).

Dans un objectif de contrôler rapidement la réplication virale, les différents groupes d'experts recommandent :

- d'inclure trois molécules pleinement actives dans le nouveau schéma thérapeutique (39,41,43).
- de privilégier les molécules avec une barrière génétique élevée. Il est donc recommandé d'inclure un IP/r de deuxième génération, de préférence le DRV/r, à la posologie de 600/100mg x2/24h (44).
- de préférer les molécules de deuxième génération, qui possèdent généralement une activité sur les virus résistants aux molécules de première génération : ETR (45), DTG bid (46). Le BIC ne peut pas être retenu dans cette indication. Il n'y a pas d'essais publiés à ce jour, mais certaines données *in vitro* sont encourageantes (47). Le RAL, INI de première génération, a aussi fait ses preuves dans la prise en charge des patients en situation d'échec virologique (48,49).
- d'initier une molécule dotée d'un mécanisme d'action différent des ARV utilisés précédemment, comme le MVC (si tropisme R5) ou le T20 (41,43).

L'utilisation d'un ou plusieurs INTIs est possible, notamment en cas de co-infection par le VHB (TDF, TAF, 3TC, FTC). Les patients pour lesquels aucune option thérapeutique n'est possible avec les molécules dont nous disposons aujourd'hui peuvent être inclus dans des essais thérapeutiques et avoir accès à des médicaments en cours de développement. Ces situations complexes nécessitent l'avis d'experts et doivent être abordées en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Il n'est pas recommandé de réaliser d'interruption thérapeutique (41,43).

4. Optimisation du traitement antirétroviral

4.1. Objectifs

L'optimisation du traitement ARV permet une prise en charge individuelle pour chaque patient. Les objectifs sont représentés dans la Figure 11.

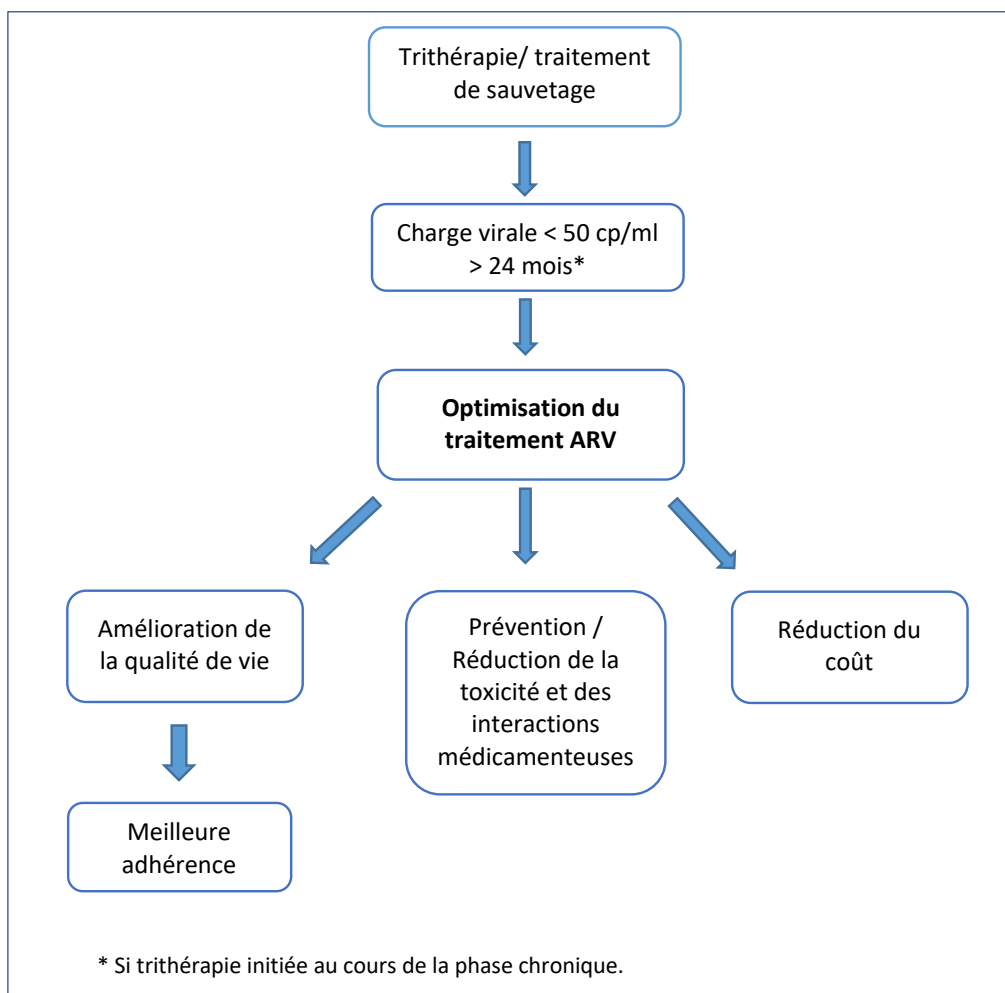


Figure 11 : Objectifs de l'optimisation du traitement ARV

Chez un patient en succès virologique, il est préconisé de réévaluer le traitement ARV chaque année (43). Une charge virale indétectable ne veut pas forcément dire que le traitement est bien adapté au patient (50). Les stratégies d'optimisation sont multiples :

- **Réduction du nombre de comprimés**
- **Réduction du nombre de prise et du nombre de comprimés**
- **Réduction du nombre d'ARV : bithérapie, monothérapie**
- **Réduction du nombre de jour de traitement**

L'objectif est également de ne pas compromettre la suppression virologique. Les études de switch montrant la non-infériorité des nouvelles stratégies ont activement exclu les personnes ayant des antécédents d'échec virologique, ou portant des mutations de résistance majeures sur les différentes classes à l'étude.

4.2. Quelques principes

○ Conditions préalables

Avant d'envisager un switch pour un traitement allégé et compte tenu de la décroissance de l'ARN VIH-1 plasmatique résiduel et de l'ADN VIH-1 intracellulaire, la diminution de nombre d'ARV ne doit pas être envisagée dans les 24 mois suivant l'initiation d'une trithérapie à la phase chronique de l'infection.

Il n'est pas recommandé de diminuer le nombre de molécules actives chez les patients ayant initié le traitement au cours de la primo-infection afin de prévenir le risque de reconstitution du réservoir viral (43).

En dehors de ces deux situations, la suppression virologique est définie par une charge virale inférieure à 50 copies/ml depuis plus de 6 mois dans la majorité des études de switch.

Le clinicien doit analyser l'historique thérapeutique du patient, ainsi que les antécédents de toxicité et de mauvaise tolérance. L'historique des mutations de résistance sur génotype cumulé est indispensable. L'étude des mutations de résistance sur l'ADN proviral peut permettre de déterminer s'il n'existe des mutations archivées pouvant avoir un impact sur le traitement ultérieur. Toutefois, il faut interpréter ces données avec prudence car la VPN de ce test reste faible (41,43,50).

○ Les réservoirs

Le réservoir correspond à la population de cellules infectées permettant la persistance de virus répliquatifs. Les réservoirs anatomiques correspondent aux tissus à forte densité lymphocytaire (ganglions, GALT pour *Gut Associated Lymphoid Tissue*, système nerveux central, compartiments génitaux). La réplication virale persiste dans ces réservoirs car la concentration en ARV est plus faible qu'en périphérie. La reconnaissance de ces réservoirs a contribué à l'espoir de guérison du VIH. L'étude ANRS VISCONTI a décrit des patients *Post Treatment Controllers* (PTC) caractérisés par un réservoir viral extrêmement faible avec une virémie contrôlée après interruption du traitement ARV. Pourtant, ces 14 patients n'avaient pas d'allèle HLA-B protecteur (HLA-B*5701, HLA-B*5703, HLA-B*27), qui sont surreprésentés chez les patients *Elite Controllers* (EC) (51).

Lambert-Niclot *et al.* ont étudié les facteurs de risque d'échec sous monothérapie de DRV/r. Une charge virale ADN élevée dans les PBMC, une adhérence inférieure à 100% et un temps d'exposition trop court à un traitement ARV avant la monothérapie sont associés à un risque d'échec virologique. En revanche, un réservoir contrôlé (inférieur à $2,3 \log_{10}/10^6$ PBMC) avec une charge virale ARN VIH-1 faible est prédictif du succès virologique (52).

La taille du réservoir prédit la réponse virologique à long terme et est à prendre en compte. Or, les études de switch pour les stratégies allégées en nombre d'ARV n'incluent pas la mesure du réservoir. La quantification de l'ADN proviral semble donc pertinente si une réduction du nombre d'ARV actifs est envisagée. Malgré cela, elle n'est pas inscrite à la nomenclature des actes remboursés par la sécurité sociale dans cette indication (43).

○ **Co-infection VIH/VHB**

Il n'est pas recommandé d'interrompre un ARV actif sur le VHB. L'utilisation de FTC ou 3TC sans autre ARV actif sur le VHB n'est pas recommandée du fait de l'émergence rapide de mutations de résistance sur ce virus (41). Ces dossiers complexes sont à discuter en RCP (43).

4.3. Les différentes stratégies d'allègement thérapeutique

Dans cette partie, nous nous intéressons aux stratégies d'allègement en nombre d'ARV (bithérapie et monothérapie).

4.3.1. Les bithérapies

En France en 2017, selon les données issues de la cohorte Dat'AIDS, 1894 (12%) des patients recevaient une bithérapie.

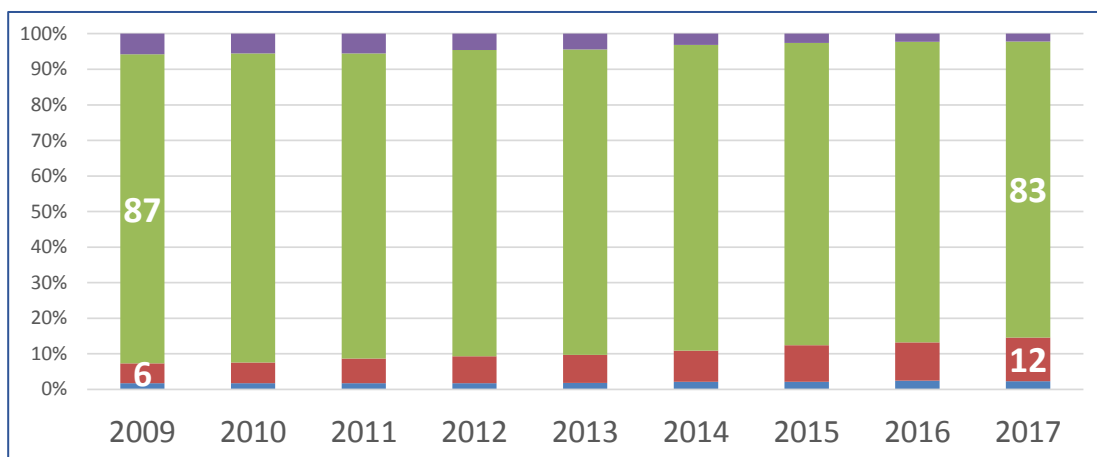


Figure 12 : Proportion de patients appartenant à la cohorte Dat'AIDS sous monothérapie (bleu), bithérapie (rouge), trithérapie (vert) et quadrithérapie (ou plus) (violet) (53).

L'association prédominante est DTG plus RPV (n= 326), suivi par des associations DTG plus 3TC (n=295), ETR plus RAL (n=223) et DRV/r plus RAL (n=148).

Une méta-analyse s'est intéressée au risque d'échec virologique à la 48^{ème} semaine sous bithérapie (en initiation ou en switch) versus trithérapie. Pour la bithérapie en initiation, le risque relatif (RR) d'échec était de 1,17 (IC95% : 0,94-1,47), réduit à 1,05 (IC95% : 0,86-1,28) en excluant les études comportant du MVC.

Dans les études de switch, le RR d'échec pour les groupe en bithérapie était de 1,21 (IC95% : 0,72-2,02), réduit à 1,13 (IC95% : 0,64-1,99) après exclusion des études avec le MVC. Les groupes bithérapie ne présentaient pas plus d'évènements indésirables mais semblaient être plus à risque de sélectionner des mutations de résistance (54).

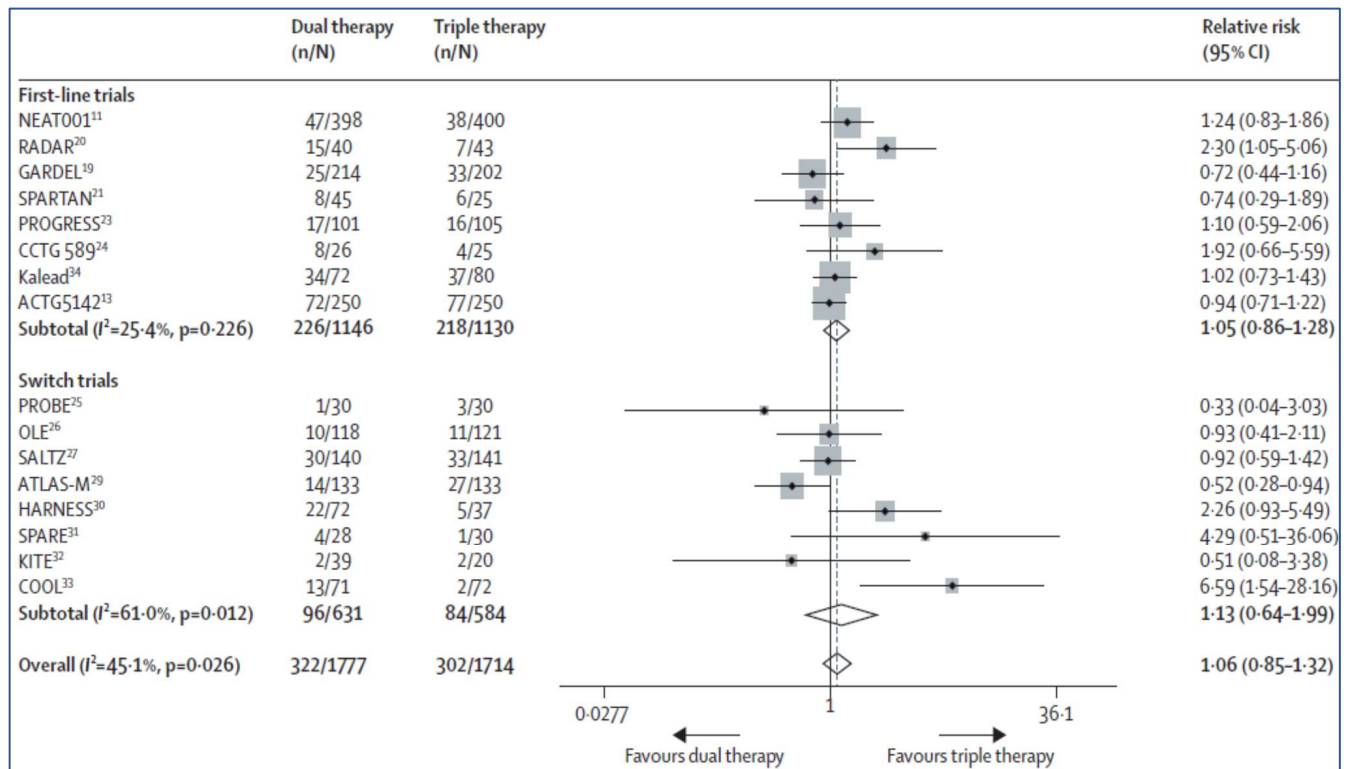


Figure 13 : Méta-analyse bithérapie versus trithérapie (54)

4.3.1.1. INI + INNTI

○ ETR + RAL

Cette association a été étudiée dans l'essai ETRAL ANRS 163 (n=165). Les patients inclus avaient plus de 45 ans, une charge virale inférieure à 50 copies/ml depuis en moyenne 6,9 ans, des CD4 à 700/mm³, un nadir de CD4 à 209/mm³. À la 48^{ème} semaine, 99% (IC95% 96%-100%) des patients avaient une CV inférieure à 50 copies/ml (ITT). Un échec a été rapporté chez un patient qui avait une mutation K103N avant le switch et qui a sélectionné sous ETR les mutations Y181C, G190A et K101E. Cette association semble bien tolérée sur le plan clinique et biologique, avec une amélioration significative de la fonction rénale et du profil lipidique des patients à la 48^{ème} semaine (55).

Dans l'étude observationnelle de Calza *et al.* (n=38), la CV à la 48^{ème} semaine se maintenait inférieure à 20 copies/mL chez 81,6% des patients contrôlés recevant la bithérapie ETR plus RAL (en switch de 2 INTIs et d'un IP/r). L'échappement virologique s'est produit pour 2 patients ayant une mauvaise observance au traitement (56).

○ **RPV + DTG**

L'association par RPV plus DTG a été étudiée dans les essais SWORD-1 et SWORD-2. L'objectif de ces essais randomisés de phase 3 était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association RPV plus DTG par rapport à la poursuite d'une trithérapie (cART) pendant 48 semaines. La proportion de patients en succès virologique sous bithérapie était de 95% dans SWORD-1 et 96% dans SWORD-2, versus 96% et 94% pour les patients ayant poursuivi leur traitement à base de 3 molécules.

Cependant, on note deux échecs virologiques dans le groupe bithérapie. Le génome a pu être amplifié pour un patient qui présentait un défaut d'observance. La présence de la mutation K101K/E, sélectionnée sous RPV, ne diminuait pas la sensibilité à cette dernière. Aucune mutation de résistance n'a été mise en évidence sur l'intégrase. En termes de tolérance, il y a eu d'avantage d'événements indésirables dans le groupe bithérapie, notamment sur le plan neuropsychiatrique (insomnies, cauchemars, dépression, anxiété). La bithérapie n'avait pas spécialement d'impact sur le profil lipidique des patients. En revanche, les auteurs ont mis en évidence une diminution des biomarqueurs du turn-over osseux (57).

○ **RPV + CAB**

L'essai clinique LATTE-2 (Long-Acting Antiretroviral Treatment Enabling 2) a évalué l'association CAB plus RPV en formulation injectable à action prolongée (CAB-LA et RPV-LA). Ces patients (n=286) ont été randomisés dans trois bras (2 : 2 : 1) : CAB-LA plus RPV-LA une injection intramusculaire (IM) toutes les quatre semaines (n=115), CAB-LA plus RPV-LA une injection IM toutes les huit semaines (n=115) et poursuite du traitement per os par CAB, 3TC/ABC (n=56). À la 96^{ème} semaine, la proportion de patients avec une charge virale indétectable était de 87%, 94% et 84% respectivement.

La tolérance de cette association était satisfaisante et ses modalités d'administration appréciées par plus de 90% des patients (35).

4.3.1.2. *INTI + INI*

○ **3TC + DTG**

L'étude ouverte multicentrique non comparative LAMIDOL ANRS 167 (n=110) a évalué l'efficacité de l'association DTG plus 3TC chez des patients pré-traités en succès virologique. Après une première phase d'induction de 8 semaines où le 3^{ème} agent de la trithérapie était remplacé par le DTG, les patients qui avaient maintenu une CV inférieure à 50 copies/ml étaient inclus dans la deuxième phase de l'étude (n=104). À la 48^{ème} semaine, 97% (101/104) des patients étaient en succès virologique (58).

L'efficacité de cette bithérapie était tout aussi satisfaisante dans l'essai pilote randomisé ASPIRE (n=89). À la 24^{ème} semaine, 93% des patients dans le bras bithérapie (41/44) versus 91% dans le bras trithérapie (41/45) avaient une CV inférieure à 50 copies/ml.

Suite à ces résultats, une étude randomisée de plus grande ampleur est en cours (TANGO) (59).

4.3.1.3. INTI + IP

○ ATV + 3TC

Dans l'essai randomisé SALT (n=286), 77% (110/133) des patients dans le bras ATV plus 3TC versus 76% (108/143) des patients dans le bras trithérapie (ATV + 2 INTIs) avaient une CV < 50 copies/ml à la 48^{ème} semaine. Au total, 10 patients (3%) ont eu un échec virologique : 6 (4%) dans le bras bithérapie et 4 (3%) dans le bras trithérapie. Pour 8 d'entre eux, le génome n'a pas pu être amplifié. Un patient a sélectionné la mutation M184V dans le groupe trithérapie (60).

○ LPV/r +3TC

Dans l'essai OLE (n=250), les auteurs ont comparé l'efficacité d'une bithérapie par LPV/RTV plus 3TC comparée à une trithérapie par LPV /RTV plus 3TC ou FTC avec un autre INTI chez des patients contrôlés. À la 48^{ème} semaine, 88% des patients sous bithérapie versus 87% des patients sous trithérapie avaient une charge virale indétectable. Il y a eu 12 blips et 3 échecs virologiques dans chaque bras. Les mutations K103N et M184V ont été retrouvées chez un patient dans le groupe bithérapie. Ce patient était antérieurement sous TDF, 3TC et EFV avec un défaut d'observance. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de tolérance clinique. Les auteurs ont noté une augmentation significative des taux de cholestérol total et LDL cholestérol ainsi qu'une amélioration significative du débit de filtration glomérulaire (61).

○ DRV /r + 3TC

Cette association a été étudiée dans l'essai DUAL-GESIDA (n=249) et a permis le maintien d'une CV inférieure à 50 copies/ml chez 89% des patients en bithérapie et 92% des patients en trithérapie (DRV/RTV + TDF/FTC ou ABC ou 3TC). Il y a eu peu d'échecs virologiques. Seulement cinq patients ont présenté un rebond virologique supérieur à 400 copies/ml et la mutation M184V n'a pas été sélectionnée. En termes de tolérance, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (62).

4.3.1.4. IP + INI

○ DRV/r + RAL

Dans l'essai randomisé SPARE (n=59), les auteurs ont comparé la bithérapie par RAL plus DVR/RTV à une trithérapie TDF/FTC plus LPV/RTV chez des patients prétraités contrôlés, notamment pour étudier l'impact de l'arrêt du TDF sur la fonction rénale. À noter que les patients avec un DFG (Cockcroft-Gault) inférieur à 60 ml/min étaient exclus. L'efficacité de la bithérapie était comparable à la trithérapie classique (63).

Madeddu *et al.* ont également étudié cette association sur une population de 72 patients contrôlés sur le plan virologique. La probabilité de présenter un échec virologique à 24 mois était de 9% (IC95% 2-16%). Les échecs antérieurs sous IP boostés par le RTV étaient associés au risque d'échec virologique (HR 52,6, IC95% 3,6-779 ; p=0,004) (64).

Cette association semble donc efficace, robuste et bien tolérée avec une amélioration des paramètres biologiques comme la protéinurie et la phosphorémie chez des patients antérieurement traités par INTIs (65).

○ DRV/r + DTG

Capetti *et al.* ont étudié de manière rétrospective l'efficacité et la tolérance d'une association par DRV/RTV plus DTG chez 130 patients prétraités. Dans la majorité des cas, le switch a été réalisé dans un objectif de simplification et 39/130 patients ont bénéficié de cette bithérapie bien qu'en échec virologique.

À l'inclusion, 20 patients avaient une sensibilité diminuée au DRV et 12 patients une sensibilité diminuée aux INIs. Aucun n'a développé de mutations de résistance durant cette étude.

À la 48^{ème} semaine, 88,5% des patients avec une CV supérieure à 50 copies/ml à l'inclusion et 97,4% des patients contrôlés à l'inclusion avaient une charge virale indétectable. Sur le plan pharmacologique, les concentrations de ces deux molécules étaient satisfaisantes sur un sous-groupe de 32 patients, y compris pour ceux recevant DTG bid plus DRV/RTV bid (66).

Dans une sous-étude de l'essai DUALIS (n=10), les auteurs ont également retrouvé des concentrations satisfaisantes pour les deux molécules en une prise par jour. Cet essai multicentrique randomisé étudiant l'efficacité et la tolérance de la bithérapie DRV/RTV plus DTG versus cART n'a pas encore été publié (67).

4.3.2. Les monothérapies

Seule les monothérapies d'IP/r sont recommandées en France. Les IPs ont l'avantage d'avoir une barrière génétique élevée et sont très intéressants en matière de coût. Dans une méta-analyse portant sur dix essais randomisés (DRV/r = 2, LPV/r = 7, SAQ/r = 1), le switch vers une monothérapie est inférieur en matière d'efficacité par rapport au maintien d'une trithérapie. Il n'y a pas eu d'augmentation des RAMs malgré la proportion importante de rebonds virologiques (68).

Il n'existe à ce jour aucun essai publié comparant les différentes monothérapies d'IP/r entre elles.

5. Contexte de l'étude

5.1. L'étude TRIO

En France, 10% des patients traités restent non contrôlés et la problématique des patients en multi échec portant un virus multirésistant reste très complexe. L'étude ANRS 139 TRIO s'est intéressée à cette problématique. L'objectif était de démontrer l'efficacité d'une nouvelle association d'ARV, à savoir le RAL, l'ETR et le DRV/RTV (plus ou moins un traitement de fond optimisé par INTIs et/ou T20) chez les patients en situation d'échec virologique.

Leurs caractéristiques à l'inclusion dans l'étude étaient les suivantes :

- ARN VIH-1 > 1000 copies/ml
- Naïfs de RAL, ETR et DRV/RTV
- Plus de 3 mutations de résistance aux IPs avec une sensibilité conservée au DRV/RTV
- Plus de 3 mutations de résistance aux INTIs
- Moins de 3 mutations de résistance aux INNTIs avec sensibilité conservée pour l'ETR.

Une CV inférieure à 50 copies /ml a été obtenu pour 90% des patients à la 24^{ème} semaine et pour 86% des patients à la 48^{ème} semaine (48). Cet essai prolongé jusqu'à la 96^{ème} semaine retrouvait des résultats tout aussi satisfaisants avec une CV inférieure à 50 copies/ml chez 88% des patients en intention de traiter. L'échec virologique, défini par une CV supérieure à 50 copies/ml à la 24^{ème} semaine ou deux CV supérieures à 50 copies/ml après la 24^{ème} semaine, s'est produit pour 19 patients (19%). La tolérance de ce traitement au long cours fut excellente (69).

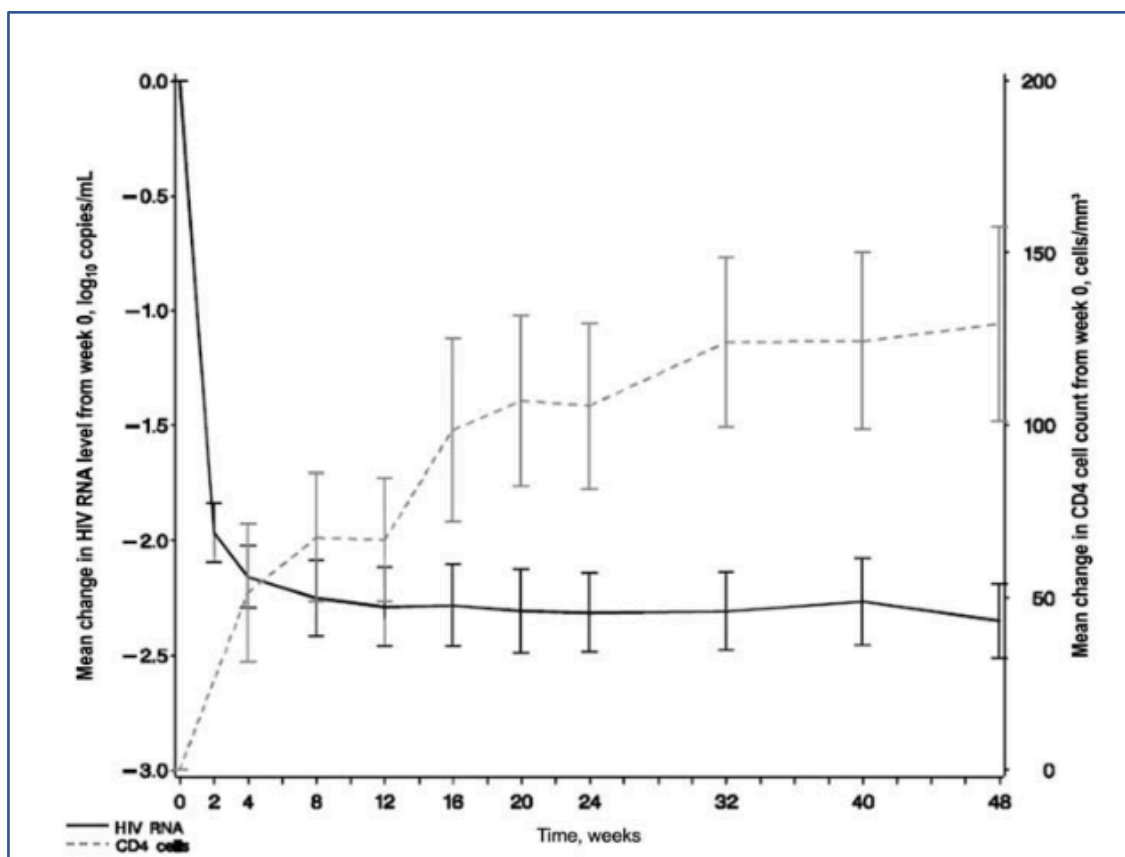


Figure 14 : Évolution des paramètres immunovirologiques des 103 patients de l'étude TRIO (48)

Ces études ont été publiées respectivement en 2009 et 2012. Or depuis, nous ignorons ce que sont devenus ces patients. Une étude rétrospective américaine sur 51 patients, dont 15 contrôlés sur le plan virologique

au moment de la mise sous l'association TRIO, a également montré une efficacité virologique évaluée à la 56^{ème} semaine pour 73,8% des patients (70).

5.2. Objectifs

Notre étude s'intéresse aux PVVIH ayant bénéficié d'une association TRIO dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3. Nous avons réalisé une étude descriptive non interventionnelle en évaluant de manière rétrospective l'évolution virologique et thérapeutique de ces patients. Dans la plupart des essais d'allègement en nombre de molécules ARV, les patients aux antécédents d'échec virologique sont exclus.

En effet, si la stratégie TRIO a été une alternative thérapeutique de choix chez les patients en échec virologique présentant des virus multi résistants, elle peut néanmoins présenter des inconvénients à long terme. Les PVVIH vieillissent et développent des comorbidités. Le DRV/r contribue à l'augmentation du risque cardiovasculaire (71). Les interactions médicamenteuses peuvent exister avec le RTV (inhibiteur du CY34A) et l'ETR (inducteur du CYP3A4), compliquant la prise en charge des autres pathologies. Enfin, il est légitime de penser que les prises biquotidiennes de plusieurs comprimés peuvent conduire à une altération de la qualité de vie des PVVIH à terme, ainsi qu'un défaut d'observance.

L'objectif principal de cette étude est donc de décrire la proportion de patients en échec virologique sous une association de type TRIO dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine, ainsi que leurs caractéristiques immuno-virologiques et leur profil de résistances aux ARV.

Dans les objectifs secondaires, les stratégies de simplification thérapeutique par mono et bithérapies, ainsi que la réponse virologique au long cours, seront décrits.

II-ÉTUDE

Abstract

Objectives : to assess the long-term follow-up of patients in the ANRS CO3 Aquitaine Cohort treated with a regimen containing etravirine, raltegravir and boosted darunavir (TRIO regimen).

Methods : patients included in the ANRS CO3 Aquitaine cohort who started a TRIO regimen between February 2007 and September 2018 were included. According to their baseline plasma viral load (pVL) at TRIO initiation, patients were classified in the failure group (VFG) (pVL >50 copies/mL) or in the suppressed group (VSG) (pVL <50 copies/mL). The primary endpoint was the proportion of patients experiencing virological failure (VF), defined as 2 pVL >50 copies/mL. The secondary endpoints assessed the long-term virological follow-up and the proportion of patients who had a treatment simplification.

Results : 136 patients were included, 92 (67.6%) in the VFG and 44 (32.4%) in the VSG. Baseline cumulative resistance genotype showed that 40.8% of patients were resistant to etravirine, 16% to darunavir/ritonavir twice daily and 1.4% to raltegravir. Twenty-three patients (34.8%) in the VFG and 4 (13.8%) in the VSG experienced VF with resistance associated mutations mainly detected on integrase. The median duration of the follow-up was 7.8 years (InterQuartile Range, 4-9.6) and 27 (19.9%) patients died, including 19 (13.8%) patients under the TRIO regimen. At the last visit, 9 (8.3%) patients were still receiving the TRIO regimen. In opposition, 55 (40.4%) were simplified to dual therapy and 1 (0.7%) to PI-monotherapy. 96.2% of these patients were virologically suppressed.

Conclusion : the long-term virological outcomes were favorable in patients treated with the TRIO regimen, half of them having been eligible for drug-reducing strategies.

Introduction

In France, 10% of HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy are in virological failure. In most cases, these patients have been heavily pretreated (43). In several studies, raltegravir (RAL), etravirine (ETR) and darunavir/ritonavir (DRV/RTV) showed their efficacy in HIV-1-infected treatment-experienced patients and retained activity against resistant viruses (72–76). In a French open trial, patients infected with multidrug resistant virus received these three drugs namely the TRIO regimen. It was well tolerated and associated with a high rate of virological suppression. Indeed, 91% of these patients with resistance mutations against nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) and protease inhibitors (PIs) achieved plasma viral load lower than 50 copies/mL at week 24 (48). This result was quite comparable to response in treatment-naive patients without drug resistance. This TRIO regimen became the treatment of choice for multidrug-resistant HIV-1 infected patients and data on immunovirological response have been reported until week 96 (69). However, a long-term follow-up is not available for these patients.

Currently, there is a growing interest in drug-reducing antiretroviral strategies to prevent toxicity, drug-drug interactions, reduce individual cost of antiretroviral therapy (ART) and improve the quality of life. Most of the switch studies to dual and monotherapy enrolled suppressed patients with no previous virological failure or multi-drug resistance pattern (57,58,60–62,68,77,78). In the recent published ECOVIR study (n=89) aiming to assess if drug-reduced (DR) regimen could be proposed in highly experienced patients receiving an antiretroviral regimen with at least four drugs, 54 (76%) and 17 (24%) were switched through a DR regimen containing two and three drug respectively. At week 24, the portion of patients with plasma viral load below 50 copies/mL was 94% (95% CI 85%-98%) (79).

The main objective of our study was to assess the long-term follow-up of patients treated with the TRIO regimen in the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort.

Methods

Study design and study population.

The ANRS CO3 Aquitaine Cohort is a prospective hospital-based cohort of HIV-1 infected patients under routine clinical management, initiated in 1987 in the Bordeaux University Hospital and ten other public hospitals of the Aquitaine region in South-Western France. All patients were aged 18 years or older with HIV-1 infection diagnosed with ELISA and confirmed with Western blot. All patients sign an informed consent to have their medical chart recorded in the electronic medical record system.

This observational study was performed on HIV-1 infected adults who started a TRIO regimen between February 2007 and September 2018, with or without an optimized background therapy (OBT) including NRTIs and/or enfuvirtide (T20) and/or maraviroc (MVC). The TRIO regimen combined DRV 600mg with RTV 100mg, plus RAL 400mg and ETR 200mg twice daily. Included patients were classified in 2 groups according to their HIV-1 RNA measurement at the TRIO regimen initiation : the failure group (VFG) included patients harboring pVL >50 copies/mL and the suppressed group (VSG) included patients with pVL <50 copies/mL. Patients for whom pVL was unavailable in the year before the TRIO regimen initiation, or those who initiated the TRIO regimen prior to the inclusion in ANRS CO3 Aquitaine Cohort, were not included in the present analysis.

Primary and secondary endpoints.

The primary endpoint of our study was the proportion of patients treated with the TRIO regimen experiencing VF. VF was defined as two consecutive pVL greater than 50 copies/mL, with the second measure being after at least 24 weeks after the TRIO combination start. The secondary endpoints assessed patients' characteristics at time of VF under the TRIO regimen, the long-term virological follow-up according to pVL, the mortality rate and the proportion of patients who had a treatment simplification.

Assessment.

Clinical data were screened at the TRIO regimen initiation (baseline) from the ANRS CO3 Aquitaine Cohort database, including demographics (age, gender, origin), HIV characteristics (mode of infection, Center for Disease Control (CDC) clinical stage, time since diagnosis, HIV resistance genotype profiles), immunovirological characteristics (nadir CD4+ T-cell count, CD4/CD8 ratio, CD4+ T-cell count and HIV-1 plasma viral load), and hepatitis (HBV or HCV) coinfection. For virological follow-up, the analysis was conducted on an intent-to-treat (ITT) (data weren't censored if the TRIO regimen was discontinued or switched to other strategies) and per protocol (PP) (analysis under the TRIO regimen) basis. Time-points were used and each variable was defined as the closest measure within a time window. If the measurement was beyond the time window because of lost to follow-up (LTFU) (time since the last visit greater than 2 years) or death, it was considered as missing.

HIV-1 resistance genotypes at baseline and at VF were interpreted according to the version 29 of the ANRS algorithm (<http://www.hivfrenchresistance.org>). The Genotypic Susceptibility Score (GSS) was used to estimate the resistance to the prescribed treatment and was calculated as the sum of fully active drug belonging to the TRIO regimen at baseline. As baseline integrase sequences were not available for most of the patients and due to low prevalence of integrase strand transfer inhibitors (INSTI) transmitted drug resistance, we assumed that RAL was fully active (17).

Statistical analysis.

Qualitative variables were described as numbers and percentages. Quantitative variables were described as medians and InterQuartile Range values (IQR). The student test was used to compare quantitative variables between groups and the Chi-Square or Fisher's exact test to compare qualitative variables between groups. The Kaplan-Meier method was used to estimate survival curves. A Cox proportional hazards model was used to determine factors associated with time of VF (data was censored at death, at last available visit or end of study). Variables with p-value less than 0.20 in univariable analysis were included in a full model. No variables were forced at this stage. Final model was obtained using a backward stepwise modelling procedure.

P <0.05 was considered as statistically significant.

All analyses were performed with SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results

A total of 136 patients were included in our study. At baseline, 92 (67.6%) had HIV-1 RNA > 50 copies/mL (VFG) and 44 (32.4%) had pVL <50 copies/mL (VSG) (Fig.15). Baseline characteristics are reported in Table 2. The median baseline CD4+ T-cell count was 298/mm³ (IQR, 122-450) in the VFG compared to 454/mm³ (IQR, 359-614) in the VSG ($p=0.0014$). In the VFG, median plasma HIV-1 RNA level was 3067 copies/mL (IQR, 657-46892). Among them, 14 (15.2%) had pVL between 51 and 200 copies/mL (data not shown).

Based on the cumulative resistance genotype analysis available prior the TRIO regimen initiation, we observed that 111/125 (88.8%) patients had viruses resistant to NRTIs, 51/125 (40.8%) were considered resistant to ETR and 20/125 (16%) to DRV/RTV twice daily. Although integrase sequences were available only for few patients and 2 (1.4%) harbored viruses with RAL resistance. For 21/87 patients (24.1%) in the VFG and 7/38 (18.4%) in the VSG, Y181C NNRTIs mutation, associated with ETR resistance, was documented at baseline ($p=0.5248$). Overall, GSS was ≥ 3 for 73 patients (58.9%) and < 3 for 51 (41.1%) ($p=0.6272$). GSS data were missing for 12.

In the VFG (n=92), the TRIO regimen was initiated for previous VF in 77 patients (83.7%), drug toxicity in 11 (12%), and simplification in 1 (1.1%). In addition, the TRIO regimen was initiated in one highly immunocompromised treatment-naive patient with inaugural pneumocystosis. Data were missing in 2 patients. In the VSG (n=44), the indication was treatment optimization on the basis of treatment failure and/or drug resistance histories in 19 patients (43.2%), treatment simplification in 10 (22.7%) and prior drug toxicity in 14 (31.8%). Data were missing in 1 patient.

OBT regimen was prescribed for 26/92 patients in the VFG (28.3%) and 6/44 in the VSG (13.6%).

Virological outcomes.

The median duration of the TRIO regimen was 2 years (IQR, 0.5 to 4.5). Nineteen (13.9%) patients died during the follow-up under the TRIO regimen. Overall, 54 (42.9%) patients experienced VF in ITT analysis, including 43 patients (51.2%) in the VFG and 11 (26.2%) in the VSG ($p=0.0145$).

In PP analysis, 27 patients (28%) experienced VF, including 23 in the VFG (34.8%) and 4 in the VSG (13.8%) ($p=0.0653$). The median plasma HIV-1 RNA level at failure was 340 copies/mL (IQR, 83-15495) and 101 copies/mL (IQR, 65-147) respectively ($p=0.0994$).

Among the 23 patients in the VFG with VF, poor compliance was reported in 4 and 1 patient experienced pharmacologic failure. The reason of VF was unknown in 3 patients. Genotypic resistance testing results at baseline and at VF for the remaining 15 patients are shown in Table 2. HIV RNA sequencing was performed for 11 patients at failure time and showed resistance associated mutations (RAMs) mainly selected on

integrase. RAL RAMs were found for 7 patients. 2 patients (1 and 15) had viruses with selected Y181C and V179T/I on reverse transcriptase. Interestingly, only one additional mutation was selected on protease for patient 15, increasing DRV level of resistance. The baseline GSS was below 3 for 11 of 15 patients with intermediate or full resistance to ETR and DRV in 11/11 and 9/11 of the cases respectively (Table 2).

Three of the 4 patients in the VSG failed because of reported poor compliance. The fourth had a low-level viremia (57 copies/mL) and achieved virological suppression at the following visit. No genotypic resistance testing was performed in this subgroup of patients.

For all patient in univariable analysis, factors associated with occurrence of VF were baseline plasma HIV-1 RNA level (for one log₁₀ higher, HR=1.75 [1.31-2.35], $p=0.0002$), baseline CD4+ T-cell count (for 100 cells/mm³ higher, HR=0.80 [0.66-0.97], $p=0.0256$) and GSS (for one point higher, HR=0.51 [0.29-0.89], $p=0.0171$). In contrast, the Y181C mutation at baseline was weakly associated with VF (HR=2.03 [0.92-4.48], $p=0.0794$). In multivariable analysis, baseline plasma HIV-1 RNA level was the only factor strongly associated with occurrence of VF (HR=1.75 [1.31-2.35], $p=0.0002$).

Long-term follow-up.

The median duration of the follow-up was 7.8 years (IQR, 4-9.6). During the study period, 22 (23.9%) patients died in the VFG as compared to 5 (11.4%) in the VSG ($p=0.0861$). Survival probability according to these groups is presented in Fig.3. The median survival time to death was 2.4 years (IQR, 1.1-3.7) and 3.8 years (IQR, 0.3-5.1) in these two groups respectively ($p=0.8803$).

Compared to patients still alive (n=109) and according to the characteristics at baseline, these 27 deceased patients had lower median CD4+ T-cell count (96/mm³, IQR 22-264 versus 405/mm³, IQR 284-574, $p<0.0001$), lower median CD4+ nadir (23/mm³, IQR 8.0-132 versus 133/mm³, IQR 65-226, $p<0.0001$) and lower CD4/CD8 ratio (0.1, IQR 0-0.4 versus 0.5, IQR 0.3-0.6, $p=0.0001$). The proportion of patients with pVL >200 copies/mL was greater (81.5% versus 51.4%, $p=0.0046$). The proportion of patients with stage C according to the CDC classification was statistically different between groups (59.3% versus 35.8%, $p=0.0260$). At last, the median duration of ART was 10.9 years (IQR, 6.0-13.9) in died patients compared to 12.7 years (IQR, 10.0-16.1) in patients still alive ($p=0.0164$).

The long-term virological follow-up is described in Fig.2 and the latest data are reported in Table 3. In ITT analysis, the proportion of patients with suppressed pVL at week 144 was 92.3% in the VSG and 70.8% in the VFG. In addition, the proportion of patients with pVL between 51 and 200 copies/mL was 2.6% and 10.8% respectively. At the last follow-up, 15 (11.6%) patients had pVL > 200 copies/mL, including 5 still alive. In these patients (n=5), poor compliance was reported in 3, 1 was LTFU and for the fifth, there was no therapeutic alternative. The proportion of patients simplified during the follow-up through a dual therapy was 54.5% (24/44) in VSG and 33.7% (31/92) in the VFG. One patient died in each group (under ETR plus

DRV/RTV and RAL plus DRV/RTV respectively). Among these 55 patients, the most common associations were ETR plus RAL in 14 (25.5%), DRV/RTV plus RAL in 14 (25.5%), DRV/RTV plus DTG in 9 (16.4%) and DTG plus RPV in 7 (12.7%). One additional patient (2.3%) was simplified to a PI monotherapy in the VSG. Among patients who had treatment simplification to dual or monotherapy (n=56), 51 (96.2%) were virologically suppressed at the last follow-up. HIV-1 RNA level was between 51 and 200 copies/mL in 2 patients (3.9%) in the VFG and measurement was missing for 3 (data not shown). At the end of the follow-up among patients still alive, 9 patients (8.3%) were still receiving the TRIO regimen.

Discussion

Our study assessed the long-term evolution of HIV-infected patients treated with the TRIO regimen. A high proportion of patients included in our study was in virological failure at baseline (67.6%). However, in opposition with the inclusion criteria of the ANRS 139 TRIO trial, we also identified patients with controlled pVL (32.4%). Such treatment was mainly proposed as optimization based on previous drug resistance testing or to prevent drug toxicity from NRTIs.

Overall, 27 patients (28%) experienced virological failure under the TRIO regimen. This rate was higher than the 19% of virological failure reported in the ANRS 139 TRIO trial. It must be emphasized that the study design was different as well as the population. Indeed, in our study at baseline, a high proportion of patients was resistant to ETR (40.8%) and DRV/RTV twice daily (16%) whereas in the ANRS 139 TRIO trial, patients were eligible if they were naive and fully susceptible to RAL, ETR, and DRV/RTV (48). At failure, RAL RAMs were detected in 7 patients. This is in contrast with the results of Charpentier *et al.* who did not find any RAL resistance mutations at the time of virological failure in patients included in ANRS 139 TRIO (80). In our study, patients were carrying heavily mutated virus at baseline as shown by the low calculated GSS. RAL was often the only active molecule on the regimen. Due to its low genetic barrier, it was not surprising that viruses had developed resistance against this integrase inhibitor. Furthermore, additional mutation on viral protease was observed in only one patient. This data confirms that DRV/RTV has a high genetic barrier and remains the first choice for the treatment of multidrug resistant patients (31,44,81).

In our study, 28 patients (22.4%) were carrying the Y181C mutation at the TRIO regimen initiation. This proportion of patients treated with ETR despite this mutation was a consequence of the French resistance algorithm progress in 2015 (32). Indeed, Y181C mutation on its own is associated with reduced susceptibility to ETR (29). In several studies, according to the ETR weighted score, Y181I and Y181V had the highest weight, followed by L100I, K101P, Y181C and M230L (82). In our study and as previously described by Marcelin *et al.*, Y181C mutation was not identified as a factor associated with virological failure. This finding suggests that ETR could be used in patients harboring the Y181C mutation, combined with a high genetic barrier drug such DRV/RTV, if there is no other available alternative (83).

Among patients still alive, 9 (8.3%) were still receiving the TRIO regimen at the end of the follow-up. If the TRIO regimen has been a therapeutic alternative of choice in patients with multidrug resistant viruses, it may nevertheless have long-term disadvantages. At the last visit, 55 patients (40.4%) were receiving a dual therapy and 1 (0.7%) a PI-monotherapy. Among these patients, 96.2% were virologically suppressed. These results suggest that patients with multidrug resistant virus can also be treated with drug-reduced strategies as recently reported in the ECOVIR study (79). In clinical trials assessing efficacy and safety of these strategies,

such patients are not usually included. These simplifications can be explained because people living with HIV (PLWH) are aging and developing comorbidities. The increasing number of non-antiretroviral drugs used to treat comorbidities may contribute to a higher risk of clinically meaningful drug-drug interactions. In addition, taking several tablets per day can lead to a long-term impairment in quality of life and have an effect on the treatment compliance, explaining the need of such simplification strategies.

Nowadays, PLWH have an estimated life expectancy approaching the general population, especially when they started ART from 2008-2010. This is explained by better initial regimens with greater effectiveness, tolerability and improved monitoring of comorbidities (84). In our study, 27 (19.9%) patients died during the follow-up including 19 patients (13.8%) under the TRIO regimen. These patients had higher plasma viral load, lower CD4+ T-cell count and they were treated with ART for a shorter period compared to patients still alive. These risk factors were previously described by Grover *et al.* in adjusted analysis on multidrug resistant HIV-1 patients. In contrast, receiving fully active drugs at the time of multidrug diagnosis with higher GSS was identified as benefit. Finally, they found that mortality risk was at least 3-fold the risk observed in non-HIV-1 infected individuals (85). Our patients were heavily pretreated with several strategies such double boosted PIs therapy, treatment interruptions, mega-HAART (Highly active antiretroviral therapy) and consequently, drugs toxicities. For all of these reasons, our data suggest that mortality in multidrug resistant patients remains high.

Our study had limitations related to a cohort study with an heterogenous population and some missing data. Our study design did not allow us to explore the efficacy and safety of drug-reducing antiretroviral strategies on patients harboring multidrug resistant virus .

In summary, the long-term virological outcomes were favorable in patients treated with the TRIO regimen in the ANRS CO3 Aquitaine Cohort over the last 10 years. In addition, 56 patients (41%) were receiving mono and dual therapies at the last follow-up. Future prospective studies may better define the efficacy and safety of those drug-reduced strategies in patients harboring multidrug resistant virus.

	Failure group	Suppressed group		All patients
Characteristics	N=92	N=44	p ^a	N=136
Age	92	44		136
Median years (IQR)	47.5 (41.5-53.0)	51.2 (45.9-55.2)	0.0110	48.2 (42.6-54.3)
Gender, n (%)	92	44	0.6847	136
Male	69 (75.0)	31 (70.5)		100 (73.5)
Female	22 (23.9)	13 (29.5)		35 (25.7)
Transgender	1 (1.1)	0 (0.0)		1 (0.7)
Origin, n (%)	92	44	0.1162	136
France	89 (96.7)	39 (88.6)		128 (94.1)
Sub-Saharan Africa	2 (2.2)	2 (4.5)		4 (2.9)
Other	1 (1.1)	3 (6.8)		4 (2.9)
Mode of infection (%)	92	44	0.1823	136
MSM	44 (47.8)	15 (34.1)		59 (43.4)
Heterosexual contact	24 (26.1)	10 (22.7)		34 (25.0)
Injection drug user	15 (16.3)	14 (31.8)		29 (21.3)
Other	9 (9.8)	5 (11.4)		14 (10.3)
Time since HIV diagnosis	92	44	0.0001	136
Median years (IQR)	16.9 (13.1-21.4)	22.1 (18.6-23.4)		18.5 (14.3-22.6)
Clinical stage ^b , n (%)	92	44	0.7830	136
A	28 (30.4)	12 (27.3)		40 (29.4)
B	26 (28.3)	15 (34.1)		41 (30.1)
C	38 (41.3)	17 (38.6)		55 (40.4)
HBV coinfection, n (%)	86	42	0.7497	128
Yes	7 (8.1)	4 (9.5)		11 (8.6)
HCV coinfection, n (%)	91	44	0.0266	135
Yes	24 (26.4)	20 (45.5)		44 (32.6)
Previous cART duration, n	91	44	<0.0001	135
Median years (IQR)	11.6 (9.0-14.0)	15.3 (12.0-18.5)		12.4 (9.4-15.5)
Previous ARV lines, n	92	44	0.2314	136
Median (IQR)	9 (6-14)	11 (8-15)		10 (7-14)
CD4 T cell count nadir, n	92	44	0.3953	136
Median cell/mm ³ (IQR)	94 (33-220)	129 (62-166)		113 (38-202)
CD4 T-cell count, n	91	44	0.0014	135
Median cell/mm ³ (IQR)	298 (122-450)	454 (359-614)		364 (186-511)
CD4/CD8 ratio, n	89	42	0.0002	131
Median (IQR)	0.4 (0.2-0.5)	0.5 (0.4-0.8)		0.4 (0.3-0.6)
Plasma HIV-1 RNA level, n	92	44	0.0017	136
Median copies/mL (IQR)	3067 (657-46892)	29 (10-40)		673 (40-17014)

At least 1 RAM				
NRTIs RAMs, n(%)	80/87 (91.9)	31/38 (81.5)		111/125 (88.8)
NNRTIs RAMs, n(%)	72/87 (82.7)	28/38 (73.6)		100/125 (80)
Major PIs RAMs, n(%)	54/88 (61.3)	19/37 (51.3)		73/125 (58.4)
INSTIs RAMs, n(%)	2/92 (2.1)	1/44 (2.2)		3/136 (2.2)
Year of the TRIO regimen initiation, n (%)	92	44	0.3883	136
≤ 2014	89 (96.7)	41 (93.2)		130 (95.6)
> 2014	3 (3.2)	3 (6.8)		6 (4.4)
<p>IQR, interquartile range ; HIV-1, human immunodeficiency virus 1; MSM , men who have sex with men ; HBV, hepatitis B virus ; HCV, hepatitis C virus ; cART, combined ART; ARV, antiretroviral ; RAMs, resistance-associated mutations; NRTIs, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors; PIs, protease inhibitors ; INSTIs, integrase strand transfer inhibitors.</p> <p>^a By Student test to compare quantitative variables and Chi-Square or Fisher’s exact test to compare qualitative variables.</p> <p>^b CDC classification</p>				

Table 2 : Patients baseline characteristics

Time of failure	Patients	cART	Baseline GSS	Plasma viral load at failure (copies/mL)	Selected PI RAMs	Selected NNRTI RAMs	Selected INSTI RAMs	VF GSS
Between W24 and W48	1	<u>ETR+DRV/RTV</u> +RAL	2	802	none	Y181C	N155H	0.5
	2	<u>ETR+DRV/RTV</u> +RAL+ T20	1	662400	none	none	Y143R/H, A97T	0
	3	<u>ETR+DRV/RTV+RAL+3TC</u> + MVC	0	51184	NA	NA	NA	NA
	4	<u>ETR+DRV/RTV+RAL+3TC</u> + MVC	2	40726	none	none	Q148R, G140A, L74I	0 [§]
	5	<u>ETR+DRV/RTV+RAL+ATV+3TC</u>	1.5	15495	none	none	Q148H, E138A, G140S	0.5
	6	<u>ETR+DRV/RTV+RAL+3TC</u>	2	122500	none	none	none	1
	7	<u>ETR+DRV/RTV+RAL+3TC</u>	1.5	68	NA	NA	NA	NA
	8	<u>ETR+DRV/RTV+RAL+FTC+TDF</u>	1.5	414000	none	none	Y143R/H/Y/C, A97T, L74M	0.5
Between W48 and W96	9	<u>ETR+DRV/RTV</u> +RAL	1.5	162	none	NA	NA	NA
	10	ETR+DRV/RTV+RAL	3	52	NA	NA	NA	NA
Between W96 and W192	11	<u>ETR+DRV/RTV</u> +RAL+ddI+ 3TC	1	1609	none	none	Q148H	0
	12	<u>ETR+DRV/RTV</u> +RAL	2	1135	none	none	none	2
After W192	13	ETR+DRV/RTV+RAL	3	83	NA	NA	NA	NA
	14	ETR+DRV/RTV+RAL	3	62	none	none	E157Q*	2
	15	ETR+DRV/RTV+RAL	3	285	V32I	V179T/I	NA	2

ARV drug in bold and underlined : baseline full resistance; ARV drug underlined : baseline intermediate resistance; Level of resistance was estimated according to the v29 ANRS algorithm.

None, no selected mutations ; NA, not available

[§] virus with X4 tropism was found at failure

*No baseline integrase sequence was available, we could not exclude that the E157Q mutation was polymorphic

Table 3 : Resistance profile at virological failure in 15 patients from the VFG

Characteristics	Failure group	Suppressed group		All patients
	n=92	n=44	p	n=136
Last available plasma HIV-1 RNA (copies/mL), n (%)	88	41	0.0232	129
≤50	70 (79.5)	40 (97.6)		110 (85.3)
51-200	4 (4.5)	0 (0.0)		4 (3.1)
>200	14 (15.9)	1 (2.4)		15 (11.6)
Missing data	4	3		7
Last treatment, n (%)	92	44	0.0595	136
Monotherapy	0 (0.0)	1 (2.3)		1 (0.7)
Dual therapy	31 (33.6)	24 (54.5)		55 (40.4)
Triple therapy	47 (51.1)	16 (36.4)		63 (46.3)
Quadritherapy and more	12 (13.0)	3 (6.8)		15 (11.0)
Treatment discontinuation	2 (2.2)	0 (0.0)		2 (1.5)

Table 4 : Plasma HIV-1 RNA level and treatment characteristics at the last visit

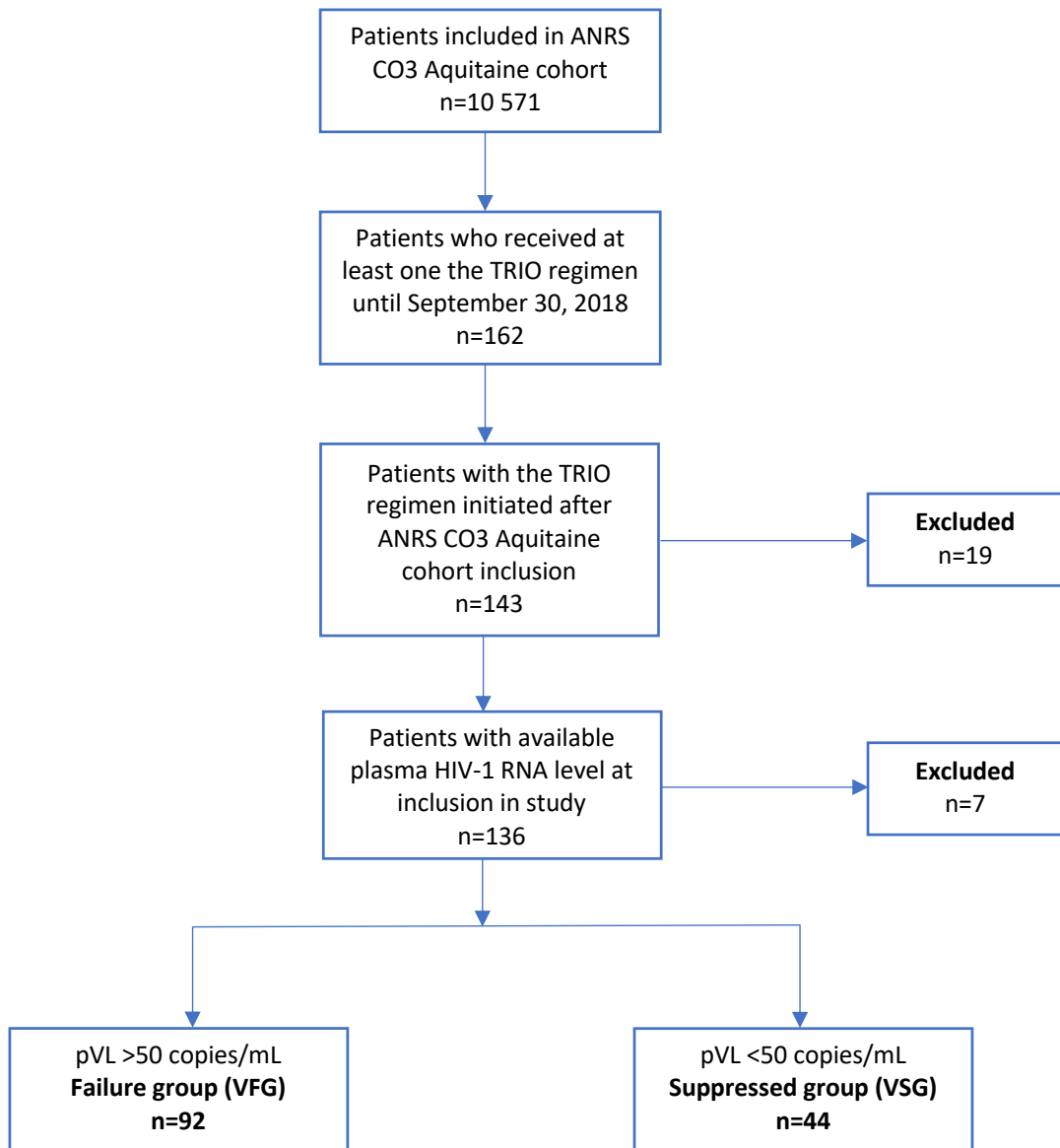


Figure 15 : Flow chart of the study population

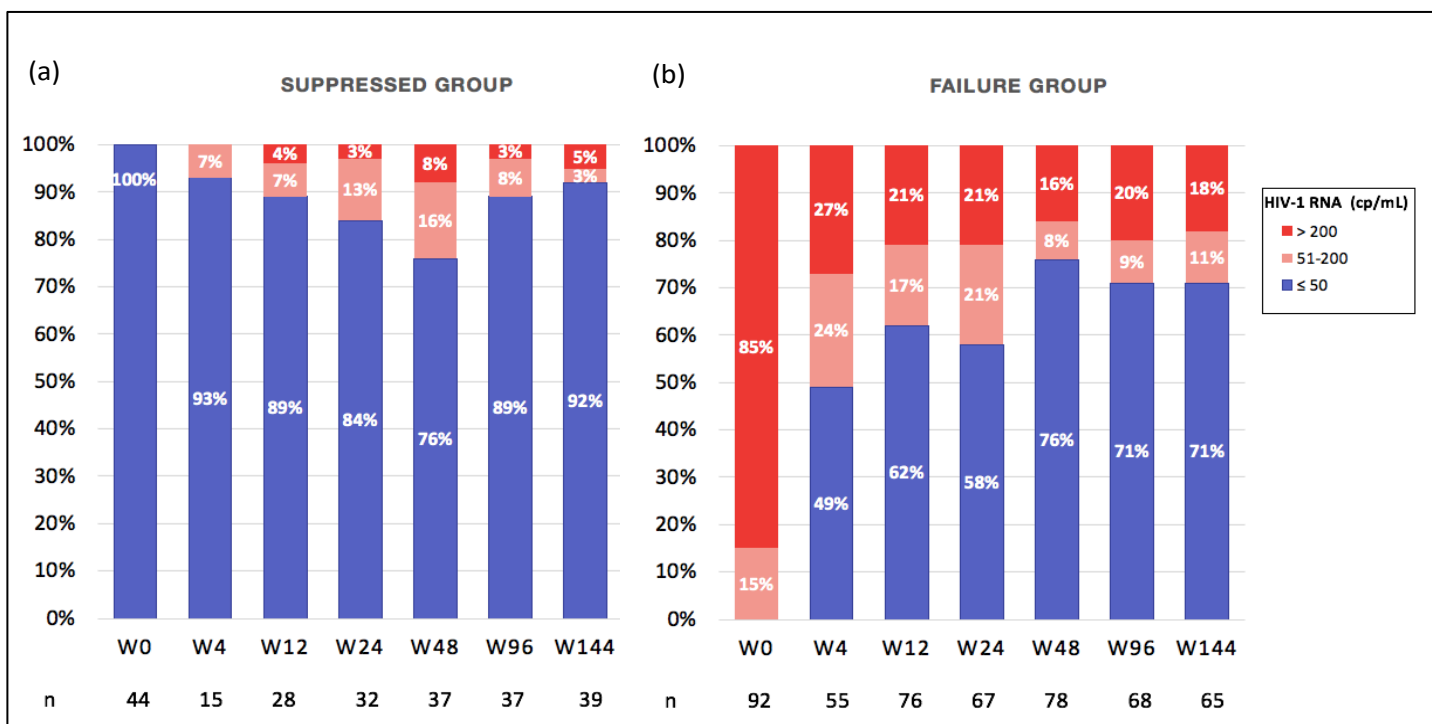


Figure 16 : Proportion of patients with plasma HIV-1 RNA < 50 copies/mL from baseline to W144 in intent-to-treat analysis. (a) Suppressed group. (b) Failure group.

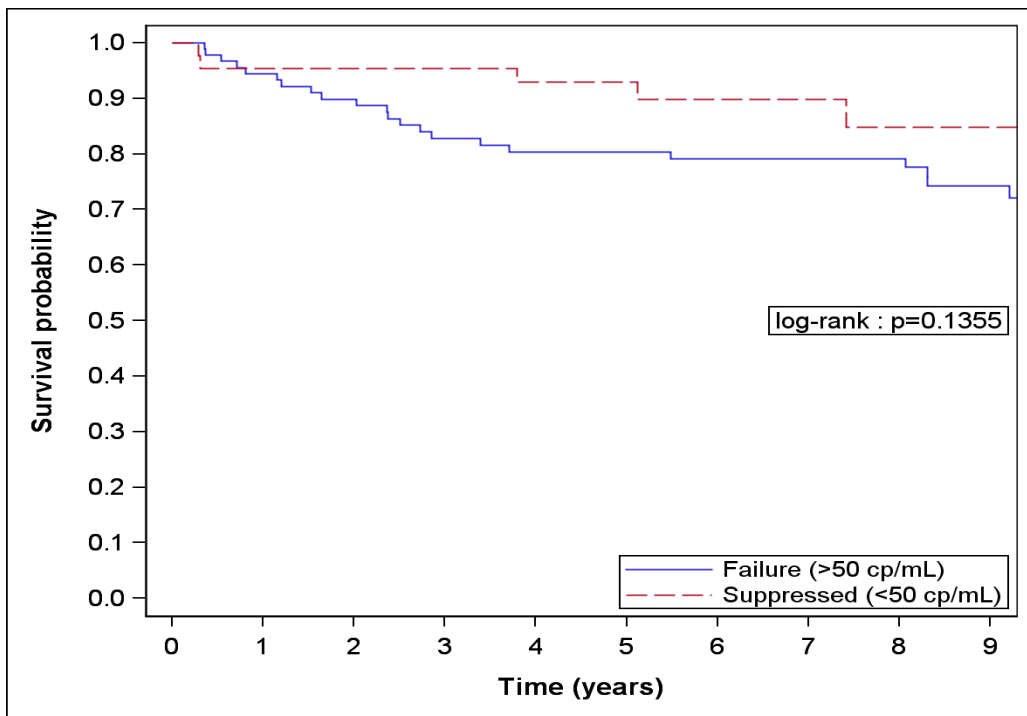


Figure 17 : Survival curves according to plasma viral load at baseline

III-CONCLUSION

La prise en charge des PVVIH en échec virologique avec un virus multi résistant reste complexe malgré les traitements ARV dont nous disposons aujourd'hui. Actuellement, la prévalence de la résistance est stable chez les patients naïfs en primo-infection et au cours de la phase chronique de l'infection par le VIH. On note une diminution de celle-ci chez les patients traités au cours de la dernière décennie et elle est très faible chez les patients ayant débuté leur traitement à l'ère des HAARTs.

Notre étude nous a permis d'apprécier l'évolution des PVVIH ayant bénéficié d'une association de sauvetage par DRV/RTV, RAL et ETR dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3. Cette association est efficace et robuste. Au moment de l'échec virologique, les patients ont principalement sélectionné des mutations de résistance sur l'intégrase. Le RAL, qui possède une barrière génétique faible, était parfois la seule molécule pleinement active. En revanche, seulement un patient a sélectionné la mutation de résistance primaire V32I sur la protéase, confirmant la robustesse du DRV/RTV dans la prise en charge des patients en échec virologique.

La tendance actuelle est à la simplification thérapeutique. Or, dans les essais cliniques, les PVVIH aux antécédents d'échec virologique et/ou multi résistants ne sont pas inclus. De plus, ces patients bénéficient de traitements complexes par trithérapie, quadrithérapie et plus, sans pour autant que chaque molécule soit pleinement active. Nous avons pu constater que parmi les patients non décédés au dernier suivi, la proportion de patients recevant la stratégie TRIO était faible (8.3%). De plus, 41% des patients recevaient une mono (n=1) ou une bithérapie (n=55). Cette observation est donc encourageante et nécessiterait une étude de plus grande ampleur afin d'étudier l'efficacité de ces stratégies d'allègement chez les patients multi résistants.

Références bibliographiques

1. UNAIDS. Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet.] 2019 [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
2. InVS. Bulletin de santé publique infection à VIH [Internet]. 2019 [cité 16 juin 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Bulletin-de-sante-publique-infection-a-VIH>.
3. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet Lond Engl* 2014;384:258-71.
4. Larder B, Darby G, Richman D. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 1989;243:1731-4.
5. Kellam P, Boucher CA, Larder BA. Fifth mutation in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase contributes to the development of high-level resistance to zidovudine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:1934-8.
6. Roberts JD, Bebenek K, Kunkel TA. The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1. *Science* 1988;242:1171-3.
7. Metzner K. Impact of HIV minor species and tropism. *Retrovirology* [Internet]. 2012 [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <https://retrovirology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4690-9-S1-I21>
8. Delaugerre C, Chaix M-L, Warszawski J, Rouzioux C, Blanche S. La résistance du VIH-1 aux antirétroviraux chez les enfants infectés : du nouveau-né à l'adolescent. *Arch Pédiatrie* 2007;14:298-302.
9. Shafer RW, Rhee S-Y, Pillay D, Miller V, Sandstrom P, Schapiro JM, et al. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance: *AIDS* 2007;21:215-23.
10. Tebit DM, Patel H, Ratcliff A, Alessandri E, Liu J, Carpenter C, et al. HIV-1 Group O Genotypes and Phenotypes: Relationship to Fitness and Susceptibility to Antiretroviral Drugs. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016;32:676-88.
11. Witvrouw M, Pannecouque C, Switzer WM, Folks TM, De Clercq E, Heneine W. Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various anti-HIV-1 compounds: implications for treatment and postexposure prophylaxis. *Antivir Ther* 2004;9:57-65.
12. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH 2016;15.
13. Chaix M, Grude M, Delagrèverie H, Roussel C, Pere H, Guillou-Guillemette HL, et al. High prevalence of NNRTI and INI-resistant polymorphic virus in primary HIV infection.
14. Descamps D, Assoumou L, Chaix M-L, Chaillon A, Pakianather S, de Rougemont A, et al. National sentinel surveillance of transmitted drug resistance in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients in France over a decade: 2001-2011. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2626-31.
15. Assoumou L, Bocket L, Pallier C, Grude M, Ait-Namane R, Izopet J, et al. Stable prevalence of transmitted drug resistance mutations and increased circulation of non-B subtypes in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients in 2015/2016 in France. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:1417-24.

16. Davy T, Brunet L, Napravnik S, Zakharova O, Dennis AM, Eron JJ. Low prevalence of HIV drug resistance with modern agents.
17. Assoumou L, Charpentier C, Recordon-Pinson P, Grudé M, Pallier C, Morand-Joubert L, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load >50 copies/mL: a 2014 French nationwide study. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1769-73.
18. Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science* 1989;246:1155-8.
19. Arion D, Kaushik N, McCormick S, Borkow G, Parniak MA. Phenotypic Mechanism of HIV-1 Resistance to 3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT): Increased Polymerization Processivity and Enhanced Sensitivity to Pyrophosphate of the Mutant Viral Reverse Transcriptase. *Biochemistry* 1998;37:15908-17.
20. Shafer RW, Kantor R, Gonzales MJ. The Genetic Basis of HIV-1 Resistance to Reverse Transcriptase and Protease Inhibitors. *AIDS Rev* 2000;2:211-28.
21. Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, Charpentier C, Günthard HF, Paredes R, et al. 2019 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV- 2019;27:11.
22. Xu H-T, Asahchop EL, Oliveira M, Quashie PK, Quan Y, Brenner BG, et al. Compensation by the E138K Mutation in HIV-1 Reverse Transcriptase for Deficits in Viral Replication Capacity and Enzyme Processivity Associated with the M184I/V Mutations. *J Virol* 2011;85:11300-8.
23. Parikh UM, Bachelier L, Koontz D, Mellors JW. The K65R Mutation in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase Exhibits Bidirectional Phenotypic Antagonism with Thymidine Analog Mutations. *J Virol* 2006;80:4971-7.
24. Mbisa JL, Gupta RK, Kabamba D, Mulenga V, Kalumbi M, Chintu C, et al. The evolution of HIV-1 reverse transcriptase in route to acquisition of Q151M multi-drug resistance is complex and involves mutations in multiple domains. *Retrovirology* 2011;8:31.
25. IAS-USA 2017. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1 [Internet]. 2017. [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/316996447_2017_Update_of_the_Drug_Resistance_Mutations_in_HIV-1
26. Wirden M, Roquebert B, Derache A, Simon A, Duvivier C, Ghosn J, et al. Risk factors for selection of the L74I reverse transcriptase mutation in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2553-6.
27. McColl DJ, Chappey C, Parkin NT, Miller MD. Prevalence, genotypic associations and phenotypic characterization of K65R, L74V and other HIV-1 RT resistance mutations in a commercial database. *Antivir Ther* 2008;10.
28. Delaugerre C. Barrière génétique à la résistance des antirétroviraux. *Médecine Mal Infect* 2010;40:S1-10.
29. Vingerhoets J, Tambuyzer L, Azijn H, Hoogstoel A, Nijs S, Peeters M, et al. Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies: *AIDS* 2010;24:503-14.
30. Fun A, Wensing AM, Verheyen J, Nijhuis M. Human Immunodeficiency Virus gag and protease: partners

in resistance. *Retrovirology* 2012;9:63.

31. Meyer SD, Dierynck I, Lathouwers E, Baelen BV, Vangeneugden T, Spinosa-Guzman S, et al. Phenotypic and genotypic determinants of resistance to darunavir: analysis of data from treatment-experienced patients in POWER 1, 2, 3 and DUET-1 and DUET-2.

32. HIV French Resistance. Algorithmes d'interprétation de la résistance des médicaments génotypiques VIH-1 [Internet]. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.hivfrenchresistance.org/table.html>

33. Delaugerre C. Résistance aux nouveaux antirétroviraux. HIV-1 resistance to new antiretroviral drugs. *Mise Au Point*.

34. Anstett K, Brenner B, Mesplede T, Wainberg MA. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. *Retrovirology* 2017;14:36.

35. 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. *The Lancet* 2017;390:1499-510.

36. 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. *The Lancet* 2013;382:700-8.

37. Charpentier C, Descamps D. Resistance to HIV Integrase Inhibitors: About R263K and E157Q Mutations. *Viruses*. 18 2018;10.

38. Kilby JM, Eron JJ. Novel Therapies Based on Mechanisms of HIV-1 Cell Entry. *N Engl J Med* 2003;348:2228-38.

39. Llibre JM, Schapiro JM, Clotet B. Clinical Implications of Genotypic Resistance to the Newer Antiretroviral Drugs in HIV-1–Infected Patients with Virological Failure. *Clin Infect Dis* 2010;50:872-81.

40. Lewis M, Mori J, Toma J, Mosley M, Huang W, Simpson P, et al. Clonal analysis of HIV-1 genotype and function associated with virologic failure in treatment-experienced persons receiving maraviroc: Results from the MOTIVATE phase 3 randomized, placebo-controlled trials. *PLoS One* 2018;13:240-99.

41. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, et al. Subgroup and Resistance Analyses of Raltegravir for Resistant HIV-1 Infection [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0708978>. 2009 [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0708978?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov

42. Todesco E. Etude des variants résistants minoritaires aux antirétroviraux: impact sur la réponse virologique au traitement.

43. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH 2017;41.

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. *The Lancet* 2007;369:1169-78.

45. Hull MW, Montaner JS. Etravirine in combination with darunavir/ritonavir and optimized background regimen results in suppression of HIV replication in treatment-experienced patients: Evaluation of Katlama

- C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced HIV-1 patients: pooled 48-week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS* 2009;23:2289-300. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1433-7.
46. 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;210:354-62.
47. Santoro M, Fornabiaio C, Melena M, Galli L, Poli A, Marcotullio S, et al. Susceptibility to bictegravir in highly ARV-experienced patients after INSTI failure. CROI Conference. [Internet]. [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.croiconference.org/sessions/susceptibility-bictegravir-highly-arv-experienced-patients-after-insti-failure>
48. 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;49:1441-9.
49. Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H, Eron JJ, Gatell JM, Kumar PN, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Raltegravir Combined with Optimized Background Therapy in Treatment-Experienced Patients with Drug-Resistant HIV Infection: Week 96 Results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III Trials. *Clin Infect Dis* 2010;50:605-12.
50. EACS. Guidelines-9.0[Internet]. [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-9.0-french.pdf>
51. Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecuroux C, et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog* 2013.
52. Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin M-A, Peytavin G, Duvivier C, Haim-Boukobza S, et al. Factors associated with virological failure in HIV-1-infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. *J Infect Dis* 2011;204:1211-6.
53. Katlama C. Les bithérapies antirétrovirales [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://complicationsvih.com/wp-content/uploads/2018/pdf/Les%20bith%C3%A9rapies%20antir%C3%A9trovirales%20-%20Pr%20Katlama.pdf>
54. Achhra AC, Mwasakifwa G, Amin J, Boyd MA. Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2016;3:351-60.
55. Katlama C, Assoumou L, Valantin M-A, Soulié C, Martinez E, Béniguel L, et al. Dual therapy combining raltegravir with etravirine maintains a high level of viral suppression over 96 weeks in long-term experienced HIV-infected individuals over 45 years on a PI-based regimen: results from the Phase II ANRS 163 ETRAL study. *J Antimicrob Chemother* 2019.
56. Calza L, Magistrelli E, Colangeli V, Manfredi R, Borderi M, Rossi N, et al. Dual Raltegravir-Etravirine Combination as Maintenance Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2017;33:632-8.
57. 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. *The Lancet* 2018;391:839-49.

58. Joly V, Burdet C, Landman R, Vigan M, Charpentier C, Katlama C, et al. Dolutegravir and lamivudine maintenance therapy in HIV-1 virologically suppressed patients: results of the ANRS 167 trial (LAMIDOL). *J Antimicrob Chemother* 2019;74:739-45.

59. Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, Moser CB, Nyaku AN, Fichtenbaum CJ, et al. Dolutegravir Plus Lamivudine Maintains Human Immunodeficiency Virus-1 Suppression Through Week 48 in a Pilot Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 17 mai 2018;66(11):1794-7.

60. 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;15:775-84.

61. 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;15:785-92.

62. 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;65:2112-8.

63. 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;8:736-39.

64. For the Icona Foundation Study Group, Madeddu G, Rusconi S, Cozzi-Lepri A, Di Giambenedetto S, Bonora S, 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;45:521-8.

65. 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;17:38-47.

66. 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* [Internet]. déc 2017 [cité 6 mars 2019];17(1). Disponible sur: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2755-4>

67. Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 2 juin 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02486133>

68. Mathis S, Khanlari B, Pulido F, Schechter M, Negro E, Nelson M, et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6:220-03.

69. 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;59:489-93.

70. Ebers AM, Alkabab Y, Wispelwey B, Dillingham R, Wang X-Q, Schexnayder J, et al. Efficacy of raltegravir, etravirine and darunavir/ritonavir for treatment-experienced HIV patients from a non-urban clinic population in the United States. *Ther Adv Infect Dis* 2017;4:135-42.

71. 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;14:49-59.

72. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2007;370:39-48.

73. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2007;370:29-38.

74. Steigbigel RT, Schechter M, Gatell JM, Lazzarin A, Rhodes RR, Miller MD, et al. Raltegravir with Optimized Background Therapy for Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2008;16.

75. Grinsztejn B, Nguyen B-Y, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2007;369:1261-9.

76. Katlama C, Esposito R, Gatell JM, Goffard J-C, Grinsztejn B, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS Lond Engl* 2007;21:395-402.

77. Katlama C, Assoumou L, Valantin M-A, Soulié C, Martinez E, Béniguel L, et al. Dual therapy combining raltegravir with etravirine maintains a high level of viral suppression over 96 weeks in long-term experienced HIV-infected individuals over 45 years on a PI-based regimen: results from the Phase II ANRS 163 ETRAL study. *J Antimicrob Chemother* 2019.

78. 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;45:521-8.

79. Valantin M-A, Durand L, Wirden M, Assoumou L, Caby F, Soulié C, et al. Antiretroviral drug reduction in highly experienced HIV-infected patients receiving a multidrug regimen: the ECOVIR study. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:2716-22.

80. 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;24:2651-6.

81. Potard V, Canestri A, Gallien S, Costagliola D, French Hospital Database on HIV. Use of darunavir in HIV-1-infected individuals in routine clinical practice from 2012 to 2016 in France. *J Antimicrob Chemother* 2019.

82. Andries K, Azijn H, Thielemans T, Ludovici D, Kukla M, Heeres J, et al. TMC125, a Novel Next-Generation Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Active against Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4680-6.

83. Marcelin A-G, Flandre P, Descamps D, Morand-Joubert L, Charpentier C, Izopet J, et al. Factors associated with virological response to etravirine in nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced HIV-1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:72-7.
84. 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;4:349-56.
85. Grover D, Copas A, Green H, Edwards SG, Dunn DT, Sabin C, et al. What is the risk of mortality following diagnosis of multidrug-resistant HIV-1? *J Antimicrob Chemother* 2008;61:705-13.

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 les 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 seront confiés. Reçue 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. »

Abstract

Objectives : to assess the long-term follow-up of patients in the ANRS CO3 Aquitaine Cohort treated with a regimen containing etravirine, raltegravir and boosted darunavir (TRIO regimen).

Methods : patients included in the ANRS CO3 Aquitaine cohort who started a TRIO regimen between February 2007 and September 2018 were included. According to their baseline plasma viral load (pVL) at TRIO initiation, patients were classified in the failure group (VFG) (pVL >50 copies/mL) or in the suppressed group (VSG) (pVL <50 copies/mL). The primary endpoint was the proportion of patients experiencing virological failure (VF), defined as 2 pVL >50 copies/mL. The secondary endpoints assessed the long-term virological follow-up and the proportion of patients who had a treatment simplification.

Results : 136 patients were included, 92 (67.6%) in the VFG and 44 (32.4%) in the VSG. Baseline cumulative resistance genotype showed that 40.8% of patients were resistant to etravirine, 16% to darunavir/ritonavir twice daily and 1.4% to raltegravir. Twenty-three patients (34.8%) in the VFG and 4 (13.8%) in the VSG experienced VF with resistance associated mutations mainly detected on integrase. The median duration of the follow-up was 7.8 years (InterQuartile Range, 4-9.6) and 27 (19.9%) patients died, including 19 (13.8%) patients under the TRIO regimen. At the last visit, 9 (8.3%) patients were still receiving the TRIO regimen. In opposition, 55 (40.4%) were simplified to dual therapy and 1 (0.7%) to PI-monotherapy. 96.2% of these patients were virologically suppressed.

Conclusion : the long-term virological outcomes were favorable in patients treated with the TRIO regimen, half of them having been eligible for drug-reducing strategies.

Keywords : HIV, TRIO, multidrug resistance, mortality, drug-reduced regimen