

ACTUALITÉS et leurs CONSÉQUENCES PRATIQUES dans le VIH

ACP
VIH
20 ANS

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

28 | 2023
NOVEMBRE

Avec le soutien institutionnel de



Sous la caution scientifique de



Stratégies thérapeutiques

Cas clinique

Laurence Bocket – CHU Lille

Clotilde Allavena – CHU Nantes

Liens d'intérêt

Dr Allavena et Dr Bocket: Gilead, MSD, ViiV

Nathalie

- 55 ans
- Secrétaire comptable
- 2 enfants (22 et 25 ans), veuve
- Partenaire stable depuis 3 ans
- ATCD : diabète gestationnel (1998 et 1995), hystérectomie pour fibrome (2010)

- Octobre 2020 : découverte d'une infection VIH chez son partenaire (Stade C)
- Sérologie de dépistage le 26/10/2020 : Négative

- Début novembre : angine fébrile 48h (test PCR Covid négatif)
- Sérologie VIH positive le 18/01/2021 → **Primo-infection «récente»**

Janvier 2021

- 1m60, 62 kg (poids de forme 61 kg)
→BMI 24,2
- Tabac 15 PA, vapote
- Alcool = 0
- Sport : marche, natation
- Sérologies
 - VHA +
 - VHC -
 - VHB -
 - Syphilis -

Bilan immuno-virologique

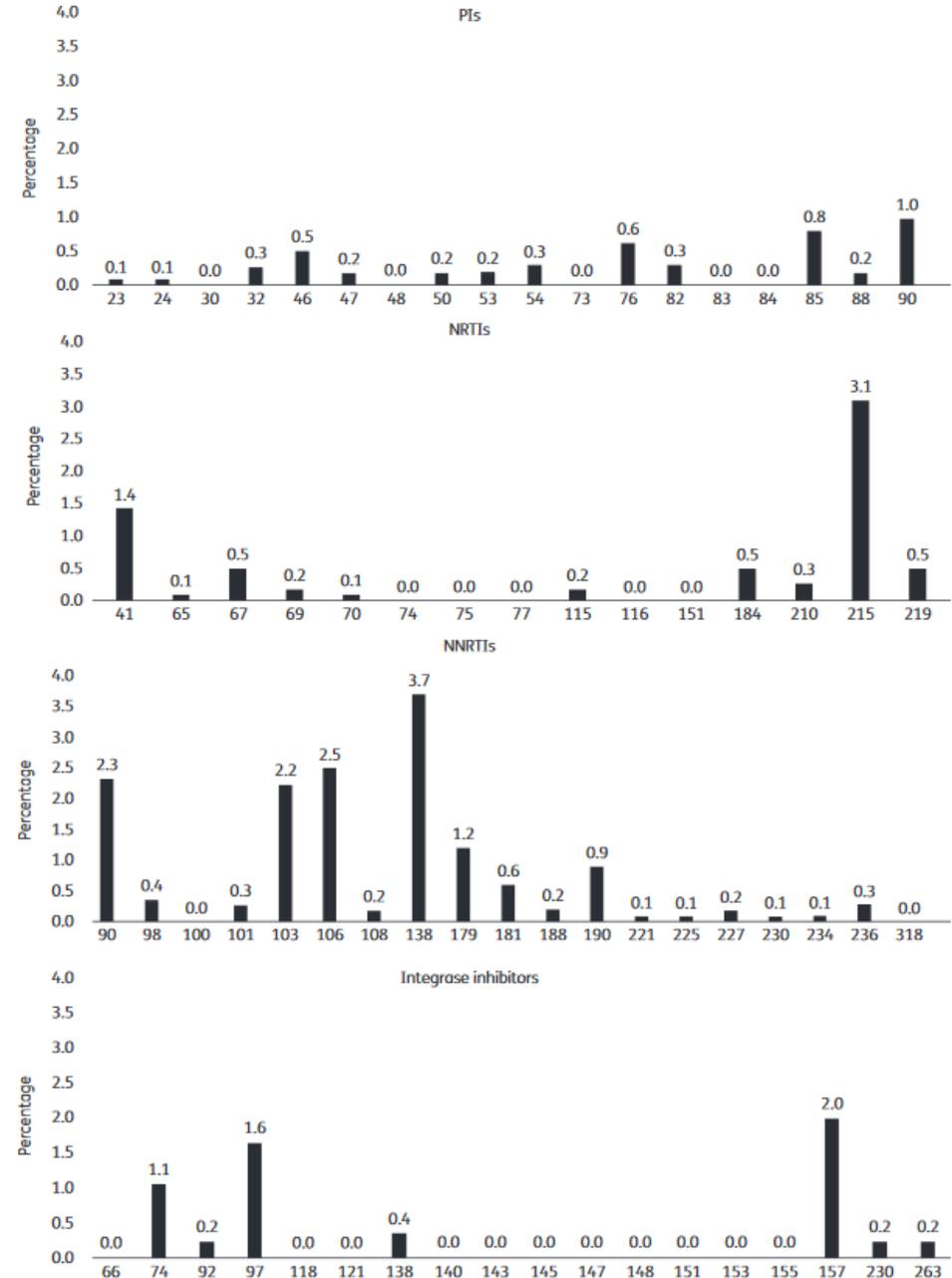
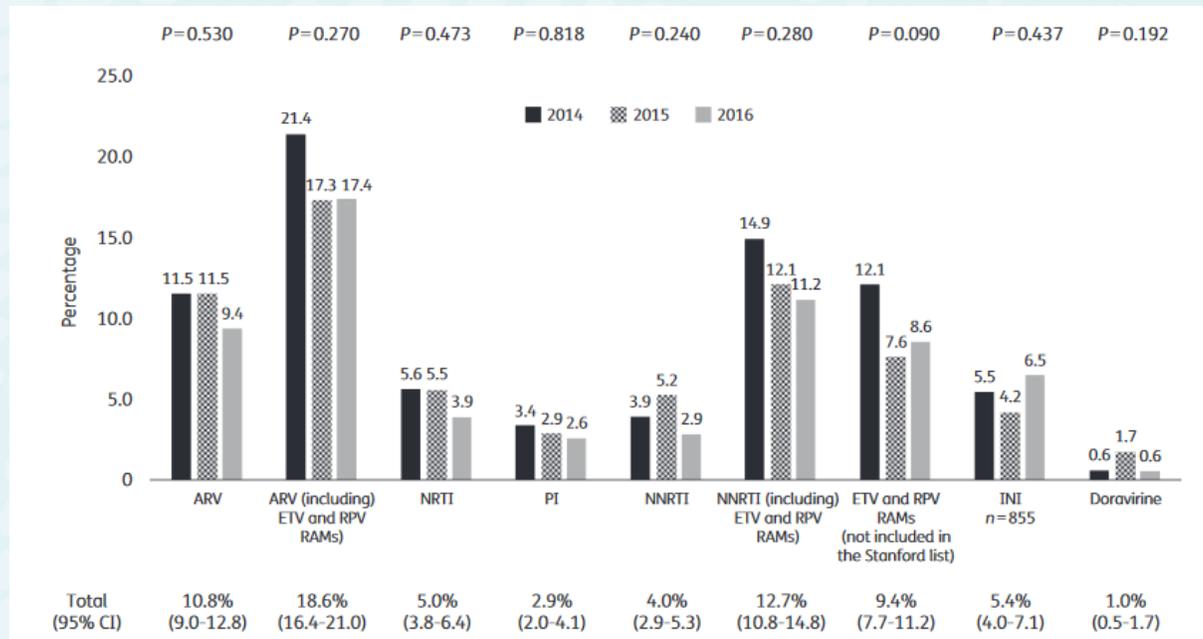
- CD4 615/mm³
- CD4/CD8 0,97

- ARN VIH 2360 cp/ml (3,4 log)

Nathalie veut un traitement « tout de suite »

Surveillance of HIV-1 primary infections in France from 2014 to 2016: toward stable resistance, but higher diversity, clustering and virulence?

Benoit Visseaux^{1,2*}, Lambert Assoumou³, Nadia Mahjoub⁴, Maxime Grude⁵, Mary-Anne Traubaud⁶, Stéphanie Raymond⁷, Marc Wirden⁸, Laurence Morand-Joubert⁹, Catherine Roussel¹⁰, Brigitte Montes¹¹, Laurence Bocket¹², Samira Fafi-Kremer¹³, Corinne Amiel¹⁴, Anne De Monte¹⁵, Karl Stefic¹⁶, Coralie Pallier¹⁷, Camille Tumiotto¹⁸, Anne Maillard¹⁹, Sophie Vallet²⁰, Virginie Ferre²¹, Magali Bouvier-Alias²², Julia Dina²³, Anne Signori-Schmuck²⁴, Marie-Josée Carles²⁵, Jean-Christophe Plantier²⁶, Laurence Meyer²⁷, Diane Descamps^{1,2} and Marie-Laure Chaix^{2,4,28} on behalf of the AC43 ANRS Resistance Group†



Etude MeditRes HIV: prévalence de transmission de la résistance aux INI en Europe

- 2 705 patients naïfs d'ARV sur la période 2018-2021 (Espagne, France, Grèce, Italie, Portugal)
- 72 % d'hommes, 43 % HSH, 56 % sous-type B, 16 % CRF02_AG, 6 % co-infection VHB, 2 % co-infection VHC
- Liste des mutations : outil *Calibrated Population Resistance* de Stanford ; interprétation : algorithme Stanford, mutation avec FC > 3 considérée comme significative en termes de réponse virologique

Prévalence de la transmission de la résistance aux INTI et aux INI (n = 2 705)

101 (3,73 %)

Mutation INTI	n (%)
M184V	23 (0,85)
M184I	5 (0,18)
K65R	1 (0,04)
Au moins 1 TAM	72 (2,66)

49 (1,76 %) avec CRR*

ARV	n (%)
TDF/TAF	24 (0,89)
ABC	49 (1,81)
3TC/FTC	31 (1,15)

6 (0,23 %)

Mutation INI	n (%)
T66A/I	2 (0,08)
E138K/T	2 (0,08)
E92Q	1 (0,04)
R263K	1 (0,04)

65 (2,42 %) avec CRR*

ARV	n (%)
RAL**	62 (2,29)
EVG**	63 (2,33)
DTG	5 (0,18)
BIC	5 (0,18)

* CRR = Clinically Relevant Resistance

** G163K/R ; H51Y ; E157Q + T97A ; E157Q + Q95K ; T97A

→ **Conclusion:** faible prévalence de la transmission de la résistance en 2018-2021, données confirmant la possible initiation rapide d'un traitement à base d'INI avant de disposer du génotype de résistance pré-thérapeutique

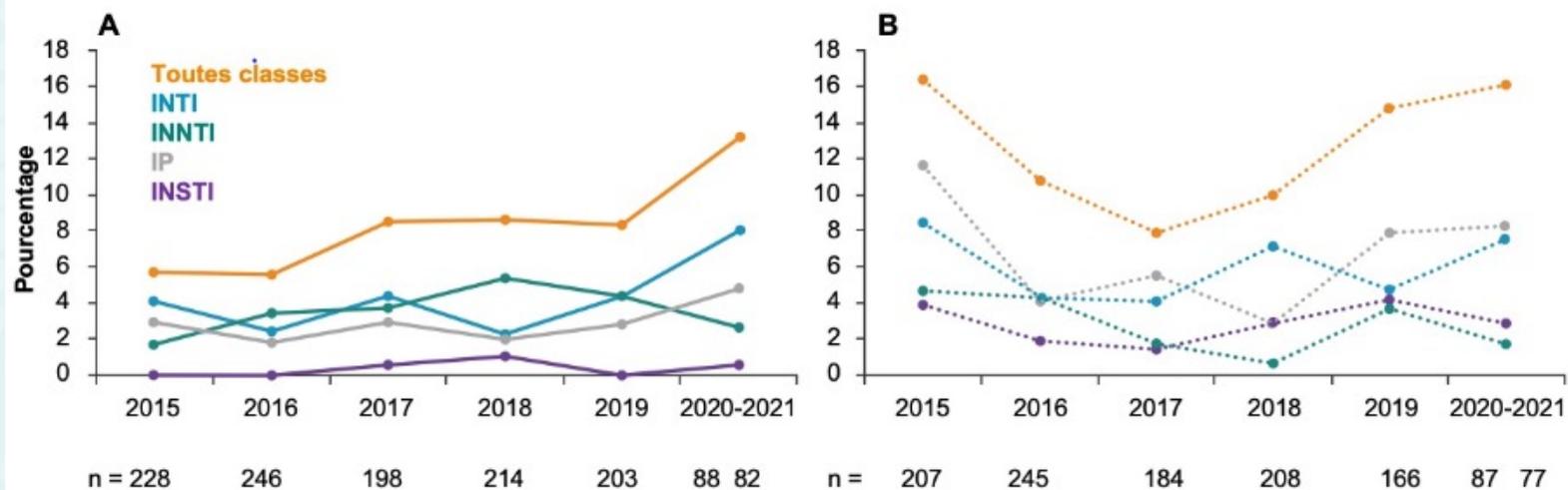
Infections VIH récentes et tendances à la résistance aux ARV transmises

D'après Geretti AM et al., poster MeP.T2.05, actualisé

Prévalence de

A) RAM majoritaires (fréquence > 20 %) et

B) minoritaires (fréquence 2-20 %) par an (2015-2021)



Génotype plasmatique (ARN)

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)		1	Green	S - Susceptible
Abacavir (ABC)		1	Green	S - Susceptible
Islatravir (ISL)		1	Green	S - Susceptible
Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF)		1	Green	S - Susceptible
Zidovudine (ZDV)		1	Green	S - Susceptible

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Doravirine (DOR)	103N	1	Green	S - Susceptible
Efavirenz (EFV)	103N	3	Red	R - Resistance
Etravirine (ETR)		1	Green	S - Susceptible
Nevirapine (NVP) *	103N	3	Red	R - Resistance
Rilpivirine (RPV)	103N	1	Green	S - Susceptible

Protease Inhibitors (PI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)	60E, 71T	2	Yellow	I - Possible resistance
Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID)		1	Green	S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD)		1	Green	S - Susceptible
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	63P, 71T	1	Green	S - Susceptible

Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Bictegravir (BIC)	74I	1	Green	S - Susceptible
Cabotegravir (CAB)	74I	1	Green	S - Susceptible
Dolutegravir BID (DTG_BID)	74I	1	Green	S - Susceptible
Dolutegravir QD (DTG_QD)	74I	1	Green	S - Susceptible
Elvitegravir (EVG)	74I	1	Green	S - Susceptible
Raltegravir (RAL)	74I	1	Green	S - Susceptible

Sous type A1

Protéase: D60E, A71T

RT:

- NRTI absence de mutation
- NNRTI – K103N

Intégrase: L74I

Q1: Quel traitement de première ligne proposez vous ?

1. TDF/FTC + DRV/r
2. TAF/FTC/BIC
3. DTG/3TC
4. TDF/3TC/DOR
5. FTC/TAF/RPV

Initial Combination Regimen for ART-naive Adults



Regimen	Main requirements	Additional guidance (see footnotes)
Recommended regimens		
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) II (Weight increase (DTG))
TAF/FTC/BIC		II (Weight increase (BIC, TAF))
TAF/FTC or TDF/XTC + DTG		II (Weight increase (DTG, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)
TAF/FTC or TDF/XTC + RAL qd or bid		II (Weight increase (RAL, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IV (RAL: dosing)
1 NRTI + INSTI		
XTC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL Not recommended after PrEP failure	II (Weight increase (DTG)) V (3TC/DTG not after PrEP failure)
2 NRTIs + NNRTI		
TAF/FTC or TDF/XTC + DOR or TDF/3TC/DOR		II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VI (DOR: caveats, HIV-2)

Primary HIV Infection (PHI)



Treatment selection

- The person should preferably be recruited into a clinical trial or studies investigating HIV curative strategies
- Any use of PrEP or PEP should be identified and taken into account when choosing the initial regimen
- A drug resistance test is recommended in all cases as soon as possible after diagnosis.
- Therapy may have to start before the results of resistance testing become available. In such cases, preference should be given to starting a three drug regimen including preferably a second generation INSTI with high barrier to resistance (DTG or BIC) or a PI/b, in order to increase the barrier to resistance of the overall regimen. More than three active drugs are not needed.

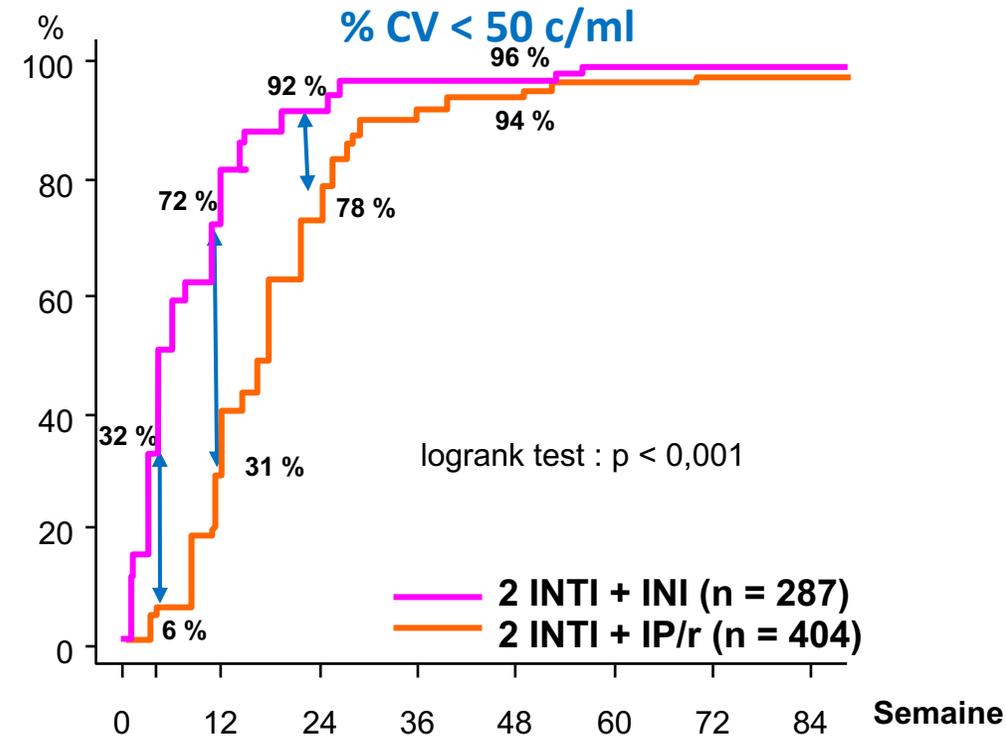
A potential advantage for selecting DTG or BIC is the faster VL suppression. The benefit of combining PI/b with INSTI has not been shown. It is recommended to select a first-line regimen with a high barrier to resistance, preferably a second generation INSTI or alternatively a PI/b plus TDF or TAF and XTC, and the regimen adjusted, if needed, once the resistance test becomes available and viral load suppression is achieved.

INI ou IP/r en primo-infection ?

- Etude rétrospective française, 712 patients ayant débuté entre 2013 et 2017 un traitement avec INI ou IP/r dans les 30 jours suivant le diagnostic de primo-infection VIH (404 patients de la cohorte PRIMO et 308 de la base de données Dat'aids)

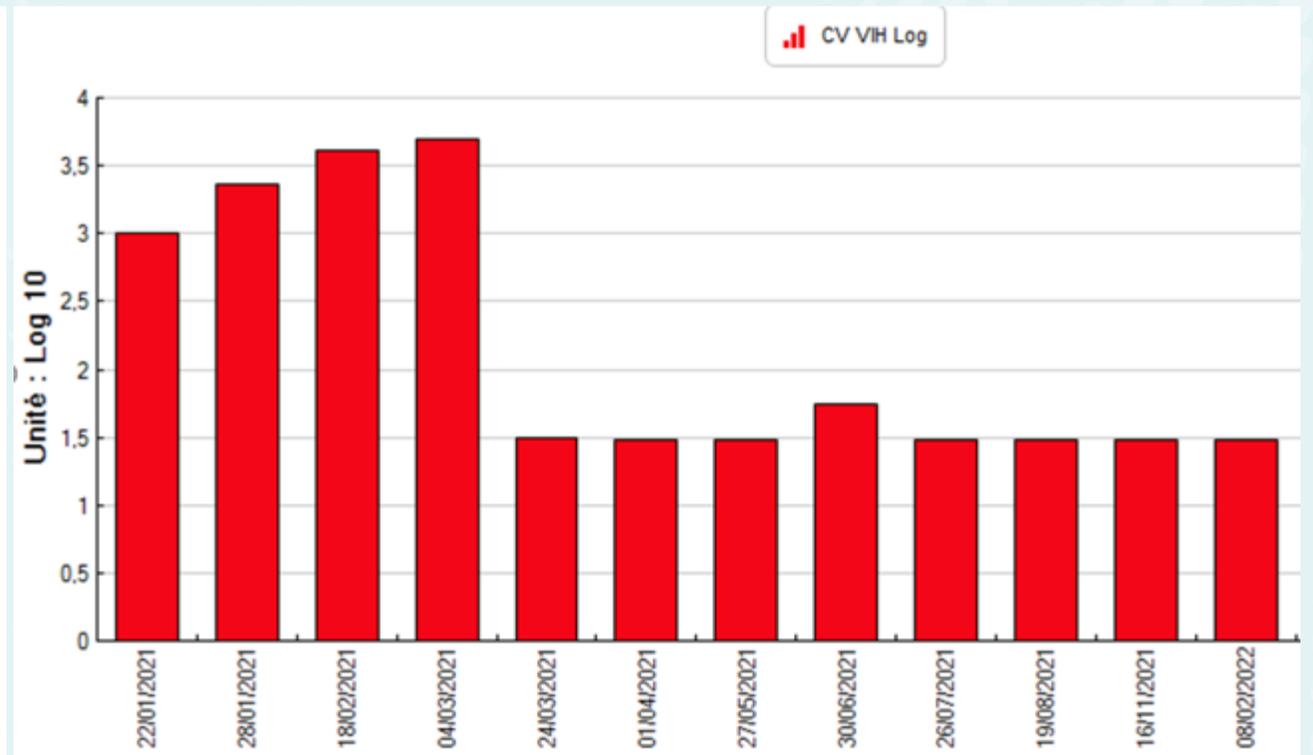
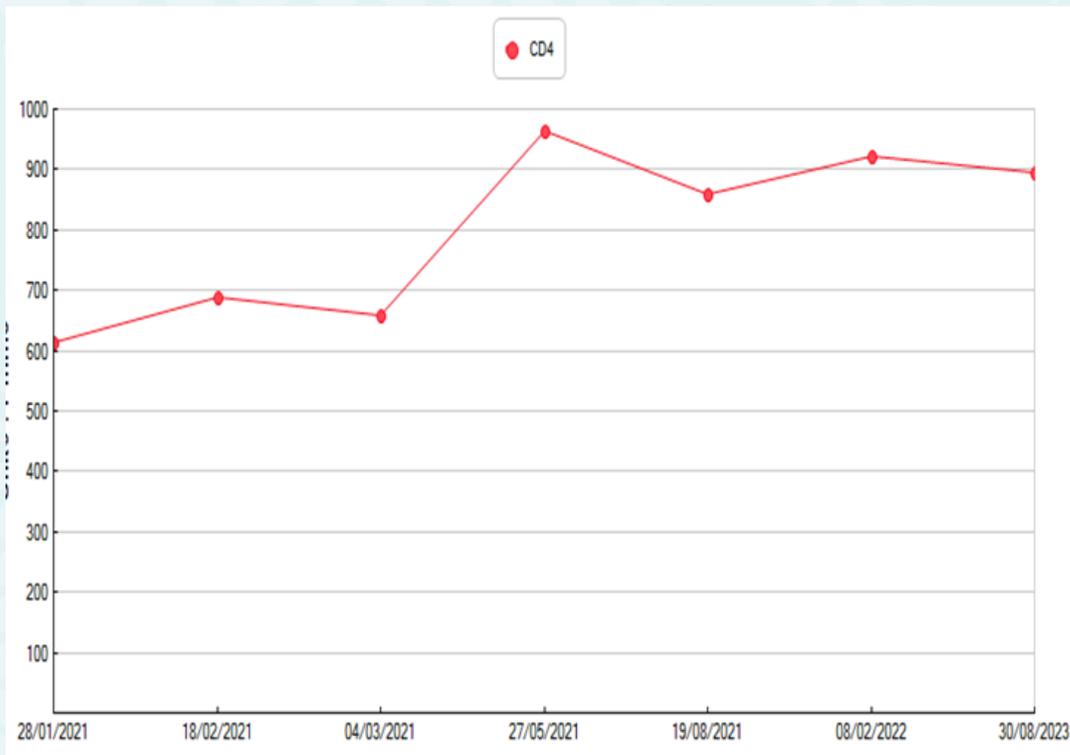
Caractéristiques initiales

	INI n = 299	IP/r n = 413	p
Cohorte PRIMO	191 (63,9 %)	213 (51,6 %)	< 0,01
HSH	85,4 %	83,1 %	NS
Délai entre diagnostic et traitement (jours)	10 [6 ; 16]	10 [6 ; 17]	NS
CV log ₁₀ c/ml	5,68 [4,92 ; 6,58]	5,88 [5,1 ; 6,67]	NS
CD4 (/mm ³)	456 [326 ; 609]	458 [318 ; 618]	NS



- Cette étude montre une réponse virologique plus rapide dans les 6 premiers mois pour les patients recevant un INI ainsi qu'un gain supérieur de CD4 (estimé à + 40/mm³) dans les 4 premières semaines. Des résultats similaires sont obtenus en se limitant aux patients ayant reçu DTG ou DRV/r

BIC/FTC/TAF est débuté le 04 mars 2021



Février 2022

- Janvier 2021 62 kg → BMI 24,2
 - Avril 2021 62 kg
 - Juillet 2021 63 kg
 - Novembre 2021 65 kg
 - Février 2022 67 kg (+ 4 kg en un an) → BMI 26,6
- Prise de poids au niveau de la taille et poitrine (+ 1 taille de bonnet)
 - Alimentation équilibrée, « fait des efforts »
 - Sport 5h/sem

→ Nathalie demande à changer de traitement

Q2: Quel traitement proposez vous ?

1. TDF/FTC + DRV/r
2. TAF/FTC/BIC 4/7
3. DTG/3TC
4. TDF/3TC/DOR
5. TAF/FTC/RPV

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)		1	Green	S - Susceptible
Abacavir (ABC)		1	Green	S - Susceptible
Islatravir (ISL)		1	Green	S - Susceptible
Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF)		1	Green	S - Susceptible
Zidovudine (ZDV)		1	Green	S - Susceptible

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Doravirine (DOR)	103N	1	Green	S - Susceptible
Efavirenz (EFV)	103N	3	Red	R - Resistance
Etravirine (ETR)		1	Green	S - Susceptible
Nevirapine (NVP) *	103N	3	Red	R - Resistance
Rilpivirine (RPV)	103N	1	Green	S - Susceptible

Protease Inhibitors (PI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)	60E, 71T	2	Yellow	I - Possible resistance
Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID)		1	Green	S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD)		1	Green	S - Susceptible
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	63P, 71T	1	Green	S - Susceptible

Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Bictegravir (BIC)	74I	1	Green	S - Susceptible
Cabotegravir (CAB)	74I	1	Green	S - Susceptible
Dolutegravir BID (DTG_BID)	74I	1	Green	S - Susceptible
Dolutegravir QD (DTG_QD)	74I	1	Green	S - Susceptible
Elvitegravir (EVG)	74I	1	Green	S - Susceptible
Raltegravir (RAL)	74I	1	Green	S - Susceptible

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 29, 2019

VOL. 381 NO. 9

Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV

W.D.F. Venter, M. Moorhouse, S. Sokhela, L. Fairlie, N. Mashabane, M. Masenya, C. Serenata, G. Akpomiemie, A. Qavi, N. Chandiwana, S. Norris, M. Chersich, P. Clayden, E. Abrams, N. Arulappan, A. Vos, K. McCann, B. Simmons, and A. Hill

L'étude ADVANCE a permis de mettre en évidence une prise de poids différente en fonction des stratégies ARV

Etude randomisée 3 bras

Table S1: Baseline characteristics

Characteristic	TAF/FTC+DTG (N = 351)	TDF/FTC+DTG (N = 351)	TDF/FTC/EFV (N = 351)
Female sex n (%)	214 (61)	208 (59)	201 (57)
Age, years-mean (sd)	33 ± 7.8	32 ± 8.1	32 ± 7.4
Race n (%)			
Black	349 (99)	351 (100)	351 (100)
Mixed race	2 (1)	0	0
Country of origin n (%)			
South Africa	213 (61)	223 (64)	219 (62)
Zimbabwe	116 (33)	108 (31)	115 (33)
Other	22 (6)	20 (6)	17 (5)
Body weight, kg mean (sd)			
Male patients	67.9 ± 10.9	67.1 ± 11.2	67.3 ± 11.9
Female patients	68.8 ± 14.8	69.5 ± 16.2	70.2 ± 16.5
Body mass index, kg/m ² mean (sd)			
Male patients	21.7 ± 3.7	21.6 ± 3.3	21.8 ± 3.6
Female patients	25.6 ± 5.0	26.1 ± 6.1	26.1 ± 6.2
Categories of body mass index n/N (%)			
<18.5: underweight	42/350 (12)	35/351 (10)	37/351 (11)
18.5 to <25: normal	117/350 (51)	190/351 (54)	193/351 (55)
25 to <30: overweight	96/350 (27)	78/351 (22)	77/351 (22)
≥30: obese	35/350 (10)	48/351 (14)	44/351 (13)
CD4 count, cells/ul mean (sd)	349 ± 225.3	323 ± 234.3	337 ± 221.6
HIV-1 RNA level, copies/mL n (%)			
≤100,000	274 (78)	280 (80)	271 (77)
100,001-500,000	66 (19)	62 (18)	72 (21)
>500,000	11 (3)	9 (3)	8 (2)
Comorbidities n (%)			
Hypertension	32 (9)	32 (9)	37 (11)
Diabetes	2 (1)	10 (3)	4 (1)
Metabolic syndrome	16 (5)	21 (6)	14 (4)

sd, standard deviation

Gain de poids à S 48

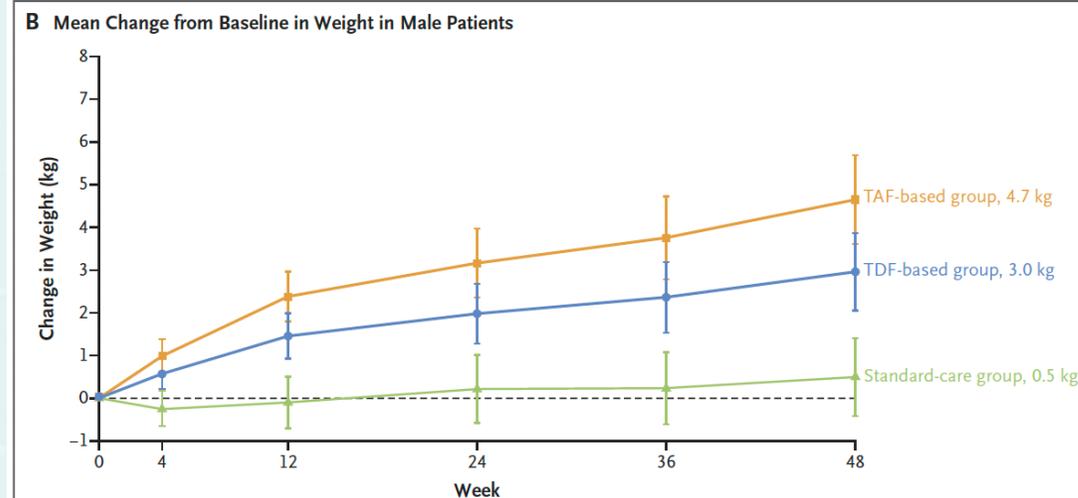
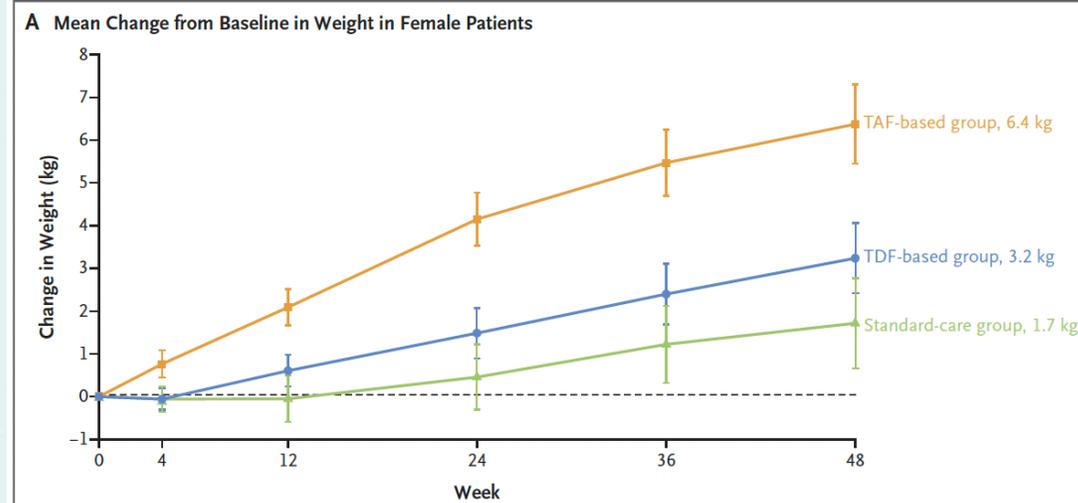


Figure 3. Change in Body Weight over Time.

Shown is the mean change from baseline in weight in female patients (excluding those who were pregnant) (Panel A) and in male patients (Panel B).

Advance : weight change S96

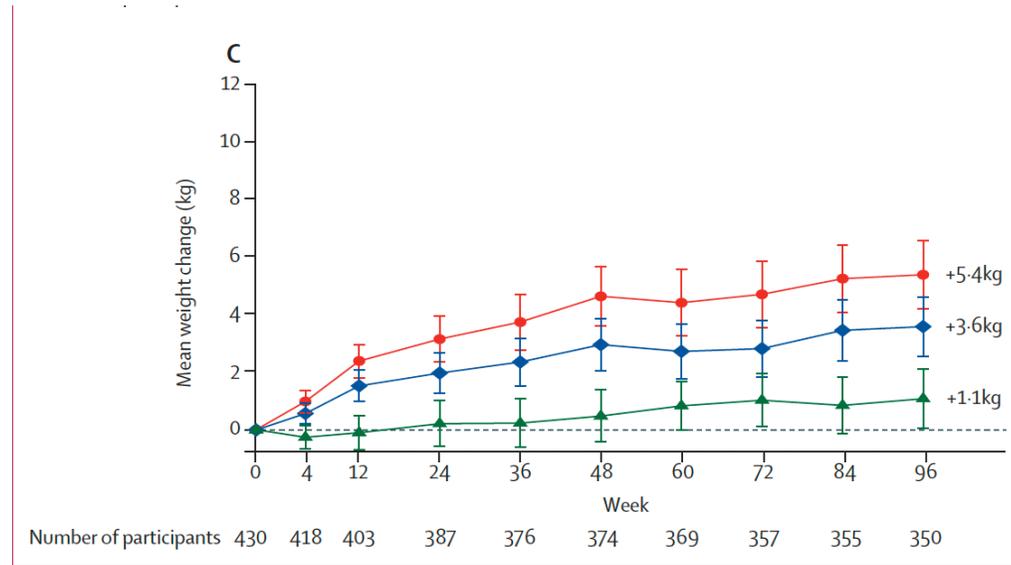
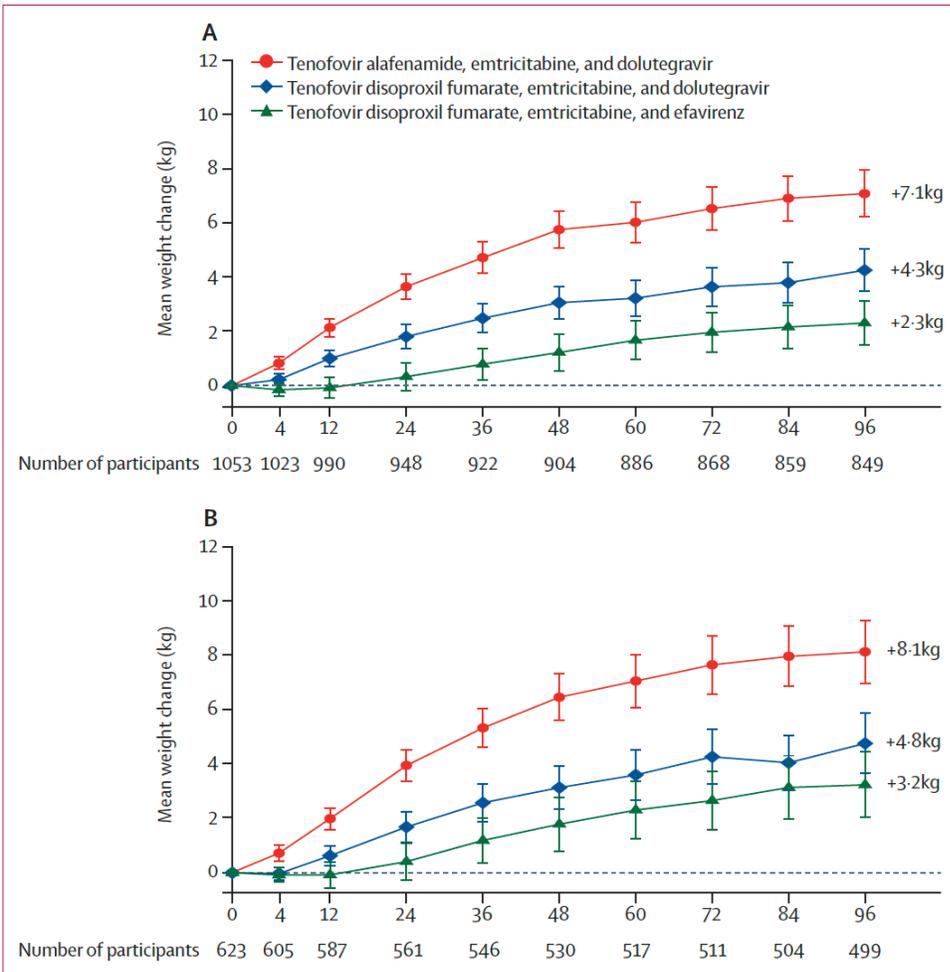


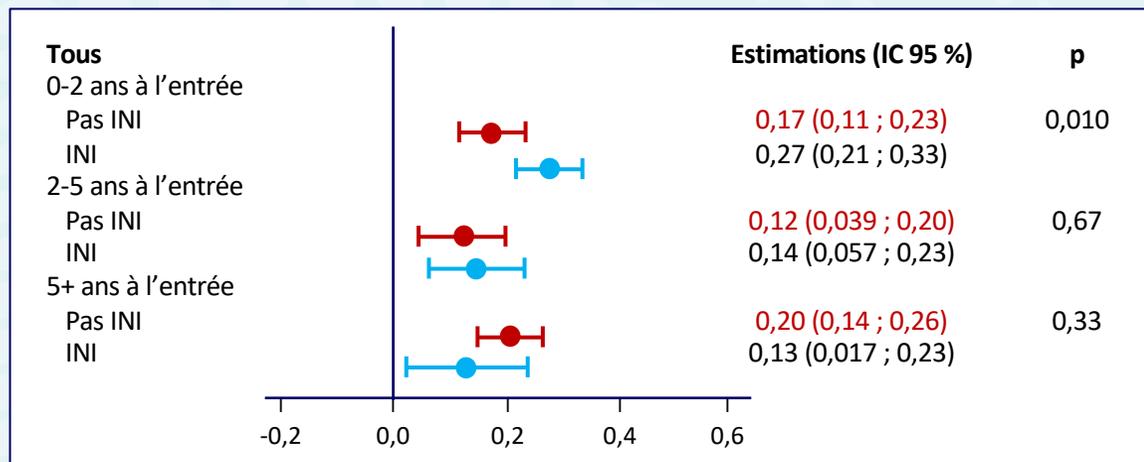
Figure 3: Change in bodyweight over time
 Mean change in bodyweight over time in all randomly assigned individuals (A), all randomly assigned women (B), and all randomly assigned men (C). Error bars show SD.

Venter Lancet HIV 2020

Évolution de l'IMC à long terme selon la prise d'INI ou pas

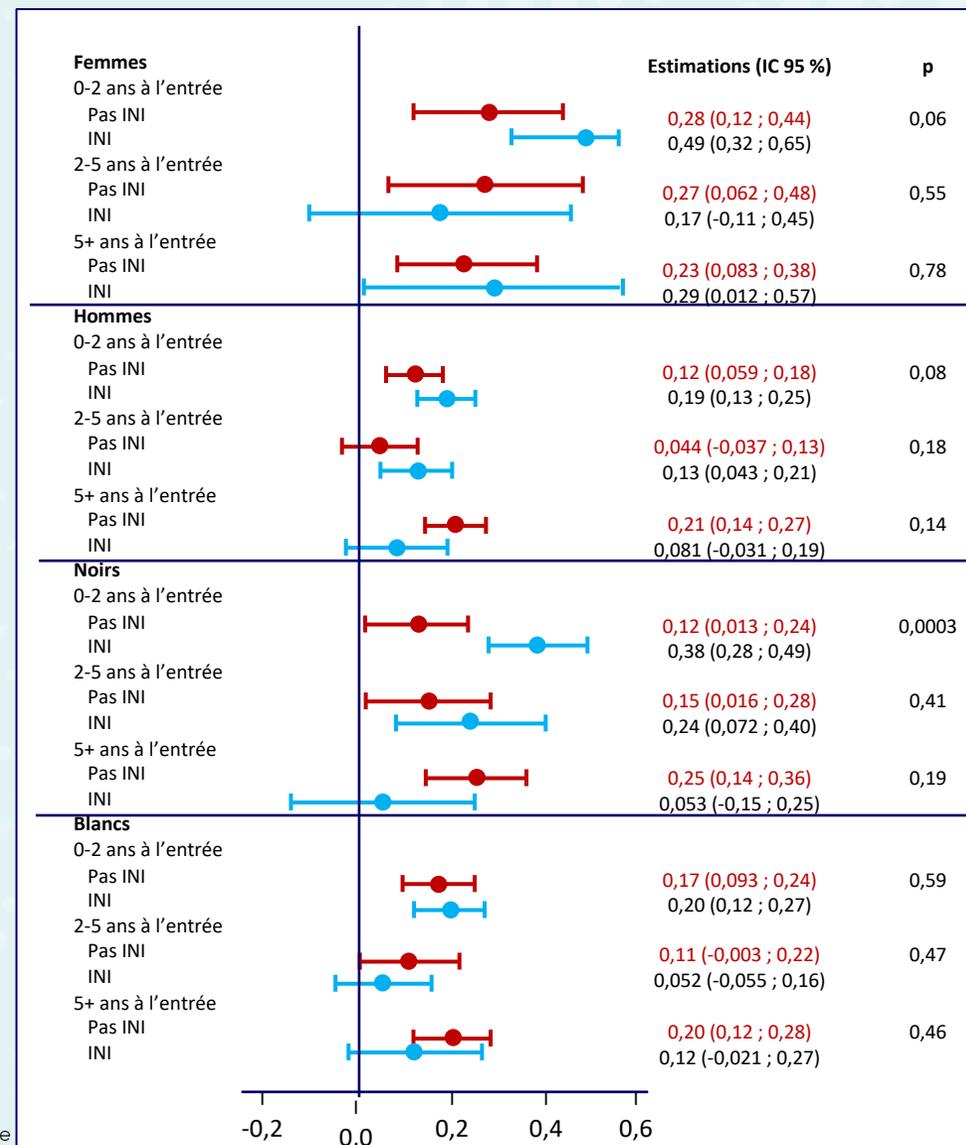
5 475 participants à l'essai de prévention REPRIEVE dont 2 493 sous INI

Evolution par année de l'IMC selon la durée d'ARV à l'inclusion et la prise d'INI ou non

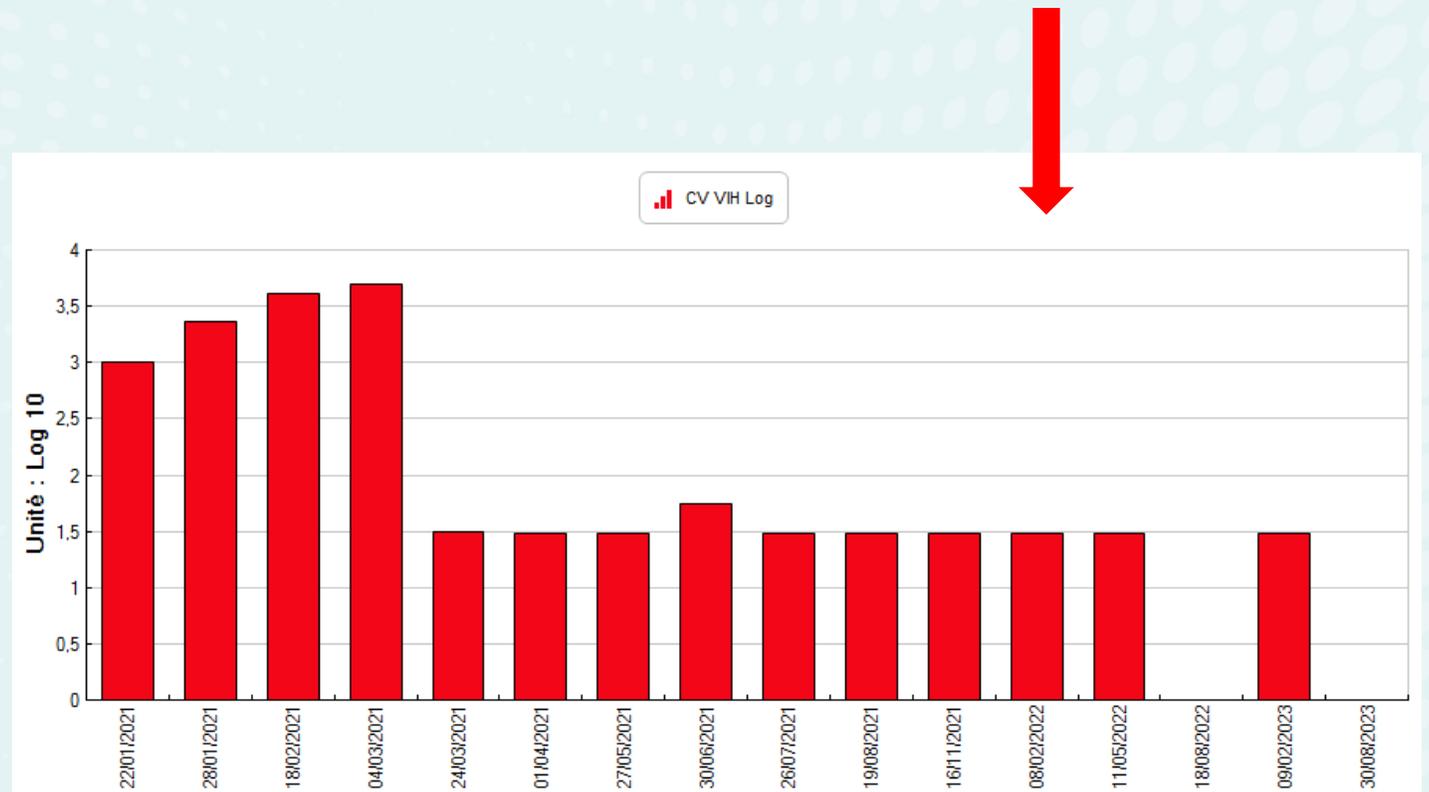
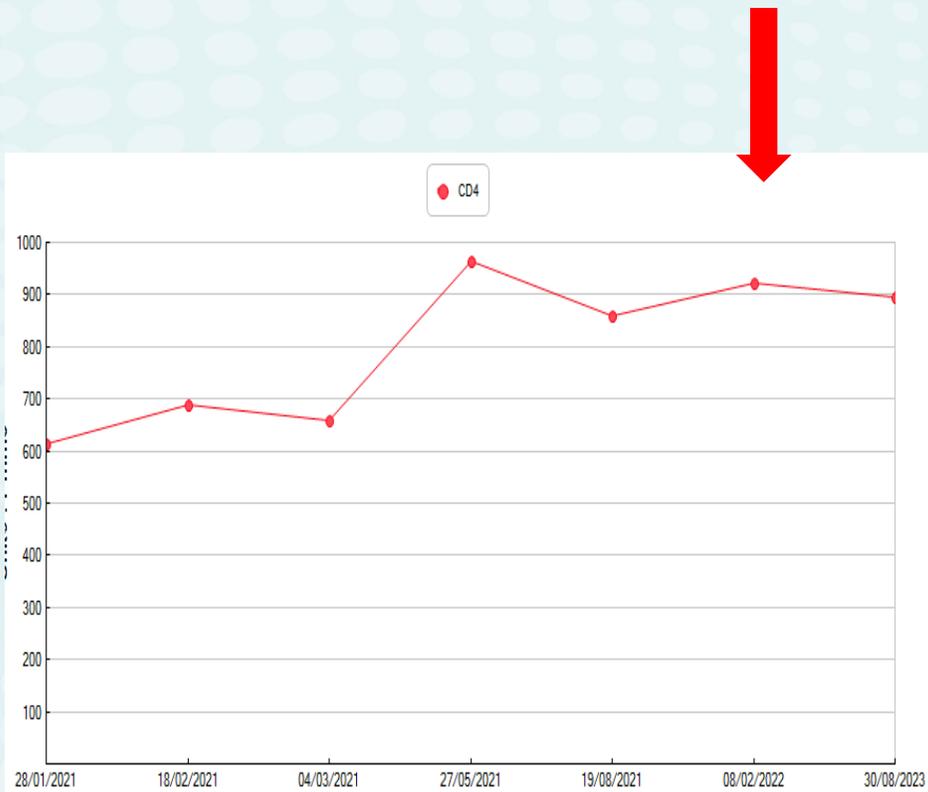


→ Conclusions : 2 années de suivi

- Participants sous ARV depuis moins de 2 ans à l'inclusion, l'augmentation annuelle de l'IMC est plus élevée sous INI (0,29 vs 0,17), en particulier chez les femmes (0,51 vs 0,23) et les afro-américains (0,39 vs 0,19)
- Pour les participants sous ARV depuis plus de 2 ans, augmentation modeste de l'IMC et non différente selon prise d'INI ou non



BIC/FTC/TAF est remplacé par TDF/FTC/DOR le 08 février 2022



Aout 2023

- Janvier 2021 62 kg BMI 24,2
- Février 2022 67 kg (+ 4 kg en un an) BMI 26,1

SWITCH TDF/FTC/DOR

- Aout 2022 (M6) 68 kg BMI 26,5
- Aout 2023 (M18) 68 kg BMI 26,5

Bilan lipidique à jeun

Cholesterol total 1,8 g/l

HDLc 0,50 g/l

LDLc 1,20 g/l

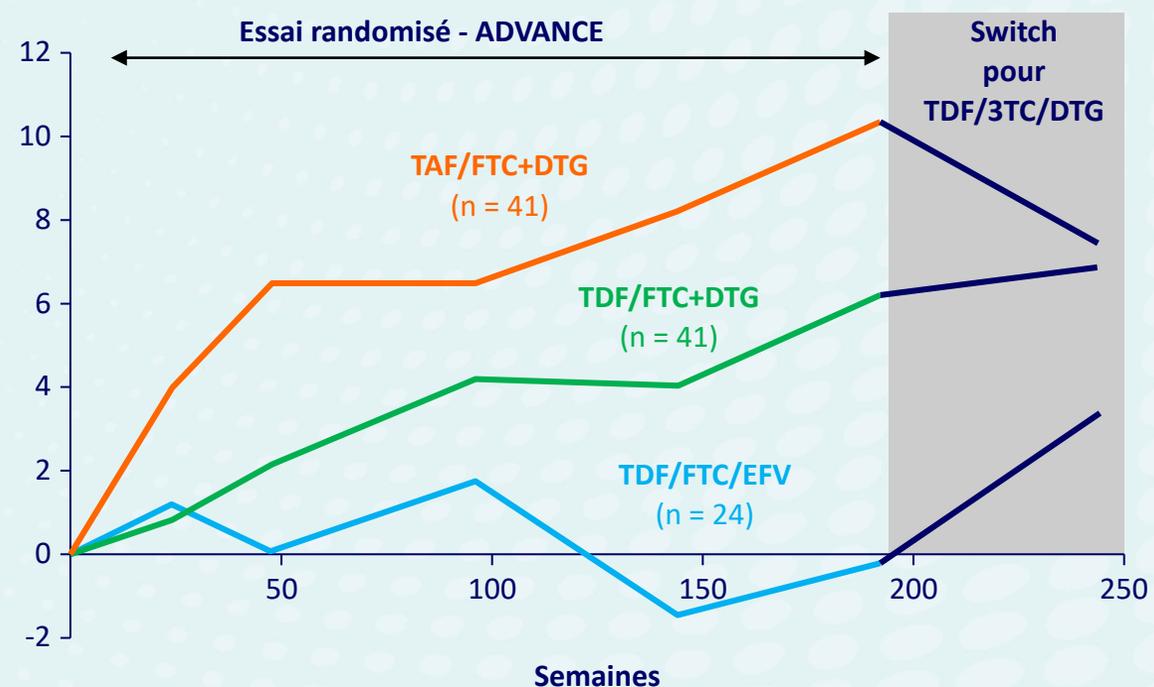
TG 1,1 g/l

Glycémie à jeun 5,4 mmol

Switch de TAF/FTC + DTG pour TDF/3TC/DTG

- Essai ADVANCE (TAF/FTC + DTG vs TDF/FTC + DTG vs TDF/FTC/EFV)
- A S192, les participants ont été switchés pour TDF/3TC/DTG
- Evolution à S52 après le switch
 - TAF/FTC + DTG pour TDF/3TC/DTG: diminution du poids (significative chez les femmes) et diminution significative de cholestérol total, HDL-cholestérol, triglycérides, glycémie à jeun, HbA1c
 - TDF/FTC/EFV pour TDF/3TC/DTG : augmentation du poids (significative chez les femmes) et diminution significative de cholestérol total, HDL-cholestérol, triglycérides, glycémie à jeun, HbA1c

Modification médiane du poids (kg) - Femmes



Au-delà de la prise de poids, les conséquences métaboliques

ADVANCE: Risk of CVD and Diabetes, Patients Aged ≥ 30 Yr

- Weight change 144 wk after ART initiation:
 - DTG + FTC/TAF (10.0 kg); DTG + FTC/TDF (6.0 kg); EFV/FTC/TDF (3.7 kg)

Estimated 10-Yr Risk of CVD, % (QRISK)	DTG + FTC/TAF	DTG + FTC/TDF	EFV/FTC/TDF
BL	0.60	0.50	0.50
Median Δ from BL to Wk 144	+0.36*	+0.25	+0.20

*Significantly higher vs EFV/FTC/TDF ($P = .016$).

Estimated 10-Yr Risk of Diabetes, % (Qdiabetes)	DTG + FTC/TAF	DTG + FTC/TDF	EFV/FTC/TDF
BL	0.30	0.30	0.30
Median Δ from BL to Wk 144	+1.50 [†]	+0.80	+1.25 [‡]

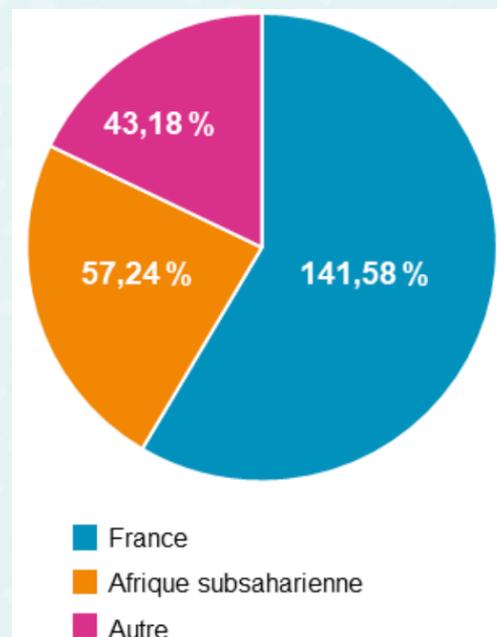
[†]Significantly higher vs DTG + FTC/TDF at Wk 48 ($P = .008$), Wk 96 ($P = .004$), and Wk 144 ($P = .024$).

[‡]Significantly higher vs DTG + FTC/TDF at Wk 48 ($P = .047$), Wk 96 ($P = .005$), and Wk 144 ($P = .048$).

Le switch vers la doravirine peut-il permettre de stabiliser le poids ?

- Etude à l'hop. Saint Antoine, Paris
- 248 PvVIH sous INI ont été «switchés» sous DOR

Variables	248 patients – Médiane (Q1-Q3) / Nombre (%)
Hommes	167 (67,07)
Âge séropositivité	31 (25-38)
Âge doravirine	51 (44-59)
Durée traitement avant switch (ans)	14,7 (8,8-23,6)
Nombre de lignes avant switch	6 (4-9)
CD4 avant switch	664 (503-856)
CV indétectable avant switch	209 (83,94)



- À M-3 avant switch prise de poids médiane : +3 kg (Q1Q3 [0 ; 6], n = 75 patients),
- **variation de poids médian post switch:**
 À M6, M12 et M18 : 0 kg
 À M24 : -1 kg
 sous-population de femmes originaires d'Afrique subsaharienne (n = 16) : -1 kg à M18.

En conclusion:

- prise de poids sous INI et/ou TAF semble régulière bien que modérée,
- **stabilisation, voire diminution modérée du poids après switch vers la doravirine.**

Un suivi plus prolongé est en cours afin de confirmer ces données.

3 ans d'indétectabilité

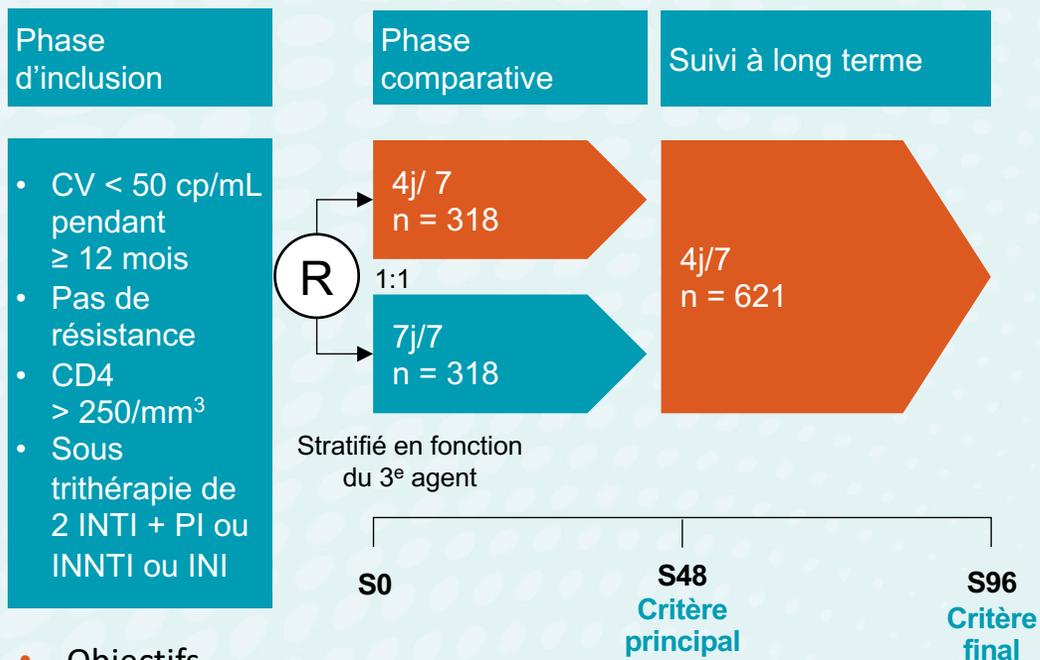
Nathalie va bien, elle aimerait un traitement plus «léger», elle précise qu'elle n'aime pas les piqûres...

Q3: Que faites-vous?

1. Vous ne changez rien (1 cp/jr)
2. TDF/3TC/DOR 4/7
3. DTG/3TC
4. DTG/3TC 4/7

essai QUATUOR, ANRS-170

Efficacité virologique maintenue à S96 par un traitement intermittent 4 jours sur 7

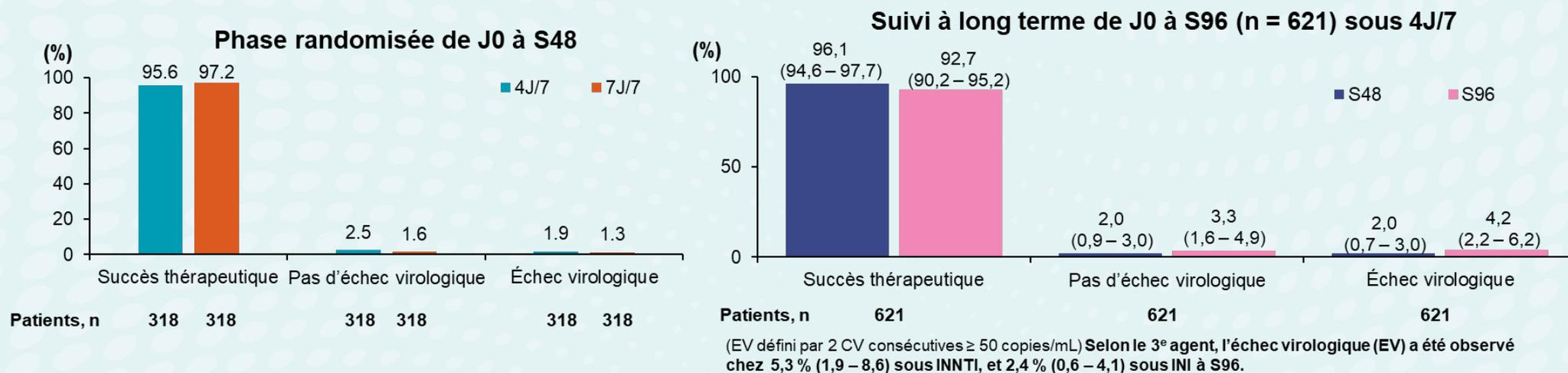


- Objectifs :
 - S48 : non-infériorité de la stratégie 4j/7: succès thérapeutique à S48 (Kaplan-Meier), borne inférieure de l'IC₉₅ de la différence = -5 % en ITT et en per protocole
 - S96 : efficacité et tolérance de la stratégie 4j/7
- **Résultats à S48** démontrent la **non infériorité de la stratégie 4j/7 vs 7j/7** (respectivement 95,6% vs 97,2% ont un ARN-VIH1 < 50 cp/ml)

Caractéristiques à l'inclusion	Total 4/7 jours (n = 621)
Âge, années, médiane (IQR)	49 (41 – 55)
Sexe masculin, n (%)	525 (84,5)
CD4 à l'inclusion(/mm ³), médiane (IQR)	692 (532 – 884)
Durée sous ARV, années, médiane (IQR)	6,9 (4,0 – 12,4)
Durée du contrôle virologique (< 50 copies/mL), en années, médiane (IQR)	5,8 (3,4 – 9,7)
Profil INTI à l'inclusion, n (%)	
- TDF-TAF/FTC	452 (72,8)
- ABC/3TC	169 (27,2)
3 ^e agent à l'inclusion, n (%)	
- INI (DTG/EVG/RAL)	300 (48,3)
- INNTI (RPV/EFV/ETR)	286 (46,1)
- IP (DRV/ATV/LPV)	35 (5,6)

essai QUATUOR, ANRS-170

Efficacité virologique maintenue à S96 par un traitement intermittent 4 jours sur 7



Caractéristiques des échecs virologiques en termes de profil de résistance

Période de suivi	Échec virologique	Profil des patients avec une sélection de nouvelles mutations
J0-S48	6/318	3/6 : • M184I, E138K, Y188L • M184V, E138K, V179I, H221Y • M184I, N155H
S48-S96	13/621	4/13 : • M184I • E138K, M184V • M184I/M • K65K/R, E138K/E, V179I, K219E, F227F/C

→ L'efficacité virologique de la stratégie de 4/7 jours a été maintenue jusqu'à S96 avec un faible taux d'échec virologique notamment sous INI et représente une réelle alternative thérapeutique dans les stratégies de maintenance

Etude des réservoirs viraux dans l'essai Quatuor

Sous-étude virologique chez 120 patients (représentatifs des patients inclus dans quatuor)

- ADN-VIH médian J0: 1,8 log cop/10⁶PBMC dans le bras 4/7 et 2 log cop/10⁶PBMC dans le bras 7/7
- Virémie résiduelle détectable à J0: 17,3% dans le bras 4/7 et 21,9% dans le bras 7/7
- ARN-VIH /sperme (n= 78 pts) détectable à J0 et S48 chez 2,2 % et 4,5 % dans le bras 4/7 vs 6,1 % et 9,1% dans le bras 7/7

Figure 1 : évolution de l'ADN viral total entre J0 et 48, dans les 2 bras

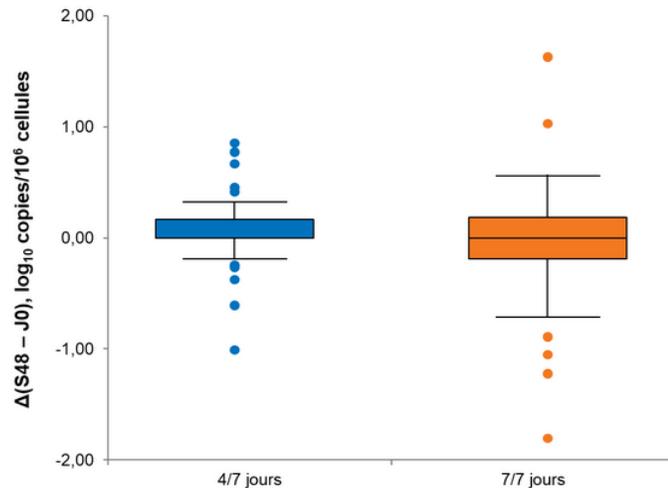


Figure 2 : évolution de la virémie résiduelle dans le temps entre les 2 bras

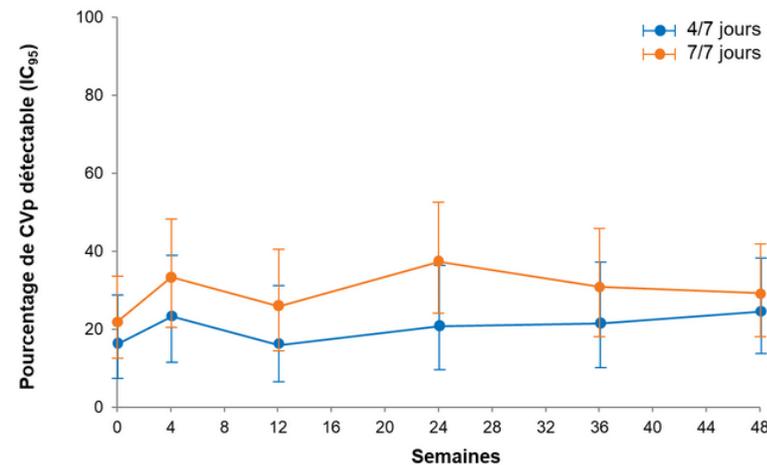
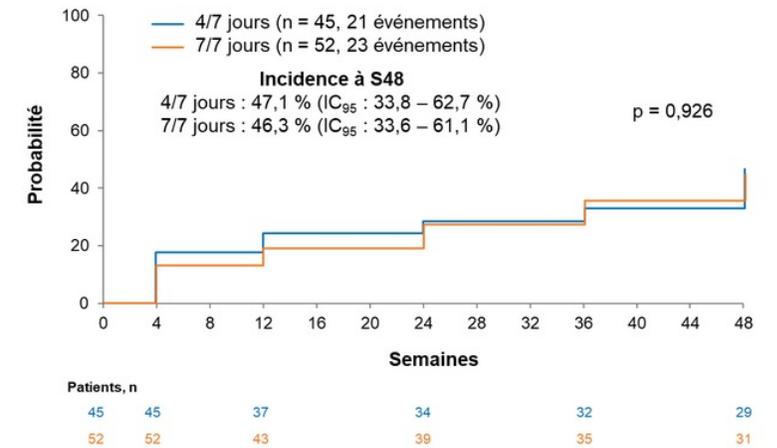


Figure 3 : probabilité au cours du temps d'avoir une virémie résiduelle (PCR+) chez un patient avec une charge virale ultrasensible non détectable (PCR-) à J0, entre les 2 bras



Trithérapies intermittentes : efficacité confirmée par une méta-analyse sur données individuelle

D'après Parienti JJ et al., abstr. eP.A.017, actualisé

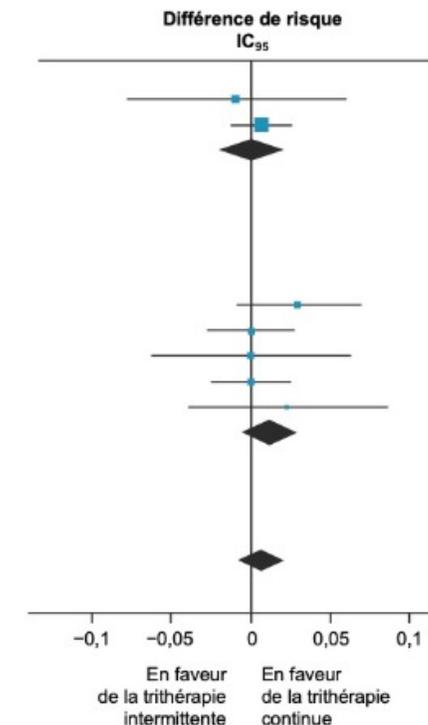
Méta-analyse : CV < 50 cp/mL à S48, trithérapies intermittentes (5D ou 4D) versus continues

16/740 échecs

Facteurs associés à l'échec:

- niveau d'ADN proviral
- 3ème agent

Étude	Trithérapie intermittente		Trithérapie continue		Poids	Différence de risque IC ₉₅
	Échecs	Total	Échecs	Total		
Essais randomisés						
BREATHER, 2016	6	99	7	100	13,4 %	-0,0094 (-0,0780-0,0592)
ANRS QUATUOR, 2022	6	318	4	318	42,9 %	0,0063 (-0,0130-0,0256)
Sous-total (IC₉₅)		417	11	418	56,4 %	0,0026 (-0,0195-0,0246)
Nombre total d'échecs	12		11			
Cohortes observationnelles						
ANRS 4D	3	100	0	100	13,5 %	0,0300 (-0,0082-0,0682)
Calin, 2020	0	71	0	71	9,6 %	0,0000 (-0,0271-0,0271)
Luisse, 2022	0	30	0	30	4,1 %	0,0000 (-0,0627-0,0627)
Sellem, 2023	0	79	0	79	10,7 %	0,0000 (-0,0244-0,0244)
Palich, 2023	1	43	0	43	5,8 %	0,0233 (-0,0388-0,0854)
Sous-total (IC₉₅)		323	0	323	43,6 %	0,0124 (-0,0056-0,0304)
Nombre total d'échecs	4		0			
Sous-total (IC₉₅)		740		741	100,0 %	0,0068 (-0,0078-0,0215)
Nombre total d'échecs	16		11			



→ Pour les cohortes observationnelles, l'analyse a été réalisée en "worst case analysis", c'est-à-dire qu'il a été considéré que s'il y avait eu un groupe contrôle, aucun échec virologique ne serait survenu dans le bras "trithérapie continue"

Essai DUETTO ANRS

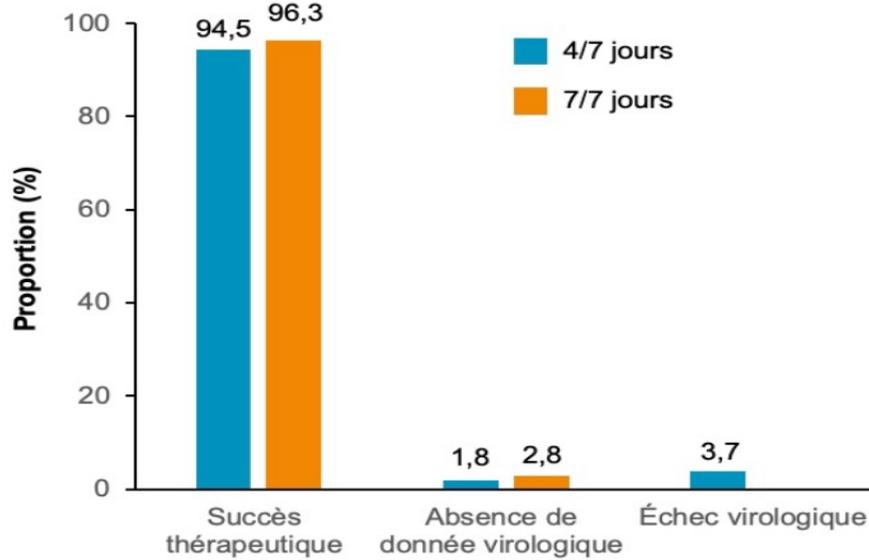
Bithérapies intermittentes

- essai randomisé, ouvert, multicentrique de non-infériorité comparant l'efficacité virologique de 3 bithérapies (DTG/RPV, DTG/3TC, DRV/r+3TC) administrées en 4D versus 7D.
- 433 participants ont été inclus :
 - en médiane 53 ans, 81 % hommes, sous ART depuis en médiane 12 ans,
 - virologiquement contrôlés depuis 10 ans
 - CD4 à 690/mm³ à l'inclusion.
- DTG/3TC dans 66 % des cas
- DTG/RPV dans 34 % des cas
- DRV/r/3TC dans moins de 1 % des cas
- Pas de mutations de résistance connues impactant le traitement reçu.

DUETTO

Efficacité virologique des bithérapies administrées 4/7 jours versus 7/7 jours

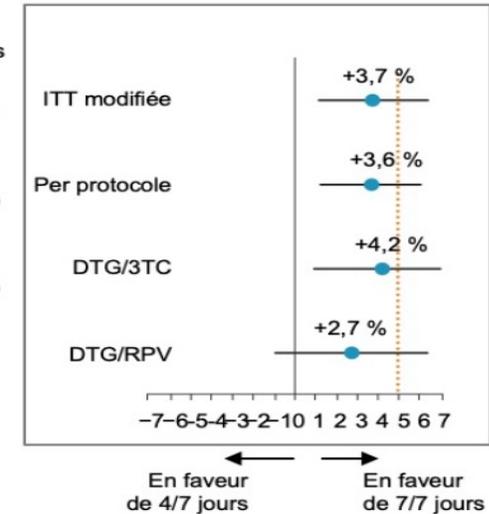
Critère de jugement principal à S48 (méthode FDA snapshot)



Nombre (succès)	207	206	215	208	211	214
Nombre (échec)	12	8	4	6	8	0
Nombre à risque	219	214	219	214	219	214

Échec virologique à S48 (méthode FDA snapshot)

	4/7 jours	7/7 jours
ITT modifiée	3,7 % (8/219)	0,0 % (0/214)
Per protocole	3,7 % (8/215)	0,0 % (0/208)
DTG/3TC	4,2 % (6/143)	0,0 % (0/141)
DTG/RPV	2,7 % (2/74)	0,0 % (0/72)



DUETTO

8 échecs virologiques:

- 6 sous DTG/3TC
- 2 sous DTG/RPV
- 4 avec mutations de résistance (DTG et/ou 3TC)
- 3 inclus à tort (mutations de résistance archivées)
- 2 inobservants (dosages faibles)

blips plus fréquents dans le bras 4D que dans le bras 7D (12,6 vs 4,2 blip/100 personnes-année, $p = 0,0037$).

Descriptions des échecs virologiques

Participant	Traitement ARV à l'inclusion	Visite et CV à l'échec	Concentrations ARV adéquates	Mutations de résistance avant l'inclusion (sur génotype cumulé ARN ou ADN)	Mutations de résistance à l'échec	Passage à 7 j/7	Modification du traitement	CV < 50 cp/mL à S48
1*	DTG + 3TC (4/7 jours)	S4 VL1 = 482 VL2 : pas de nouveau test	oui	Résistance au 3TC M184V (génotypes ARN historiques en 2002 et 2011) et M184I (à l'inclusion sur génotype ADN)	Résistance au 3TC M184V	oui (7/7 jours)	DOR + DTG	oui
2*	DTG + 3TC (4/7 jours)	S8 VL1 = 51 VL2 = 107	oui	Résistance au 3TC M184V (à l'inclusion sur génotype ADN)	ARN non amplifié, pas de mutation sur le génotype ADN	oui (7/7 jours)	non	oui
3*	DTG + RPV (4/7 jours)	S24 VL1 = 68 VL2 = 111	oui	Résistance à la RPV Y181C (génotypes ARN historiques en 2002 et 2011)	Résistance à la RPV RT K103N, Y181C, H221Y ; intégrase non amplifiée (génotype ARN) Transcriptase inverse Y181C (génotype ADN)	oui (7/7 jours)	DTG + 3TC	oui
4**	DTG + 3TC (4/7 jours)	S16 VL1 = 877 VL2 = 739	non	M230I (à l'inclusion sur génotype ADN)	M184I, M230I (génotype ADN)	oui (7/7 jours)	non	oui
5**	DTG + 3TC (4/7 jours)	S36 VL1 = 101 VL2 = 211	non	M230I (à l'inclusion sur génotype ADN)	Résistance au DTG R263K	oui (7/7 jours)	non	oui
6	DTG + 3TC (4/7 jours)	S16 VL1 = 1 247 VL2 = 439	oui	non	Résistance au 3TC M184V (ARN et ADN)	oui	CAB + RPV (injectable)	oui
7	DTG + RPV (4/7 jours)	S16 VL1 = 62 VL2 = 80	oui	non	ARN non amplifié	oui (7/7 jours)	non	oui
8	DTG + 3TC (4/7 jours)	S36 VL1 = 71 VL2 = 76	oui	non	ARN non amplifié, pas de mutation sur le génotype ADN	oui (7/7 jours)	non	oui

*inclus à tort
** pas d'adhésion
Mutations APOBEC

→ La bithérapie 4/7 n'est pas recommandée

.... merci de votre attention....