

Traitements antirétroviraux

Stratégies d'utilisation et toxicité des antirétroviraux chez les patients naïfs de traitement et chez les patients prétraités, comorbidités

Pr Sophie Abgrall

Maladies infectieuses - Hôpital Bécclère - Clamart

Mercredi 02 avril 2025

sophie.abgrall@aphp.fr





Introduction : qui traiter ?

Toute PVVIH

Depuis septembre 2013, quels que soit le niveau de CD4, sans interruption

• Objectifs du traitement (trithérapie):

- Améliorer survie et qualité de vie du patient, en restaurant son **immunité**: $CD4 > 500/mm^3$
- **Diminuer le risque de contamination en réduisant la charge virale** du patient (Charge virale < 50 copies/ml) → le traitement ARV est aussi un outil de prévention.
- Il est recommandé d'instaurer un traitement ARV chez toute personne vivant avec le VIH, quel que soit le nombre de lymphocytes CD4, y compris s'il est $> 500/mm^3$ (A1).
- L'initiation précoce du traitement ARV, quel que soit le nombre de lymphocytes CD4, est associée à d'autres bénéfices : cliniques (réduction des comorbidités associées à l'infection par le VIH), immunologiques (B11), réduction du risque de transmission du VIH (A1). Le patient doit être informé de ces bénéfices.
- Lorsque le niveau de CD4 est $> 500/mm^3$ et stable, le traitement peut être différé en cas de non-adhésion immédiate du patient au projet thérapeutique. Le médecin, en lien avec une équipe d'éducation thérapeutique et/ou un groupe de soutien, s'efforcera alors de préparer le patient à la mise en route ultérieure du traitement.

PRISE EN CHARGE
MÉDICALE DES PERSONNES
VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS

RAPPORT 2013

Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Sans interruption

Etude SMART (NEJM 2006)

- 5472 patients, CD4 > 350
- ARV continu vs intermittent (quand CD4 < 250)

Bénéfice individuel

| End Point | Drug Conservation Group (N=2720) | | Viral Suppression Group (N=2752) | | Hazard Ratio for Drug Conservation Group vs. Viral Suppression Group (95% CI) | P Value |
|--|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---|---------|
| | No. of Participants with Event | Event Rate (per 100 Person-Yr) | No. of Participants with Event | Event Rate (per 100 Person-Yr) | | |
| Primary end point | 120 | 3.3 | 47 | 1.3 | 2.6 (1.9–3.7) | <0.001 |
| Death from any cause | 55 | 1.5 | 30 | 0.8 | 1.8 (1.2–2.9) | 0.007 |
| Opportunistic disease | | | | | | |
| Serious | 13 | 0.4 | 2 | 0.1 | 6.6 (1.5–29.1) | 0.01 |
| Nonserious | 63 | 1.7 | 18 | 0.5 | 3.6 (2.1–6.1) | <0.001 |
| Major cardiovascular, renal, or hepatic disease | 65 | 1.8 | 39 | 1.1 | 1.7 (1.1–2.5) | 0.009 |
| Fatal or nonfatal cardio- vascular disease | 48 | 1.3 | 31 | 0.8 | 1.6 (1.0–2.5) | 0.05 |
| Fatal or nonfatal renal disease | 9 | 0.2 | 2 | 0.1 | 4.5 (1.0–20.9) | 0.05 |
| Fatal or nonfatal liver disease | 10 | 0.3 | 7 | 0.2 | 1.4 (0.6–3.8) | 0.46 |

Sans attendre

Etude START (NEJM 2015)

- 4685 patients, CD4 > 500
- ARV Immédiat vs différé (quand CD4 < 350)

| End Point | Immediate-Initiation Group (N=2326) | | Deferred-Initiation Group (N=2359) | | Hazard Ratio (95% CI) [†] | P Value |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|------------------------------------|-------------------|------------------------------------|---------|
| | no. | no./100 person-yr | no. | no./100 person-yr | | |
| Composite primary end point | 42 | 0.60 | 96 | 1.38 | 0.43 (0.30–0.62) | <0.001 |
| Components of the primary end point | | | | | | |
| Serious AIDS-related event | 14 | 0.20 | 50 | 0.72 | 0.28 (0.15–0.50) | <0.001 |
| Serious non-AIDS-related event | 29 | 0.42 | 47 | 0.67 | 0.61 (0.38–0.97) | 0.04 |
| Death from any cause | 12 | 0.17 | 21 | 0.30 | 0.58 (0.28–1.17) | 0.13 |
| Tuberculosis | 6 | 0.09 | 20 | 0.28 | 0.29 (0.12–0.73) | 0.008 |
| Kaposi's sarcoma | 1 | 0.01 | 11 | 0.16 | 0.09 (0.01–0.71) | 0.02 |
| Malignant lymphoma | 3 | 0.04 | 10 | 0.14 | 0.30 (0.08–1.10) | 0.07 |
| Cancer not related to AIDS | 9 | 0.13 | 18 | 0.26 | 0.50 (0.22–1.11) | 0.09 |
| Bacterial infectious disorder | 14 | 0.20 | 36 | 0.52 | 0.38 (0.20–0.70) | 0.002 |

OMS Genève : éviteraient 21 millions de DC et 28 millions de nouvelles infections d'ici à 2030

30 SEPTEMBRE 2015 ; GENÈVE - «Toute personne infectée par le VIH devrait commencer le traitement antirétroviral le plus tôt possible après le diagnostic», a

Sans attendre

Bénéfice Collectif

- **2008 : commission fédérale Suisse pour les problèmes liés au sida** : une PVVIH sous TARV efficace et avec CV supprimée ne transmet par le VIH par contact sexuel si elle est adhérente au traitement, suivie par un médecin et n'est pas infectée par d'autres IST »
- **Etude HPTN 052** : 1763 couples sérodiscordants (Cohen MS, NEJM 2011)
 - Traitement immédiat vs retardé (quand CD4 bas ou Sp)
 - 27 trans dans gr retardé, 1 dans gr immédiat avant CV contrôlée

| Variable | Linked Transmission |
|-----------------------------------|---------------------|
| Multivariate analysis | |
| Early therapy vs. delayed therapy | 0.04 (0.01–0.28) |

- Réduction de la transmission si **indétectable depuis au moins 6 mois** sous ARV

It's a fact...
"a person living with HIV who has an undetectable viral load will not pass HIV to their sexual partners."
The Saving Lives charity is proud to support the Prevention Access Campaign's 'U=U' consensus statement

SAVING LIVES
UK.COM

Dans quel délai ?

- **Rapidement**
 - Dans les **14 jours** = délai d'obtention du génotype
 - **Voir le jour de la consultation d'annonce**
 - Améliore observance
- **Immédiat si**
 - Primo-infection VIH
 - Grossesse > 24 SA
 - Désir de la personne
 - Risque de transmission à entourage (risque sexuel)
- **Différé si**
 - Infection opportuniste : dans les deux semaines sauf tuberculose neuroméningée et cryptococcose neuroméningée
 - Demande de la personne

Délai rapide pour un meilleur suivi

Initiation le jour de la 1^{ère} consultation versus standard :
463 PVVIH, CD4 médians 200, Afrique du Sud

- logement propre 67%, emploi déclaré 34%, non déclaré 25%
- en couple 71%

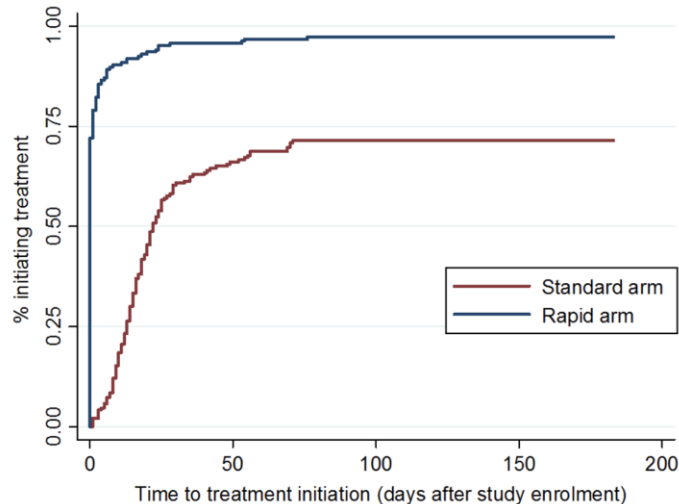


Table 2. ART initiation, 10-mo retention in care, and 10-mo viral suppression.

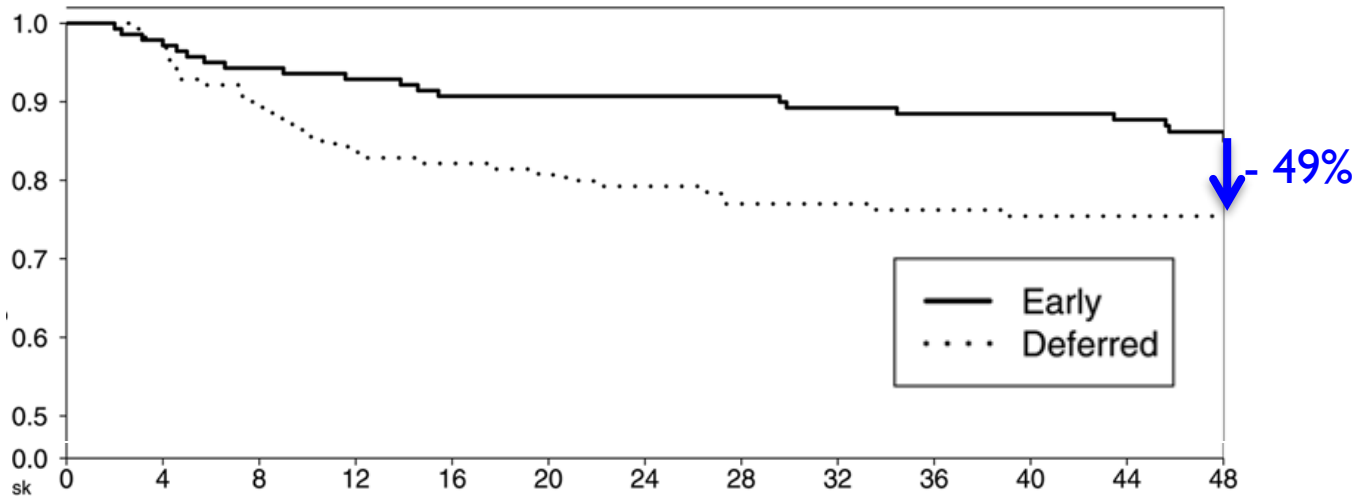
| Outcome | Crude relative risk (95% CI) |
|---|------------------------------|
| Initiated \leq 90 d and suppressed by 10 mo (primary outcome) | 1.26 (1.05–1.50) |
| Initiated \leq 90 d | 1.36 (1.24–1.49) |
| Initiated \leq 90 d and retained at 10 mo (secondary outcome) | 1.27 (1.12–1.44) |

Problématique des IRIS

- **Immune reconstitution inflammatory syndrome**
 - Complication de l'introduction des ARV
 - **Définition** = Restauration rapide des réponses immunes spécifiques de l'agent responsable de l'infection opportuniste : BK, CMV, cryptocoque
- => 1. Aggravation paradoxale d'une infection traitée déjà diagnostiquée et en cours de traitement
- => 2. Démasquage d'une infection sous-jacente infra-clinique (dans les 3 mois de l'initiation des ARV)
- **FDR** : TB extrapulmonaire/disséminée, CD4 bas, CV élevée, bonne réponse immunologique et virologique
 - **Fréquence** : 16% à 33%
 - **Mortalité** : globale faible 1-3,7%, 17% si atteinte SNC

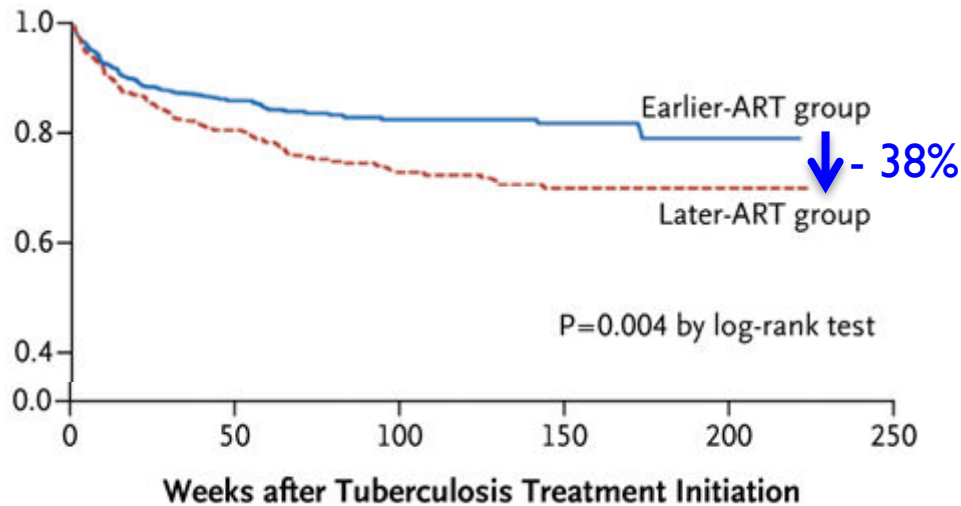
● Essai ACTG5164

- “Early” < 15 jours ttt IO vs “deferred” (à la fin ttt IO) ART
- 282 pts: CD4 < 200/mm³, médiane 30/mm³, PCP 63%, méningite à cryptocoque 12%, infection bactérienne 12%, tuberculoses exclues
- Moins de progression SIDA/décès : OR 0.51 (0.27-0.94)



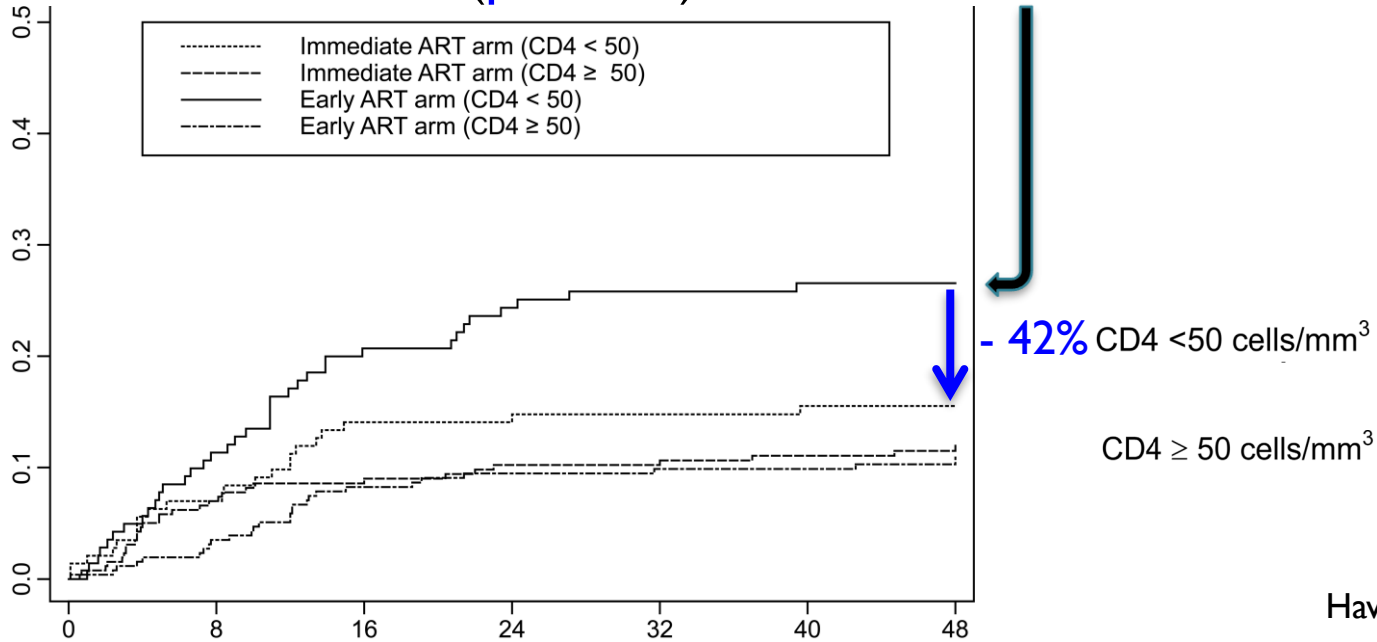
Time to AIDS progression or death :
HR = 0.53 Early versus Deferred ART [95%CI 0.30–0.92 p = 0.023]

- **Essai ANRS Camelia : tuberculose**
 - “Earlier” 2 sem vs “later” 8 sem après J0 ttt TB
 - Cambodge, 661 pts, CD4 < 200/mm³, médiane 25/mm³
 - **Décès** (suivi médian 25 mois) :
 - 18% vs 27%, HR 0,62 (0,44-0,86), p = 0,006
 - TB disséminée vs pulmonaire: aHR 2,6 (1,8-3,7)
 - **IRIS : earlier > later : HR 2,5 (1,8-3,6, p < 0,001)**



● Essai STRIDE : tuberculose

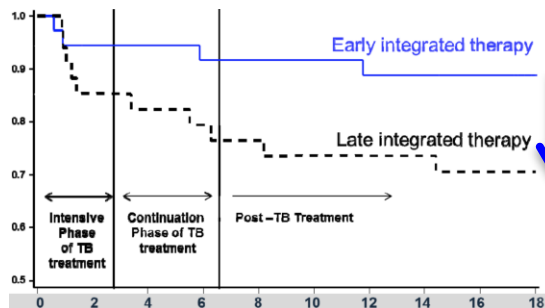
- “Immediate” < 2 sem J0 ttt TB vs “early” (8-12 sem) ART
- 809 pts, CD4 < 250/mm³, médiane 77/mm³
- Progression SIDA/décès à S48 : 12,9% vs 16,1% (p=0,45)
- CD4<50 : S48 : 15,5% vs 26,6% (p=0,02, diff 1,5%-20,5%)
- IRIS : 11% vs 5% (p=0,002)



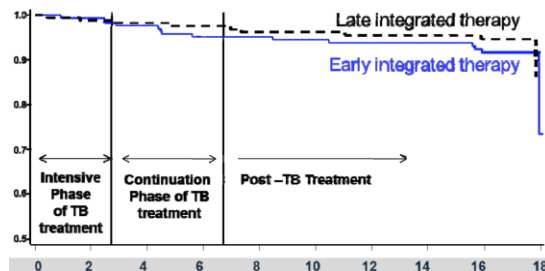
- **Essai SAPIT : tuberculose**

- “Early” < 4 semaines J0 ttt TB vs “late” (2-3 mois) ART
- Afrique du Sud, 429 pts, CD4 < 500/mm³, médiane 150/mm³
- Progression SIDA/décès : 6,9 vs 7,8 /100PA (p=0,73)
- CD4 < 50 : 8,5 vs 26,3/100PA (p=0,06)
- IRIS : x 2,6, p<0,001 : x 4,7 si CD4 < 50, x 2,2 si CD4 ≥ 50
- Effets secondaires motivant switch ARV : 10 vs 1 (p=0,006)

**SIDA/
décès**



- 68% CD4 < 50 cells/mm³



CD4 ≥ 50 cells/mm³

IRIS

- **Camelia** : Cambodge, CD4 < 200/mm³, méd 25/mm³
 - sur-risque groupe précoce x 2,5; délai 14-16 jours
 - 6 décès liés à IRIS dans le groupe précoce
- **STRIDE** : CD4 < 250/mm³, médiane 77/mm³
 - 43 (11%) vs 19 (5%), délai 4,6 et 11,7 jours
 - Pas de décès
 - Prednisone 29/62 pendant 15 jours
- **SAPIT** : CD4 < 500/mm³, médiane 150/mm³

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

| | | | | | | | | | | |
|---------------------------|-----|-------|----|--------------------|-----|-------|----|------------------|---------------------|--------|
| All patients | 214 | 213.4 | 43 | 20.1 (14.6 – 27.1) | 215 | 233.6 | 18 | 7.7 (4.6 – 12.2) | 2.62 (1.48 – 4.82) | <0.001 |
| <50 cells/mm ³ | 37 | 29.9 | 14 | 46.8 (25.6 – 78.4) | 35 | 40.3 | 4 | 9.9 (2.7 – 25.4) | 4.71 (1.48 – 19.64) | 0.01 |
| ≥50 cells/mm ³ | 177 | 183.4 | 29 | 15.8 (10.6 – 22.7) | 180 | 193.3 | 14 | 7.2 (4.0 – 12.1) | 2.18 (1.12 – 4.47) | 0.02 |

- 2 décès groupe précoce, CD4?

Méningite tuberculeuse

- **1. Etude observationnelle**
 - Afrique du Sud, médiane CD4 79/mm³ (39-137)
 - Décès : HR 0,30 (0,08-0,82) quand ARV av/pdt ttt TB
- **2. Essai : “Immediate” J0 ttt TB vs “late” (2 mois)**
ART + corticothérapie + cotrimoxazole
 - 253 pts, Vietnam, médiane CD4 41/mm³ (18-100)
 - 76 et 70 décès à 9 mois
 - Pas de différence :
 - Décès : p=0,50
 - Progression SIDA/décès : p=0,31
 - nb grade 4 : 102 vs 87, p = 0,04

Introduction retardée si

- **Tuberculose neuroméningée**
 - A partir de 4 semaines de traitement
 - Corticothérapie associée
 - Possible à 2 semaines si forte immunodépression et bonne évolution
- **Cryptococcose neuroméningée**
 - A partir de 4-6 semaines de traitement
 - Plus tôt si évolution favorable

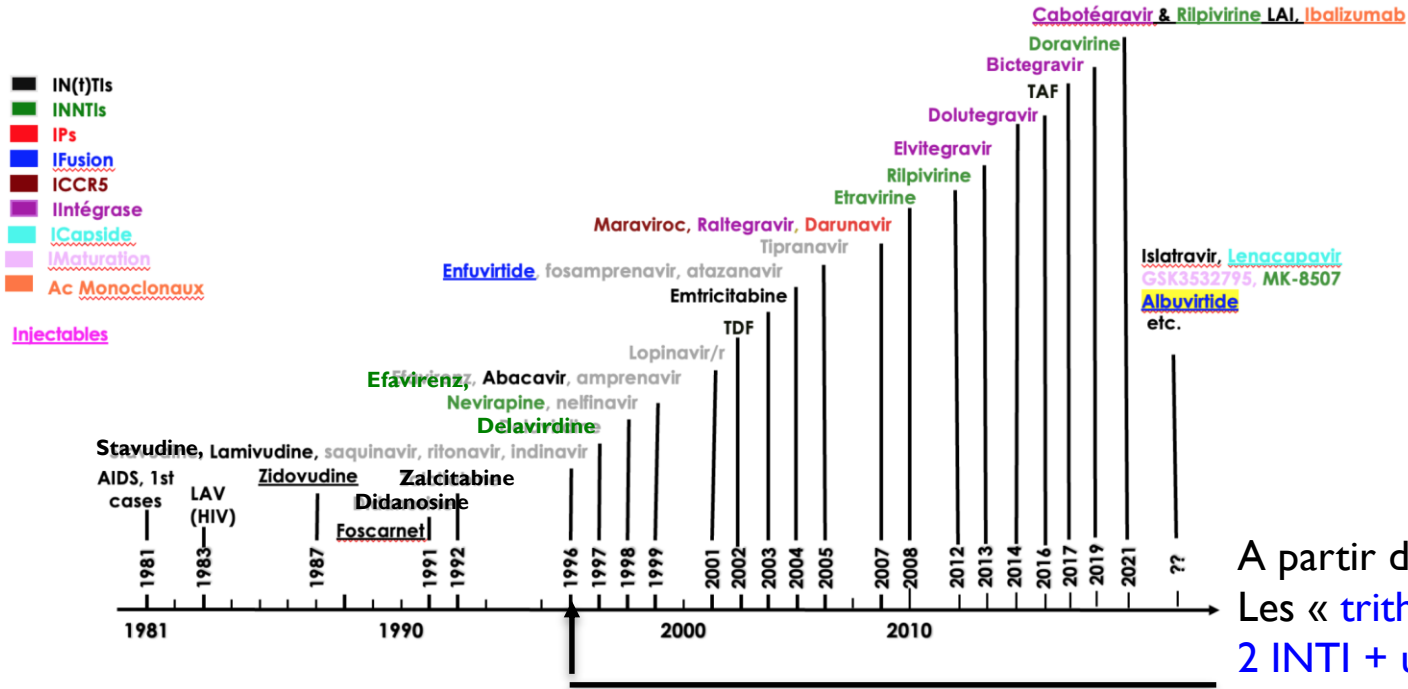
Résumé

- Toute PVVIH
- Rapidement, au mieux le jour de la 1^{ère} consultation
- Après prélèvement test de confirmation, génotype
- ARV à réadapter selon statut VHB, typage HLA...
- Attente (4 sem) si tuberculose neuroméningée ou cryptococcose neuroméningée



Quel traitement initier ?

Les antirétroviraux de 1987 à nos jours



A partir de 1996 :
 Les « trithérapies » :
 2 INTI + un parmi IP,
 Ipb, INNTI, INI

> 15 ARVs, > 8 classes de molécules

Les antirétroviraux actuels

- **IN(t)TIs** : inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse
 - Ténofovir disoproxil (TDF, viread[®]), tenofovir alafenamide (TAF)
 - Abacavir (ABC, ziagen[®])
 - lamivudine (3TC, epivir[®]), emtricitabine (FTC)
 - Formes combinées : kivexa[®] (ABC+3TC), truvada[®] (TDF+FTC)
- **INNTIs** : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
 - Nevirapine (NVP, viramune[®]), efavirenz (EFV, sustiva[®])
 - Etravirine (ETV, intelence[®])
 - Rilpivirine (RPV, edurant[®])
 - Doravirine (DOR, pifeltro[®])
- **IPs** : inhibiteurs de protéase
 - Darunavir (DRV, prezista[®]), atazanavir (ATV, reyataz[®]), boostés par le ritonavir (RTV, norvir[®])
- **INIs** : inhibiteurs d'intégrase
 - Raltégravir (RAL, isentress[®]), dolutegravir (DTG, tivicaay[®]), bictégravir (BIC)

Critères du choix de l'ARV

- Type du VIH :VIH1 ou VIH2 (inactivité de la classe des INNTI)
- Valeur de charge virale VIH
- Valeur des CD4
- Résultat de la recherche de l'allèle HLA-B*5701
- Génotype de résistance du virus
- Barrière génétique à la résistance
- Co-infections :VHB, VHC, tuberculose
- Comorbidités (cœur, rein, psychiatrique), surpoids, obésité
- Interactions médicamenteuses
- Désir de grossesse
- Acquisition sous PrEP
- Galénique, confort, observance

Tableau 18: Intérêt et nécessité des résultats de certains examens du bilan initial pour l'initiation du traitement antirétroviral

| Examen biologiques | Résultat avant le début du traitement antirétroviral |
|--|--|
| Diagnostic confirmé de l'infection à VIH-1 | Indispensable |
| Charge virale plasmatique VIH-1 | Recommandé. Si non disponible, choisir un traitement en considérant que la CV est potentiellement >100 000 copies/mL |
| Numération des lymphocytes T CD4 | Recommandé. Si non disponible choisir un traitement en considérant que les lymphocytes T CD4 sont potentiellement < 200/ μ L sauf si absence de lymphopénie sur la NFS. Résultat à obtenir rapidement pour prescrire une prophylaxie |
| Test de résistance génotypique | Recommandé. Si non disponible choisir un traitement ne nécessitant pas le résultat de ce test avant de débiter le traitement (voir tableau « choix du traitement selon les situations ») |
| Statut sérologique VHB (Ag HBs) | Recommandé. Si non disponible, choisir un traitement comportant du ténofovir |
| NFS, bilan rénal et hépatique | Recommandé. Résultats à obtenir rapidement si traitement débuté avant l'obtention des résultats |
| HLA B*5701 | Recommandé si l'on envisage un traitement par abacavir |

=> Si initiation rapide :

- prélèvements et faire comme si charge virale > 100 000 cp/ml, CD4<200/mm³, AgHbS positif, risque d'allergie à abacavir et choisir un traitement avec une forte barrière génétique
- Ré-évaluation rapide

Tableau 17: Bilan initial à faire au diagnostic d'une infection par le VIH

| Bilan paraclinique initial chez un adulte infecté par le VIH | | À réaliser avant ou le jour même de l'initiation thérapeutique | Peut être réalisé avec un certain délai |
|--|--|--|--|
| Diagnostic | Sérologie VIH : un test ELISA de 4 ^e génération et un test de confirmation par western blot avec différenciation VIH-1/VIH-2 | x | |
| Bilan immunovirologique | Numération des populations lymphocytaires T CD4 et CD8 | x | |
| | Dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale VIH, avec technique spécifique en cas d'infection à VIH-2) | x | |
| | Test génotypique de résistance du VIH (transcriptase inverse, protéase, intégrase) et détermination du sous-type de VIH-1 | x | |
| Bilan général | Hémogramme avec plaquettes Transaminases, γGT Créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire par la méthode CKD-EPI Glycémie à jeun Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, LDL et HDL, triglycérides Recherche d'une protéinurie (dosage du rapport protéinurie/créatininurie) βHCG chez les femmes en âge de procréer | x | |
| | Recherche de l'allèle HLA-B*5701 | x (à réaliser avant tout traitement par abacavir) | x (si absence de traitement initial par abacavir) |
| Bilan des co-infections | Sérologie VHB : Ag HBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc | x | |
| | Sérologie VHC | | |
| | Sérologie VHA (IgG ou Ac totaux) | | x |
| | Sérologie syphilis | | x |
| | Test IGRA [Quantiféron ou T-spot TB] chez les personnes provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse et/ou en situation de précarité sociale | x | x (à répéter une fois l'obtention d'un nombre de lymphocytes T CD4 >200/μL) |
| | Radiographie thoracique chez les patients provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse ou en situation de précarité sociale | x | |
| Bilan des IST | Chez les femmes : ≥25 ans : consultation gynécologique avec cytologie cervico-vaginale ≥30 ans : PCR HPV HR cervico-vaginale | | x |
| | Chez les HSH ≥30 ans, les femmes aux antécédents de lésions précancéreuses ou cancéreuses vulvaires ou cervicales (LIEHG ou CIN2), les femmes transplantées depuis plus de 10 ans : PCR HPV-16 anale | | x |
| | Prélèvements PCR à la recherche d'IST (chlamydia, gonocoque) au niveau anal, urinaire, vaginal et/ou pharyngé à adapter selon l'exposition au risque d'IST | | x |
| En cas d'immunodépression lymphocytes T CD4 <200/μL | Sérologie de la toxoplasmose Antigénurie ou antigénémie histoplasmosis (si séjour en zone d'endémie et selon disponibilité du test) | x (si signes d'infection opportuniste) | x (dès l'obtention des lymphocytes T CD4 si asymptomatique) |
| En cas d'immunodépression lymphocytes T CD4 <100/μL | Dosage de l'antigène cryptocoque dans le sang Sérologie CMV (si positive : PCR CMV et fond d'œil) | x (si signes d'infection opportuniste) | x (dès l'obtention des lymphocytes T CD4 si asymptomatique) |

Associations préférentielles**2 INTI / 1 INI**

Abacavir/lamivudine/dolutégravir (ABC/3TC/DTG)

Contreindiqué si HLA B*5701 positif

Non recommandé si Ag HbS pos et/ou DNA VHB détectable ou,

AcHbC positif et risque de réactivation

Fumarate de ténofovir alafénamide/emtricitabine/bictégravir

TAF/FTC/BIC)

1 INTI / 1 INI

Lamivudine/dolutégravir (3TC/DTG)

Non recommandé si Ag HbS pos et/ou DNA VHB détectable ou,

AcHbC pos et risque de réactivation

Non recommandé si CD4 < 200/mm³ (plus d'échec)

Peu de données si ARN VIH > 500 000 cp/ml

1 INTI / 1 INNTI

Fumarate de ténofovir disoproxil/lamivudine/doravirine

TDF/3TC/DOR)

Peu de données si ARN VIH > 500 000 cp/ml

The following are recommended (in alphabetical order by

anchor drug) for most people with HIV:

- BIC/TAF/FTC (evidence rating: A1a)
- Dolutegravir plus TXF/XTC (evidence rating: A1a)
- DTG/3TC (only if HIV RNA level < 500 000 copies/mL, if lamivudine resistance is not present, and if HBV

co-infection not present)(evidence rating: A1a). There are limited data on using DTG/3TC for initial therapy in people who have CD4⁺ cell counts below 200/μL.

This regimen should not be used for rapid ART initiation when genotype, HIV RNA, and HBV serology results are not yet available (evidence rating: AIII).

France

| Regimen | Main requirements |
|-----------------------------|--|
| Recommended regimens | |
| 2 NRTIs + INSTI | |
| TAF/FTC/BIC | |
| TAF/FTC or TDF/XTC + DTG | |
| 1 NRTI + INSTI | |
| XTC + DTG or 3TC/DTG | HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL Not recommended after PrEP failure |

Europe

2 NRTIs + NNRTI

TAF/FTC or TDF/XTC + DOR or TDF/3TC/DOR

USA

Donc, en résumé, associations préférentielles, France :

ABC/3TC/DTG : triumeq[®] (France, USA) (1 cp/j)

TAF/FTC/BIC : biktaryv[®] (1 cp/j)

3TC/DTG : dovato[®] (1 cp/j)

TDF/3TC/DOR : delstrigo[®] (France, Europe) (1 cp/j)

[TDF/FTC + DTG : truvada[®] + tivica[®] (Europe, USA)]

Associations alternatives

2 INTI / 1 INI

Fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine + dolutégravir (TDF/FTC + DTG)

Fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine + raltégravir (TDF/FTC + RAL)

Ne pas débiter avant résultat du génotype (résistance primaire 5%)

2 INTI / 1 INNTI

Fumarate de ténofovir alafénamide/emtricitabine/rilpivirine (TAF/FTC/RPV)

Non recommandé si ARN VIH > 100 000 cp/ml ou CD4 < 200/mm3 (plus d'échec)

Ne pas débiter avant résultat du génotype (résistance primaire 5%)

A prendre pendant le repas, pas avec IPP

2 INTI / 1 IP/r

Fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine + darunavir + ritonavir (TDF/FTC + DRV/r)

Attention aux interactions médicamenteuses

A prendre pendant ou après un repas

Initial boosted darunavir (DRV)-containing regimens are recommended when InSTI resistance is suspected before the results of resistance testing are returned, particularly when there has been prior exposure to long-acting cabotegravir (CAB-LA) as PrEP (evidence rating: Allb).² The treatment can be modified to an InSTI or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based therapy once results of the test excludes resistance to these drug classes.

In a person who acquires HIV-1 while taking TXF/XTC for PrEP, dolutegravir or bicitegravir in combination with TXF/XTC can be started before resistance testing results are available. However, results of resistance testing (when available) should inform which regimen is continued.

France

Europe

USA

Donc, en résumé, associations alternatives, France :

TDF/FTC + DTG : truvada[®] + tivica[®] (2 cp)

TDF/FTC + RAL 600 : truvada[®] + isentress[®] (3 cp)

TAF/FTC/RPV : odefsey[®] (1 cp)

TDF/3TC + DRV800/r : truvada[®] + prezista[®] boosté (3 cp)

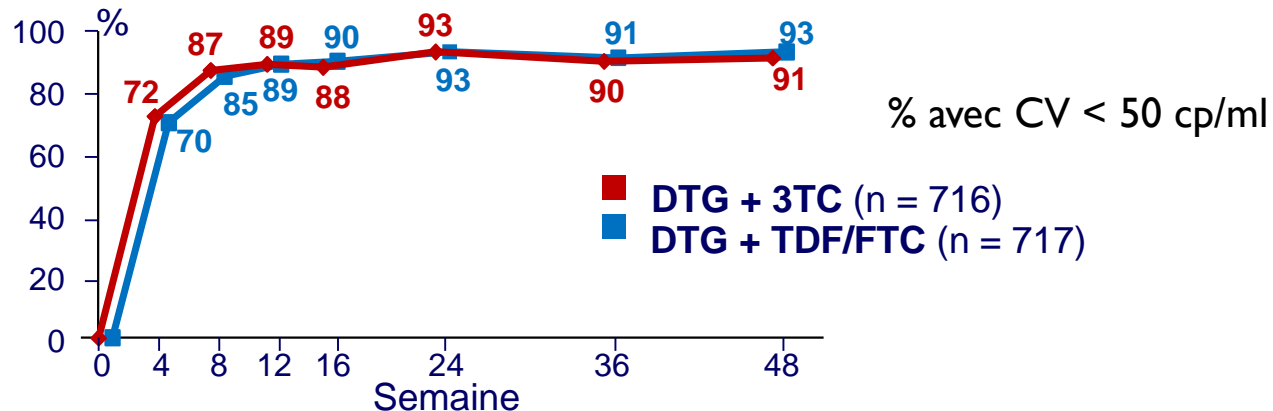
| Regimen | Main requirements |
|--|--|
| Alternative regimens | |
| 2 NRTIs + INSTI | |
| ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG | HLA-B*57:01 negative HBsAg negative |
| TAF/FTC or TDF/XTC + RAL qd or bid | |
| 2 NRTIs + NNRTI | |
| TAF/FTC or TDF/XTC + EFV or TDF/FTC/EFV | At bedtime or 2 hours before dinner |
| TAF/FTC or TDF/XTC + RPV or TAF/FTC/RPV or TDF/FTC/RPV | CD4 count > 200 cells/μL HIV-VL < 100,000 copies/mL Not on gastric pH increasing agents With food |
| 2 NRTIs + PI/r or PI/c | |
| TAF/FTC or TDF/XTC + DRV/c or DRV/r or TAF/FTC/DRV/c | With food |

Pourquoi les INI en 1ère intention ?

- **INI 1^{ère} génération : raltégravir**
 - 90% avec CV < 400 cp/ml à M1
 - Mais faible barrière génétique
- **INI 2^{ème} génération : dolutegravir, bictegravir**
 - Etudes de non infériorité ont montré la supériorité de **DTG** (S48 et S96)
 - 2 INTI + DTG > 2INTI + EFV
 - 2 INTI + DTG > 2 INTI + DRV/r
 - Délai avant indétectabilité diminué (temps médian 30j vs 90j env)
 - Moins d'arrêt de traitement pour effet indésirable (2% vs 10% env)
 - Forte barrière génétique
 - **BIC** (+ TAF/FTC) non inférieur à DTG (+ TAF/FTC ou ABC/3TC)
 - Peu ou pas d'interaction médicamenteuse

Pourquoi les INI en l'ère intention ?

- Bithérapie
 - Intérêt : réduire nb de classe, nb de cp, coût
 - **DTG + 3TC** non inférieur à DTG + TDF + FTC à S48
 - Mais exclusion des PVVIH avec CV > 500 000 cp/ml
 - Plus d'échec virologique à S96 si CD4 < 200/mm³



Pourquoi la DOR en 1^{ère} intention ?

- **INNTI antérieurs (efavirenz, névirapine)**
 - Faible barrière génétique => résistances de classe
 - Effets secondaires :
 - neuropsychologique (EFV),
 - toxicité hépatique (hépatite fulminante avec NVP)
 - allergie cutanée
- **Etravirine**
 - Plus robuste virologiquement
 - Bien tolérée
 - Comprimé non pelliculé, pas de forme combinée
 - Plutôt pour l'échec

Pourquoi la DOR en 1^{ère} intention ?

Apport de la doravirine

- Efficacité **virologique** non inférieure à efavirenz
- Moins d'**effets secondaires**
 - Troubles neuropsychiatriques
 - Eruption cutanée
 - Pas d'augmentation du LDLc avec la doravirine
- Non inférieur à darunavir boosté à 48 sem, supérieur à 96 sem
 - Pas de diarrhée
 - Pas de modification du LDLc
- Prise de poids identique entre les trois molécules
- Ne pas administrer avec inducteurs CYP3A4
- Peu de résistance primaire, mais barrière génétique réduite => résistance si échec

Pourquoi la RPV en 2^{ème} intention ?

- **Rilpivirine** non inférieur à efavirenz à 96 sem
 - Sauf si CV > 100 000 cp/ml
 - Sauf si CD4 < 200/mm³
(avec nb plus élevé d'échec et plus de mutations de résistance)
- **Tolérance** identique doravirine
- **Résistance primaire 10%**
=> Génotype avant traitement
- **Barrière génétique réduite**
=> risque résistance si échec
- **Ne pas administrer avec inhibiteurs ou inducteurs CYP3A4**

Pourquoi DRV/r en 2^{ème} intention ?

- Efficacité des trithérapies avec IP depuis 1996
- IP = traitement de 1^{ère} intention pendant longtemps
- **Darunavir/r** = inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (IPr) avec le moins d'effets secondaires : diarrhée, complications cardiovasculaires, diabète
- Augmente le nb de cp : 2 cp (DRV + RTV) + 2 INTI
- Résistance primaire rare
- Barrière génétique élevée
=> intérêt si forte inquiétude sur observance avec interruptions répétées

Back-bone : TDF/FTC ou ABC/3TC

- Tenofovir/emtricitabine > abacavir/lamivudine
 - Quand CV > 100 000 cp/ml
 - En association avec EFV ou ATV/r
 - Différence non retrouvée avec DRV/r, DTG, BIC
 - FTC = 3TC
- Abacavir
 - Inactif sur virus de hépatite B
 - Risque d'hypersensibilité (risque 5-8%)
 - Si HLA B5701 positif => risque 50% et contreindication
 - Si allergie => contreindication définitive (choc anaphylactique)
 - Si HLA B5701 négatif => prescription, risque infime voir nul

Table 2. Other Recommended Initial Antiretroviral Therapy^a

| Regimens ^{b,c} | Potential uses and cautions |
|---|---|
| DRV/COBI/TAF/FTC ^d | Recommended for individuals with prior long-acting cabotegravir PrEP exposure when an InSTI genotype is not available or before the results are returned |
| Darunavir plus cobicistat or ritonavir plus TXF/XTC | Recommended for those with prior long-acting cabotegravir PrEP exposure when an InSTI genotype is not available or before the results are returned Darunavir plus ritonavir plus TXF/FTC is recommended during pregnancy when there has been prior exposure to long-acting cabotegravir for PrEP |
| DOR/TDF/3TC ^d or doravirine plus TXF/XTC | May be useful in people with HIV who have intolerance to InSTIs |
| EFV (600 or 400 mg)/TDF/FTC ^d or lamivudine ^d | Potential use in people with HIV receiving tuberculosis treatment Potential use in people with pregnancy or pregnancy intention, if dolutegravir, darunavir, or bictegravir are not an option |
| Raltegravir plus TXF/XTC | Potential use in people who are pregnant or have pregnancy intention, if dolutegravir, darunavir, or bictegravir are not an option |
| RPV/TAF/FTC ^d or rilpivirine plus TDF/3TC ^e | Small pill size Only use if pretreatment HIV RNA level is <100 000 copies/mL and CD4 ⁺ cell count is >200/μL Potential use in people who are pregnant or have pregnancy intention, if dolutegravir, darunavir, or bictegravir are not an option |
| Ritonavir plus atazanavir plus TXF/XTC | Potential use in people who are pregnant or have pregnancy intention, if dolutegravir, darunavir, or bictegravir are not an option |

Table 2. Other Recommended Initial Antiretroviral Therapy^a

| Regimens ^{b,c} | Potential uses and cautions |
|---|--|
| EFV (600 or 400 mg)/TDF/FTC ^d or lamivudine ^d | Potential use in people with HIV receiving <u>tuberculosis</u> treatment Potential use in people with pregnancy or <u>pregnancy</u> intention, if dolutegravir, darunavir, or bictegravir are not an option |
| Raltegravir plus TXF/XTC | Potential use in people who are <u>pregnant</u> or have pregnancy intention, if dolutegravir, darunavir, or bictegravir are not an option |
| RPV/TAF/FTC ^d or rilpivirine plus TDF/3TC ^e | <u>Small pill size</u> Only use if pretreatment HIV RNA level is <100 000 copies/mL and CD4 ⁺ cell count is >200/μL Potential use in people who are <u>pregnant</u> or have pregnancy intention, if dolutegravir, darunavir, or bictegravir are not an option |
| Ritonavir plus atazanavir plus TXF/XTC | Potential use in people who are <u>pregnant</u> or have pregnancy intention, if dolutegravir, darunavir, or bictegravir are not an option |

USA

Quel ARV si désir de grossesse ?

Traitement antirétroviral pendant la grossesse

Traitements ARV à privilégier

Choix préférentiel, une combinaison de 3 ARV aux posologies adaptées :

2 INTI :

- ABC/3TC (en l'absence d'allèle HLA B*5701 ou de co-infection VHB)
ou
- TDF ou TAF*/FTC ou TDF + 3TC (*dans la combinaison alternative TAF/FTC/RPV)

et un 3^e agent :

- un IP : DRV/r
ou
- un INI : DTG ou RAL

Choix alternatif de 3^e agent : RPV

- En cas de traitement intermittent (tel que 4 jours/7), l'intensifier en 7 jours/7
- Une bithérapie DTG/3TC, DRV/r + 3TC, ou DTG/RPV peut être poursuivie seulement en cas de contrôle virologique soutenu préalable, aux posologies adaptées à la grossesse et en réalisant un suivi pharmacologique des concentrations au 3^e trimestre.

Quel ARV si désir de grossesse ?

Antirétroviraux à éviter pendant la grossesse

- ARV pour lesquels il n'existe pas à ce jour de données de sécurité suffisantes pour la grossesse : Bictegravir, cabotegravir, doravirine, etravirine, fostemsavir, lenacapavir, ainsi que toute molécule en attente d'AMM
- ARV pour lesquels il existe des signaux indiquant un risque de toxicité pour l'enfant : Efavirenz, zidovudine (sauf perfusion à l'accouchement)
- ARV exposant à un sous-dosage pendant la grossesse sans possibilité d'adaptation de posologie : Elvitegravir/cobicistat ou toute autre utilisation du cobicistat
- ARV injectables faute de données pharmacologiques et en l'absence de données de sécurité concernant le cabotegravir.

Pourquoi un INI pour la grossesse ?

- **Dolutegravir** > efavirenz pendant la grossesse
 - Supérieur à efavirenz, atazanavir/r, raltegravir, elvitegravir/c
 - Identique à **darunavir/r**
 - Intérêt de la réponse virologique rapide si initiation des ARV au 3^e trim
- **Toxicité potentielle**
 - Pas de différence dans le risque de naissance prématurée, faible poids de naissance ou de petite taille
 - Signal sur anomalie de fermeture du tube neural en 2018 (Bostwana)
 - Non confirmé par études et cohortes ultérieures
 - 10 / 9460 naissances, 0,11% (95% CI 0,06, 0,19)
 - Idem autres enfants nés de mère sous ARV
 - Population générale : 0,07% ; 95% CI 0,05, 0,08

Quel suivi pendant la grossesse ?

- Suivi clinique et biologique mensuel
 - CV, CD4, consultation
 - Observance, suivi psychologique si nécessaire
 - Prise en charge sociale
 - Encourager l'information et le dépistage du partenaire si non fait, tout en respectant le secret médical
- Suivi obstétrical mensuel
 - 15% accouchement prématuré chez femmes VVIH
- RCP pour décision mode d'accouchement, traitement mère, prophylaxie enfant, allaitement éventuel

Quelle conduite obstétricale ?

- Si CV à 36 SA < 50 cp/ml
=> Accouchement voie basse
- Si CV 36 SA > 400 cp/ml
=> césarienne programmée à 38 SA
- Entre 50 et 400 cp/ml
=> Décision au cas par cas
=> Contrôle CV rapproché
=> Césarienne non programmée ne réduit pas le risque
- Perfusion d'AZT pdt le travail si CV > 50 cp/ml
- Nevirapine DU si pas de traitement pendant la grossesse

Prophylaxie du nouveau-né

- **Scénario optimal**
 - Mère sous ARV avant ou au début de grossesse
 - CV < 50 cp/ml depuis au moins 6 mois
- **Faible risque d'infection**
 - Mère sous ARV avec CV > 50 cp/ml dans les 6 mois
 - CV < 50 cp/ml dans les 4 sem et le jour de l'accouchement

=> Névirapine post-natale

=> Si ATCD résistance chez la mère, RCP pour traitement

Prophylaxie du nouveau-né

- **Risque intermédiaire d'infection**
 - Mère avec CV entre 50 cp/ml et 400 cp/ml dans les 4 sem de l'accouchement
- **Haut risque d'infection**
 - Mère sans traitement ARV
 - ou avec CV > 400 cp/ml dans les 4 sem de l'accouchement

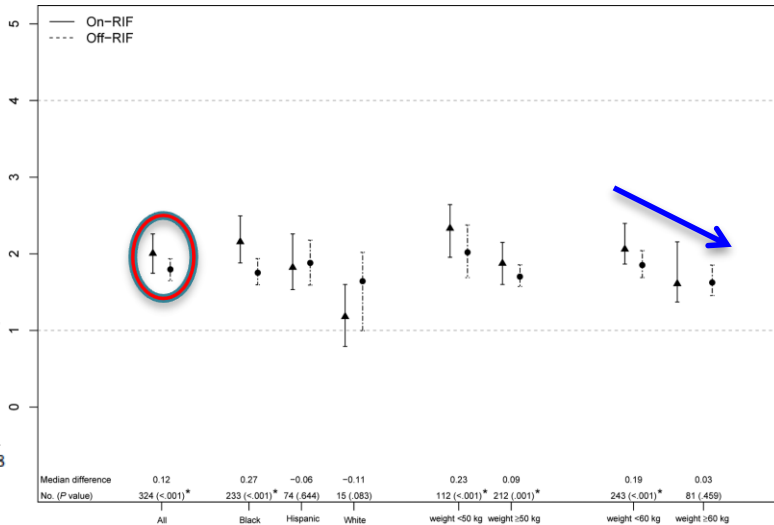
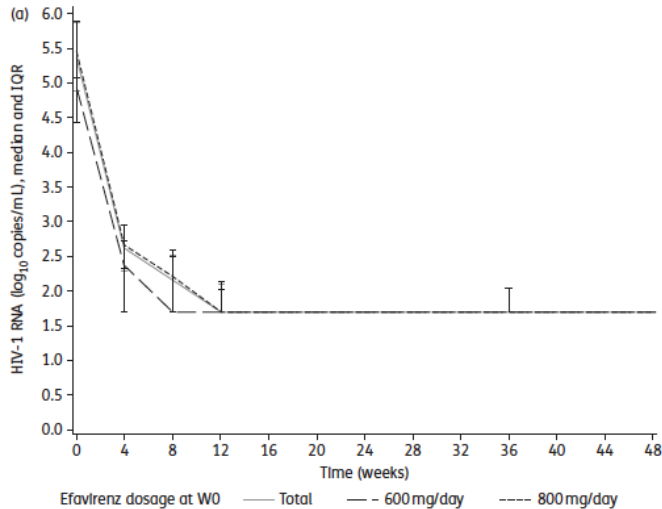
=> Zidovudine + Epivir + Névirapine post-natale

Quel ARV en cas de tuberculose ?

- **Rifampicine = inducteur du CYP450**
 - Réduction des taux plasmatiques des IP boostés, rilpivirine, etravirine, elvitegravir/c => ne pas associer
 - Réduction potentielle taux plasmatiques EFV
- **Options du 3ème agent**
 - Efavirenz 600 mg/j (dose standard)
 - Raltégravir 400 mg x 2/jour (dose standard)
 - Dolutégravir 50 mg x 2/jour (double dose)
 - Si IP/r -> rifabutine 150 mg/2 jours

INNTI : EFV + RFP

Efavirenz : 600 mg/j



Pas de différence virologique entre 600 mg et 800 mg
Pas de baisse des taux plasmatiques d'EFV avec RFP mais augmentation
Taux plus bas chez les pts > 60 kg mais pas de différence virologique

Inhibiteur d'intégrase : RAL + RFP

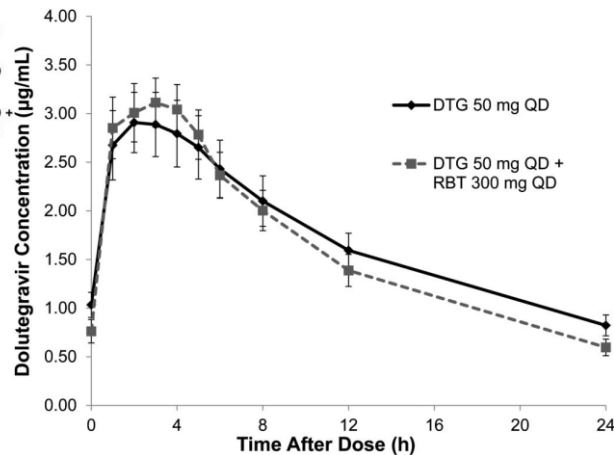
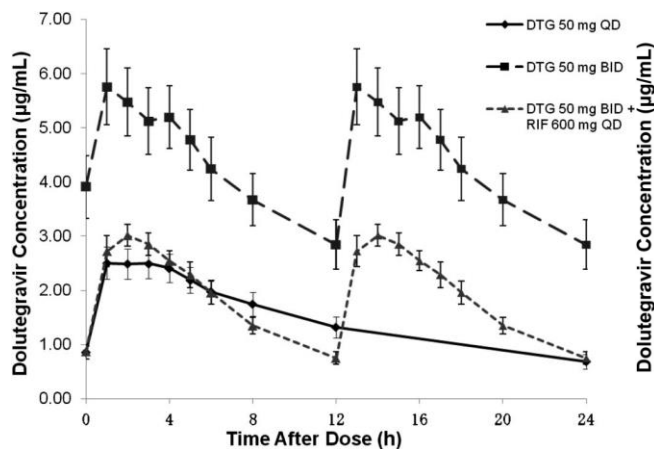
Raltegravir

- RFP inducteur de UGT1A1 -> augm métabolisme RAL
 - Diminution AUC 40%, Cmin 61%
 - US FDA et EurMedAgency : recommandations : doses RAL x 2
- Reflate study : 155 patients avec tuberculose
- Traitement anti-TB + 3 stratégies ARV (TDF/3TC + 3^e)
- Critère de jugement : CV < 50 cp/ml à S24 : pas de diff.
 - Raltegravir 400 mg x 2/j : 76% (65-88)
 - Raltegravir 800 mg x 2/j : 78% (67-90)
 - Efavirenz 600 mg/j : 63% (49-76)
- Bonne tolérance

Inhibiteur d'intégrase : DTG + RFP

Dolutegravir : métabolisé à 80% par UGT1A1

- RFP et DTG 50 mg/j => diminution C_{max} 43%, AUC 54%, C_{min} 72%
- RFP et DTG 50 mgx2/j => augm C_{max} 18%, AUC 33%, C_{min} 22%
- DTG 50 mg/j + rifabutine 300 mg/j



Inhibiteur d'intégrase : BIC + RFP

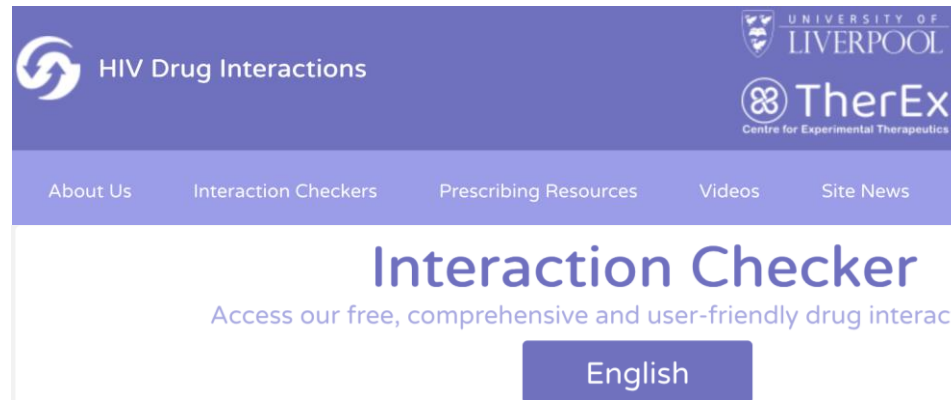
Bictegravir :

- Métabolisé par **UGT1A1** et **CYP3A4**
- Pas dans la tuberculose
- Intérêt en cancérologie, greffe d'organe

Gestion des interactions médicamenteuses

Modification des concentrations plasmatiques de nombreuses molécules métabolisées par CYP450 ou modification de concentrations des ARV (INNTI, molécules boostées par le ritonavir ou le cobicistat)

=> <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>



The screenshot shows the top section of the HIV Drug Interactions website. It features a dark blue header with the following elements:

- On the left: A circular logo with a white arrow and the text "HIV Drug Interactions".
- On the right: The University of Liverpool logo and the TherEx logo (Centre for Experimental Therapeutics).

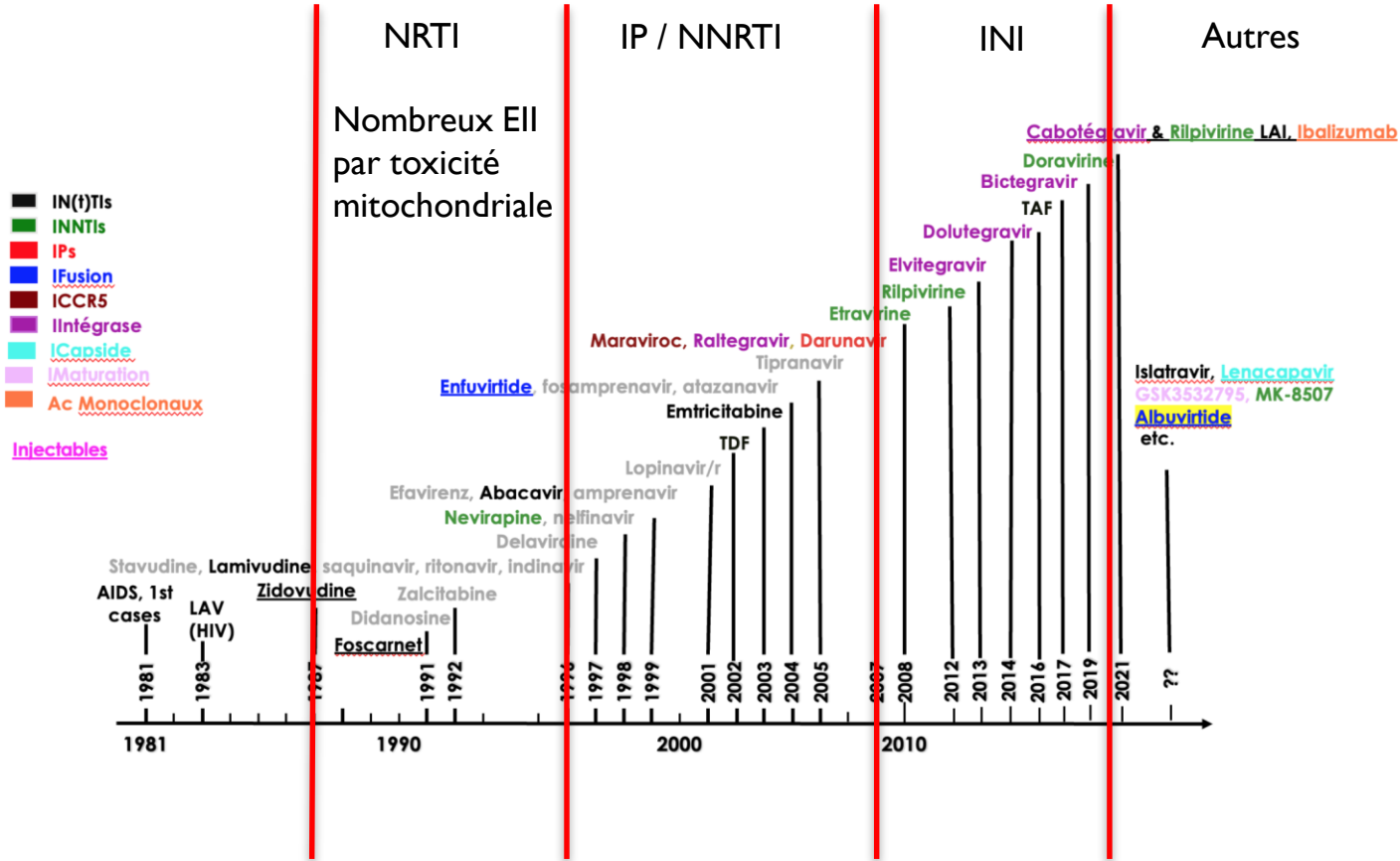
Below the header is a navigation bar with the following links: "About Us", "Interaction Checkers", "Prescribing Resources", "Videos", and "Site News".

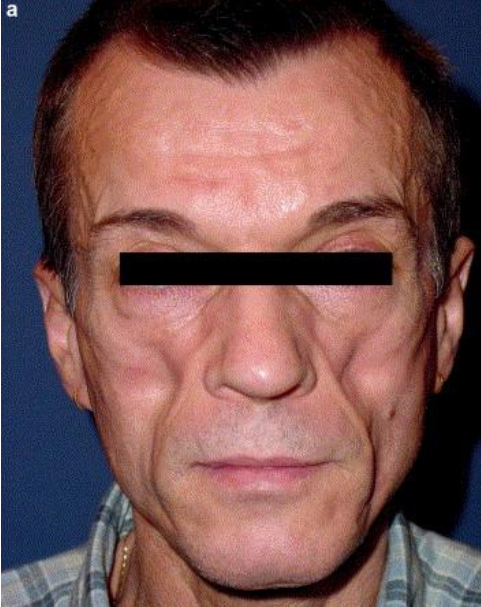
The main content area displays the title "Interaction Checker" in a large blue font, followed by the subtitle "Access our free, comprehensive and user-friendly drug interacti". At the bottom, there is a dark blue button labeled "English".



Quels effets secondaires ?

Aléas : 1996 – 2007 : survie mais effets secondaires (rénaux, digestifs, lipodystrophies, métaboliques, cardiovasculaires, allergiques/toxiques), difficultés d'observance (nb cp, nb prises, EI, repas), **résistance**, **échecs virologiques** et ... nouvelles découvertes / espoirs





Effets des INTI
ancienne
génération

- Lipoatrophie
- Vieillesse accéléré
- Lipohypertrophie



Les INTI « actuels »

Abacavir

- Intérêt : pas d'insuffisance rénale
 - Effets secondaires
 - Allergie : fièvre, voir choc anaphylactique à la réintroduction
- => Recherche HLA B5701 avant toute prescription ++
- Doute sur risque cardiovasculaire (IDM)

Plusieurs études contradictoires

Abacavir

Abacavir et risque cardiovasculaire ?

- Cohorte danoise (D:A:D)
 - Risque IDM x 2 après initiation ABC
 - Utilisation actuelle ou récente (dans les 6 mois)
 - Risque majoré en particulier quand autres FDR CV
- **Méta-analyse** de 26 essais cliniques randomisés
 - 9868 PVVIH : 5028 ABC, 4840 non-ABC
 - Suivi 1,43-1,49 PA ; IDM 24 (0,48%) et 22 (0,46%)
 - Risque non différent : 0.008% (IC95% : -0.26% - 0.27%).

Cohorte FHDH

- Etude cas (n = 289) / témoins (n = 884)
 - Cas IDM : plus de tabac, histoire familiale, drogue, HTA, diabète, dyslipidémie, charge virale non contrôlée, ancienneté du diagnostic de VIH, SIDA
 - Pas d'association avec exposition cumulée (analyse ajustée)
 - Mais association avec exposition courte (< 1 an) et récente (dans les 6 mois de l'IDM) : OR 3,8 (1,9-7,6)
 - 31 cas avec ABC récent de courte durée : plus tabac, histoire familiale, **drogue IV/cocaine**, SIDA, durée moins longue ARV que cas sans ABC récent => analyse des 250 cas et 704 témoins sans drogue IV ni cocaine : ORa IDM : 1,3 (0,6-2,5)
 - **IP (DRV non étudié) associés à sur-risque IDM**
- Lien IRC et IDM passe par les autres FDR CV
 - => Contrôle tabac
 - => Équilibrer HTA, dyslipidémie, diabète, obésité dans ces populations
 - => Bilan à la recherche d'une coronaropathie

Les INTI « actuels »

Fumarate de tenofovir disoproxil (TDF) et fumarate de tenofovir alafenamide (TAF)

- Deux prodrogues du tenofovir (TFV)
 - Métabolisées en TFV
 - TDF hydrolysé en TFV dans le compartiment plasmatique
 - TAF métabolisé en TFV par la cathepsine A intracellulaire
 - Diphosphorylation intracellulaire en TFV-diphosphate (TFV-DP) => forme active
- => **Concentrations** plasmatiques plus faibles en TFV et cellulaires plus élevées en TFV-DP avec le TAF

TDF et TAF

Effet rénal

- Insuffisance rénale chronique
- Tubulopathie proximale = syndrome de Fanconi
 - Fuite d'acides aminés, phosphore, glucose, bicarbonates, acide urique, potassium, sodium
 - => Surveillance protéinurie (rapport protéinurie/créatininurie : mg/mmol x 10 ou mg/g => estimation protéinurie des 24h)
 - => Surveillance phosphorémie (attention résultat si carence en vitamine D)
 - => Surveillance créatinine
- Co-facteurs : VIH avancé, traitement prolongé, petit poids, IRC pré-existante, boost (ritonavir ou cobicistat)
- Interprétation complexe d'une IRC se majorant, selon âge, obésité et syndrome métabolique, équilibre tensionnel, diabète
- Incidence diminuée avec le TAF

TDF et TAF

Effets osseux

- Diminution **densité minérale osseuse**
 - Association connue au VIH (ostéopénie, ostéoporose)
 - Diminution DMO : TDF > ABC ; TDF > TAF
 - Baisse en début de traitement puis stabilisation
 - Pas d'impact en terme de fracture
- Ostéomalacie secondaire à tubulopathie rénale proximale
 - Douleurs osseuses

TDF et TAF

- **Effet métaboliques : TAF vs TDF**
 - **Lipides**
 - Augmentation LDLc, HDLc, triglycérides
 - Augmentation cholestérol total/HDL
 - **Prise de poids**
 - Avec TAF
 - Potentialisé par INI
 - Essai Advance, Afrique du Sud : comparaison TDF/FTC/EFV à TDF/FTC/DTG et à TAF/FTC/DTG
 - A S48 : prise de poids : 1,7 kg ; 3,2 kg ; 6,4 kg
 - Perte si passage TAF à TDF : - 1,6 kg chez les femmes

Les INTI « actuels »

Lamivudine (3TC) et emtricitabine (FTC)

- Interchangeables
 - Même efficacité virologique
 - Peu/pas d'effet secondaire
 - Dose à adapter en cas d'insuffisance rénale (clairance < 50 ml/mn)
- **Actifs sur VHB**, mais risque émergence de résistance si utilisés seuls

Prescriptions en France

- Abacavir seul (ziagen[®]) 300 mg : 2 cp/jour
- Lamivudine seul (epivir[®]) 300 mg : 1 cp/jour
- Tenofovir (TDF) seul (viread[®]) 245 mg : 1 cp/jour

- ABC + 3TC (kivexa[®]) 600/300 : 1 cp/jour
- TDF + FTC (truvada[®]) 245/200 : 1 cp/jour

- Pas d'association TAF + FTC, hors formes combinées avec 3^{ème} agent
- Associations autres avec 3^{ème} agent

Les INI « actuels »

Raltégravir

- 2 cp à 600 mg en une fois
- Intérêt si interactions médicamenteuses à prévoir
- Mais faible barrière génétique à la résistance du VIH
- Résistance primaire environ 5% => génotype

Dolutegravir et Bictegravir

- Forte barrière à la résistance
- Efficacité virologique rapide et importante
- Bonne tolérance globale

Augmentation de la créatinine

Inhibition transporteur tubulaire OCT2 par DTG

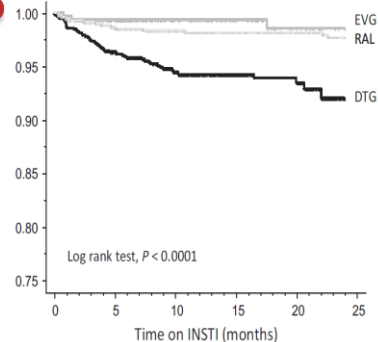
- Inhibition sécrétion tubulaire de créatinine
 - Augmentation créatininémie sans réduction DFG
 - Sous-évaluation DFG 11-13% par clairance créatinine
 - Utiliser clairance de la cystatine c
- Augmentation concentrations metformine
 - Adapter les doses de metformine
 - Effet DTG > BIC

Effets neuropsychiatriques

Fréquence **3-6%** selon les études

- Insomnies, cauchemars, céphalées
- Vertiges, troubles de la concentration
- Incidence majorée chez femmes et personnes âgées
- Base OMS
 - 22 661 sous INI
 - Sur-risque de dépression, x3-4 (surtout DTG et BIC)
 - Sur-risque de suicide, x4-5 (surtout DTG)

Arrêt pour effets
secondaires neuropsychy –
cohortes - 1950 PVVIH



Prise de poids

- Classique prise de poids dans la première année du traitement ARV
 - Liée au contrôle de l'infection
 - Hypothèse chez les PVVIH stade avancé
 - Reprise du poids perdu à cause de l'infection virale/inflammation
 - D'autant plus que CD4 bas, CV élevée, stade SIDA, IMC initial bas
- INI : induction **résistance à insuline, hypertrophie du tissu adipeux**, fibrose adipocytaire

Prise de poids :

- INI > INNTI
- INI > IP
- Egalement rilpi et TAF
- TAF potentialise

8 essais Gilead

Initiation ARV

2000-2015 - Suivi 2 ans

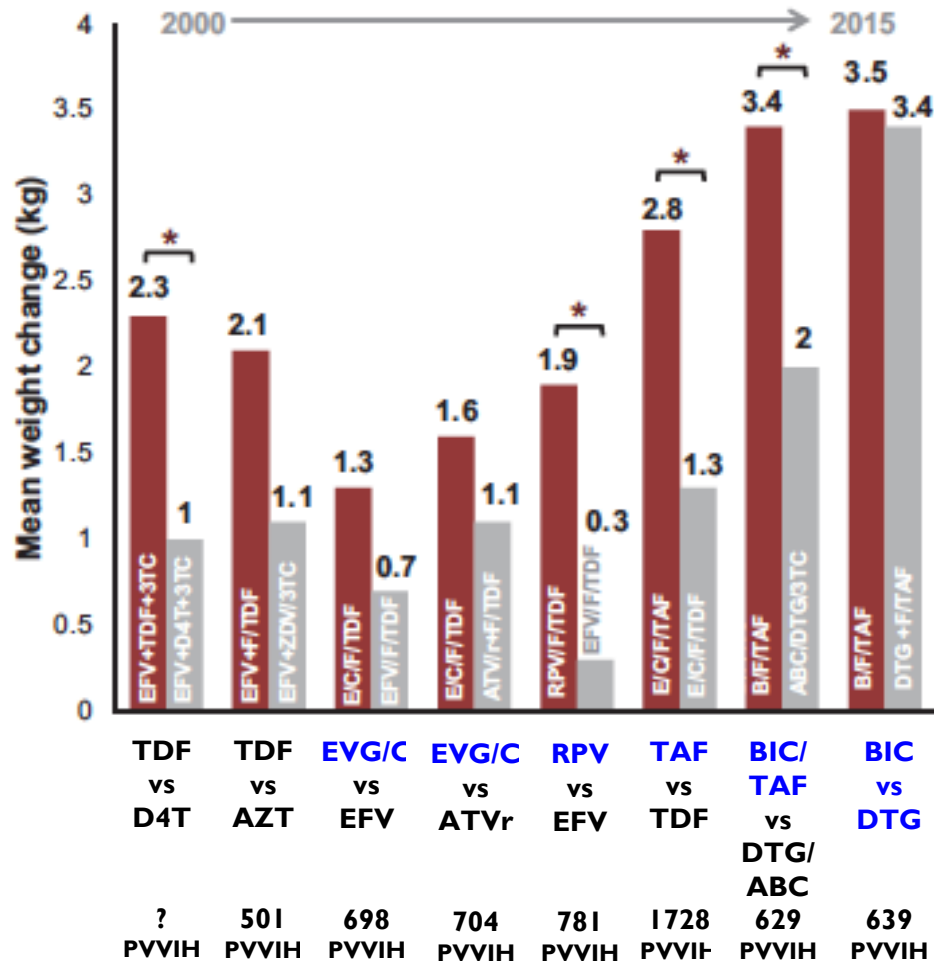
5680 patients naïfs d'ARV

. BMI median 24,8 kg/m²

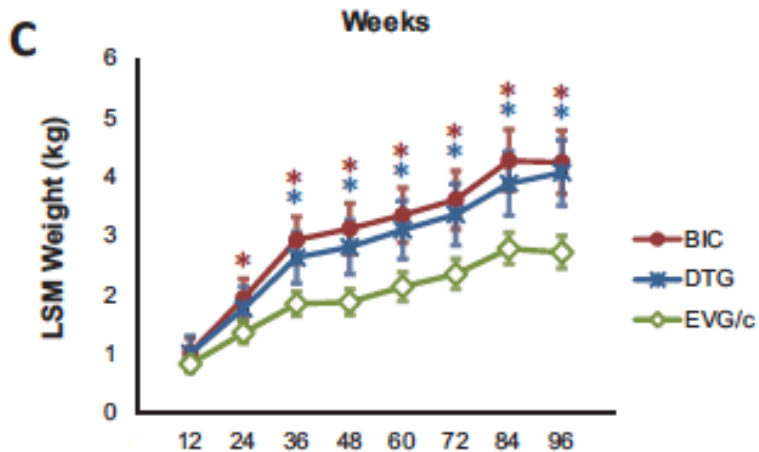
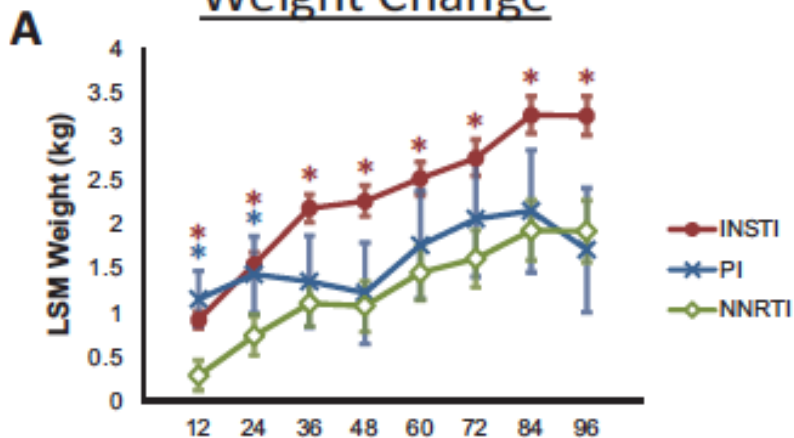
. 31,4% en surpoids, 16,3% obèses

Prise de poids

- . tous les bras
- . Plus dans les études plus récentes
- . Bras évalué > comparateur



Weight Change



F

Weeks

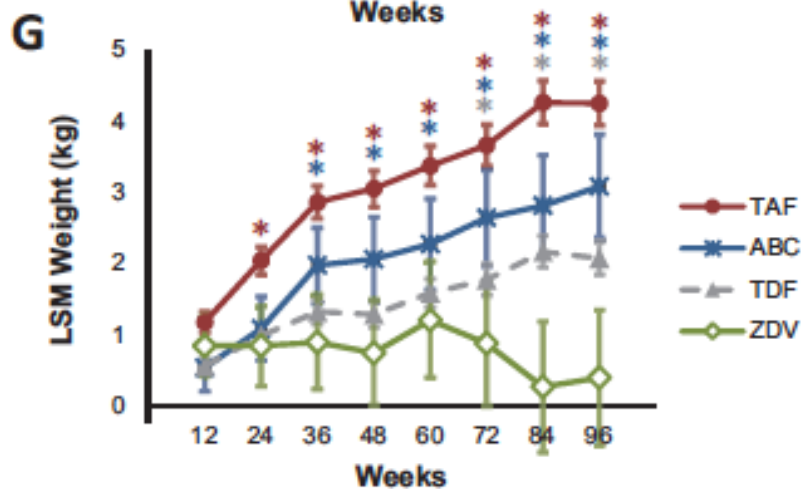
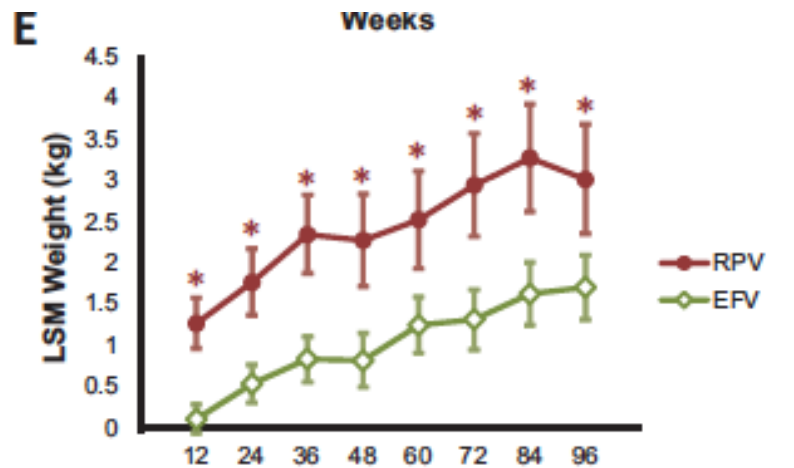
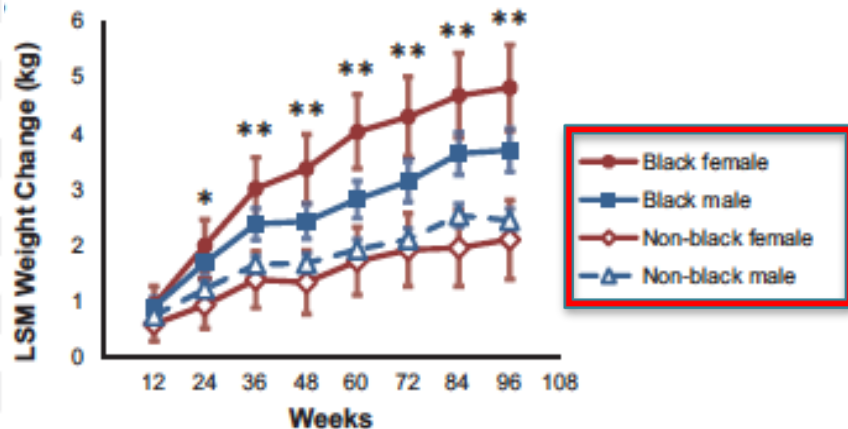


Table 5. Risk Factors for Significant ($\geq 10\%$) Weight Gain in Individuals Initiating Antiretroviral Therapy

| Variable | OR | (95% CI) | PValue |
|---|------|-------------|--------|
| CD4 count (<200 vs ≥ 200 cells/all) | 4.36 | (3.6–5.27) | <.001 |
| HIV RNA (>100K vs ≤ 100 K copies/mL) | 1.98 | (1.65–2.37) | <.001 |
| BMI | | | |
| Normal vs overweight | 1.54 | (1.27–1.87) | <.001 |
| Normal vs obese | 1.66 | (1.29–2.15) | <.001 |
| Sex (female vs male) | 1.54 | (1.21–1.96) | <.001 |
| Race (black vs non-black) | 1.32 | (1.10–1.59) | .003 |
| Third ART agent | | | |
| BIC/DTG vs EFV | 1.82 | (1.24–2.66) | .002 |
| EVG/c vs EFV | 1.36 | (1.04–1.78) | .026 |
| RPV vs EFV | 1.51 | (1.03–2.20) | .035 |
| ATV/r vs EFV | 0.92 | (.59–1.45) | .73 |
| NRTI | | | |
| TAF vs ZDV | 1.75 | (1.04–2.95) | .034 |
| TDF vs ZDV | 1.19 | (.76–1.87) | .44 |
| ABC vs ZDV | 0.93 | (.47–1.8) | .82 |
| TAF vs ABC | 1.9 | (1.25–2.88) | .003 |
| TDF vs ABC | 1.29 | (.79–2.11) | .31 |
| TAF vs TDF | 1.47 | (1.14–1.90) | .003 |



Prescriptions en France

- Raltégravir seul (isentress[®]) 600 mg : 2 cp/jour
- Dolutegravir seul (tivicay[®]) 50 mg : 1 cp/jour
- Dolutegravir + lamivudine (dovato[®]) 50/300 : 1 cp/jour
- Dolutegravir + abacavir + lamivudine (triumeq[®]) 50/600/300 : 1 cp/jour
- Bictegravir + TAF + emtricitabine (biktarvy[®]): 50/25/200 : 1 cp/jour

Les INNTI « actuels »

- **Doravirine**
 - Meilleure **tolérance** neuropsychologique que EFV
 - Moins de rêves anormaux, moins de vertiges
 - Meilleure tolérance digestive et lipidique que DRV/r
 - Moins de diarrhée, moins d'augm LDLc, non HDLc, TG
 - Prise de poids identique aux comparateurs (96 sem)
 - DOR (2,4 kg), DRV/r (1,8 kg), EFV (1,6 kg)

Les INNTI « actuels »

- **Rilpivirine**
 - Tolérance neuropsychique identique à DOR
 - Possibles éruptions cutanées
 - A prendre au cours d'un repas, pas d'IPP, anti-H2 à distance
 - Possible allongement QT pour doses > 25 mg/j => prudence quand association avec médicaments pouvant augm QT
 - Prise de **poids**, surtout en association avec TAF
 - Résistance primaire environ 10% => génotype
 - Faible barrière génétique à la résistance (plus facile qu'avec EFV)

Prescriptions en France

- Rilpivirine seul (edurant[®]) 25 mg : 1 cp/jour
- Doravirine seul (pifeltro[®]) 100 mg : 1 cp/jour
- Etravirine seul (intelence[®]) 200 mg : 2 cp/jour

- Rilpivirine + TDF + emtricitabine (eviplera[®]) 25/245/200 : 1 cp/jour
- Rilpivirine + TAF + emtricitabine (odefsey[®]) 25/25/200 : 1 cp/jour

- Doravirine + TDF + lamivudine (delstrigo[®]) 100/245/300 : 1 cp/jour

Les IPb « actuels »

- **Darunavir boosté par le ritonavir**
 - Troubles digestifs : diarrhées, transitoire
 - Troubles métaboliques : dyslipidémie, diabète
- **Atazanavir**
 - toxicité rénale : lithiase rénale macroscopique ou microscopique (dépôts tubulaires de cristaux d'atazanavir ou néphrite interstitielle chronique) et insuffisance rénale aigue puis chronique
 - Ictère cutanéomuqueux à bilirubine libre (réversible, lié à inhibition enzyme UGT1A1)

Les IPb « actuels »

- Risque cardiovasculaire (IDM, AVC)
 - Darunavir boosté par le ritonavir
 - Risque ajusté majoré dans cohorte D:A:D : x 1,5
 - Risque ajusté non majoré dans cohorte FHDH
 - Ajustement plus complet, notamment tout historique ARV
 - Atazanavir boosté par le ritonavir
 - Pas de sur-risque ajusté (D:A:D, FHDH)

Prescriptions en France

- Darunavir seul (prezista[®]) 800 mg : 1 cp/jour
+ Ritonavir seul (norvir[®]) 100 mg : 1 cp/jour

- Atazanavir (reyataz[®]) 300 mg : 1 cp/jour
+ Ritonavir seul (norvir[®]) 100 mg : 1 cp/jour



Suivi du traitement

Surveillance clinique et biologique

- Consultation ou contact téléphonique à J10-J15, +/- M2
 - Evaluation compréhension des informations sur annonce Dg VIH
 - Evaluation compréhension des informations sur ARV
 - Réassurance
 - Evaluation observance
- ARN VIH à M1, M3, M6
 - Baisse de 2 \log_{10} cp/ml à M1
 - CV < 400 Cp/ml à M3
 - CV < 50 cp/ml à M6

Surveillance clinique et biologique

- Surveillance tolérance
 - Peau, douleurs abdominales, diarrhée, cauchemars
 - Rein, bilan hépatique
- Surveillance remontée des CD4 si $CD4 < 200/mm^3$
 - Gestion prophylaxie primaire PCP/toxoplasmose
- Génotype de résistance +/- dosage des ARV si reprise de la réplication du VIH



Quelles modifications et pourquoi ?



**Modification pour simplification
ou allègement**



Simplification

Stratégies injectables (Long Acting)

CAB + RPV LA IM

- INI : Cabotegravir

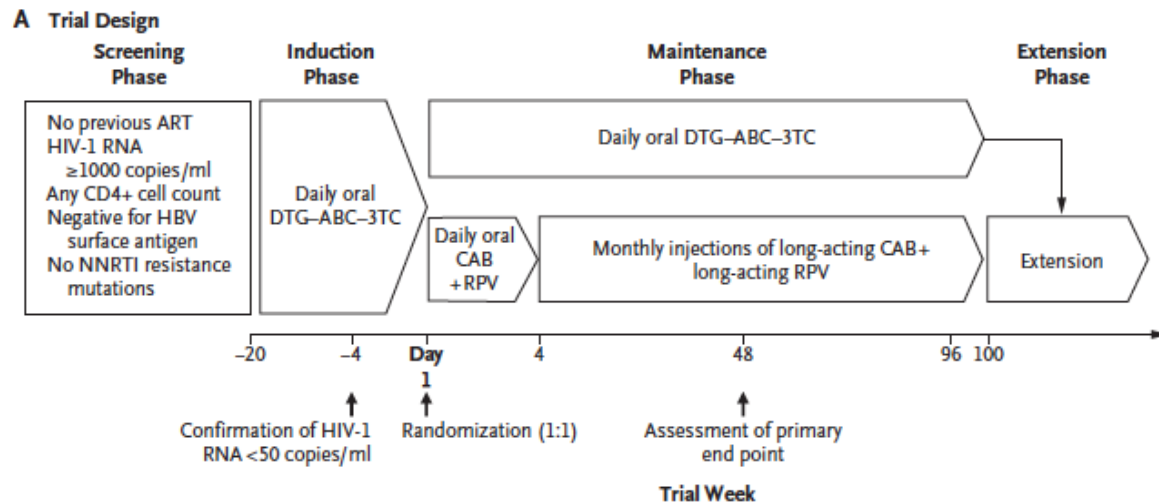
- Phase de leading : 30 mg/j per os pendant 28 jours
- Puis 600 mg IM J0, M1 puis / 2 mois (Vocabria®) (+/- 7 jours)
- Barrière génétique intermédiaire entre RAL et DTG

+

- INNTI : rilpivirine

- Phase de leading : 25 mg/j per os pendant 28 jours
- Puis 900 mg IM J0, M1 puis / 2 mois (Rekombys®) (+/- 7 jours)
- Effets secondaires : douleurs au point d'injection
- FDR d'échecs : obésité ≥ 30 kg/m² -> dosages à M1, résistance archivée à rilpivirine, sous-type VIH1 A6/A1

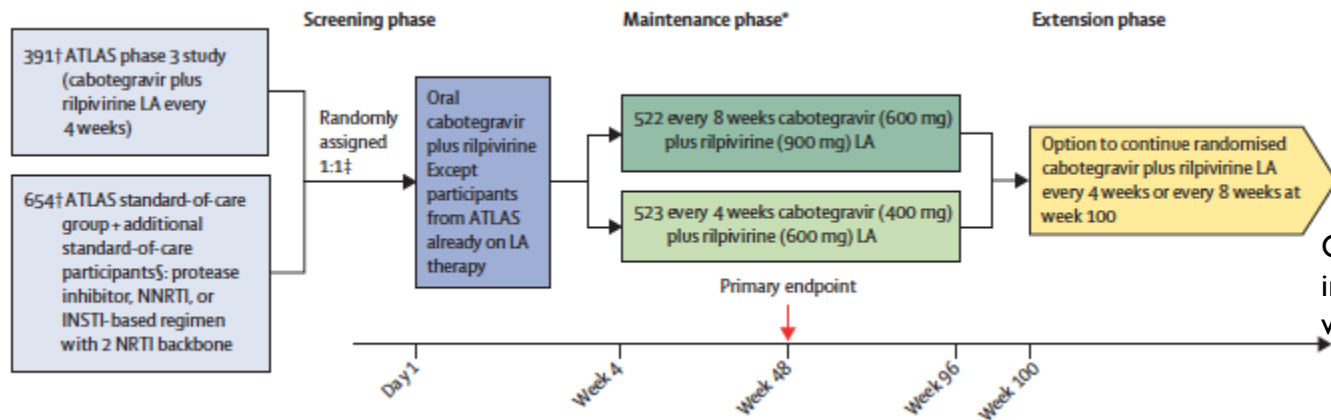
Etudes en initiation



Premier essai clinique :
 injection **tous les mois**

Table 2. Efficacy Outcomes at Week 48.

| Outcome | Long-Acting Therapy (N=283) | Oral Therapy (N=283) | Difference (95% CI) | Adjusted Difference (95% CI)* |
|--|-----------------------------|----------------------|---------------------|-------------------------------|
| <i>percentage points</i> | | | | |
| Intention-to-treat exposed population | | | | |
| HIV-1 RNA level — no. (%) | | | | |
| <50 copies/ml | 265 (93.6) | 264 (93.3) | 0.4 (-3.7 to 4.4) | 0.4 (-3.7 to 4.5) |
| ≥ 50 copies/ml† | 6 (2.1) | 7 (2.5) | -0.4 (-2.8 to 2.1) | -0.4 (-2.8 to 2.1) |



Comparaison :
injection tous les mois
vs tous les 2 mois

| | Every 8 weeks group (n=522) | Every 4 weeks group (n=523) | Difference in proportion* (95% CI) | Adjusted† difference in proportion (95% CI) |
|--|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|---|
| Intention-to-treat exposed analysis | | | | |
| Plasma HIV-1 RNA <50 copies per mL (key secondary endpoint)‡ | 492 (94%) | 489 (93%) | 0.8 (-2.2 to 3.7) | 0.8 (-2.1 to 3.7) |
| Plasma HIV-1 RNA ≥50 copies per mL (primary endpoint)§ | | | | |
| Total | 9 (2%) | 5 (1%) | 0.8 (-0.6 to 2.2) | 0.8 (-0.6 to 2.2) |

Avantages et limites

- **Avantages**

- Confort des prises espacées
- Maintien du secret, vie privée, protection du risque de stigmatisation
- Gestion de la lassitude des PVVIH des prises orales quotidiennes, aide à l'observance

+

- **Inconvénients**

- Douleur au point d'injection
- Venir plus souvent dans le système de soin (injections tous les 2 mois)
- Ne pas oublier les délais de ré-injections
- Acquisition de résistance si monothérapie => génotype (rilpivirine)
- Longue demi-vie et retard à élimination si intolérance
- Problématique de la PrEP, difficulté diagnostique d'une séroconversion

En switch

- Si charge virale indétectable
 - Après « au moins 6 mois de CV indétectable »
- Phase orale initiale devenue facultative
 - Traitement bien toléré
- Pas si co-infection virale VHB
- Vérifier absence de mutation de résistance archivée à une des deux molécules
 - notamment à la rilpivirine
 - surtout si prise antérieure de INNTI
 - Génotype sur DNA



Allègement

Quels allègements ont été étudiés ?

- Réduction de dose (efavirenz, en Asie)
- Monothérapies d'IP ? (avec darunavir, +/-)
- Epargne de classe
- Epargne de jour

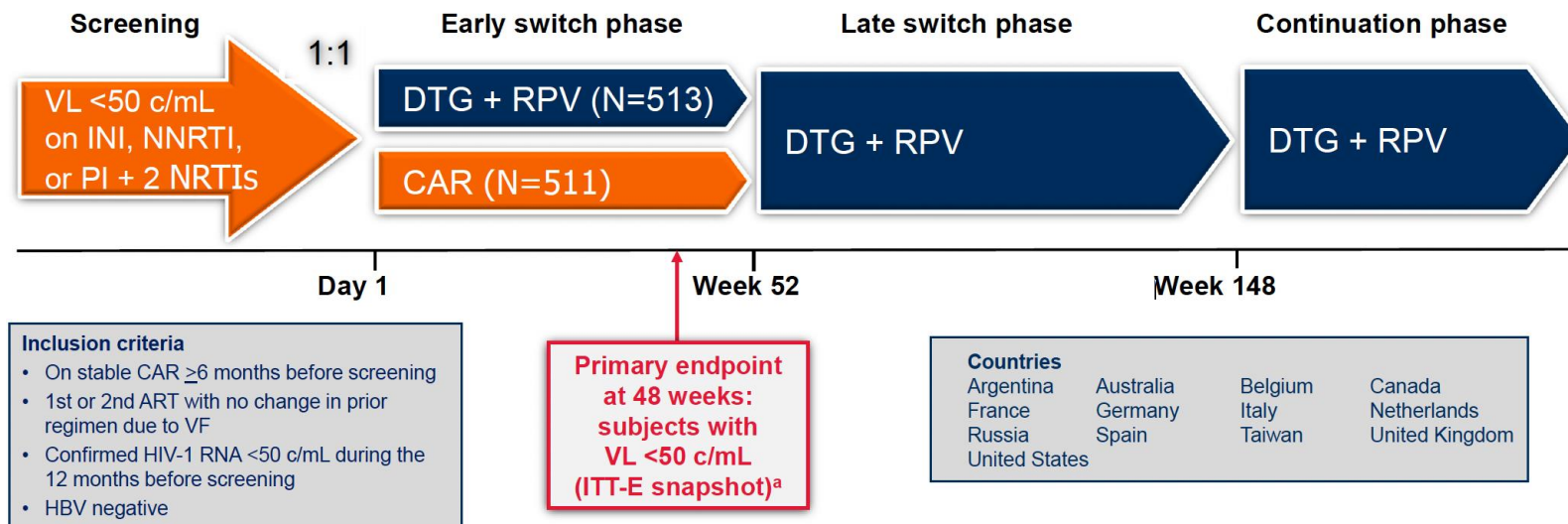
Epargne de classe

- Intérêt :
 - réduire le nombre de comprimés
 - Réduire le nombre de classes d'ARV et donc les toxicités
 - Réduire le coût
- **Dolutegravir + NRTI** (3TC) **ou NNRTI** (rilpivirine)
 - Proposé avec 3TC (dovato[®]) : initiation ou switch
 - Proposé avec rilpivirine (juluca[®]) : switch
- **Darunavir/r + NRTI** (3TC) **ou NNRTI** (rilpivirine, échecs)
- **(Raltegravir + Etravirine)**

Switch vers DTG + RPV

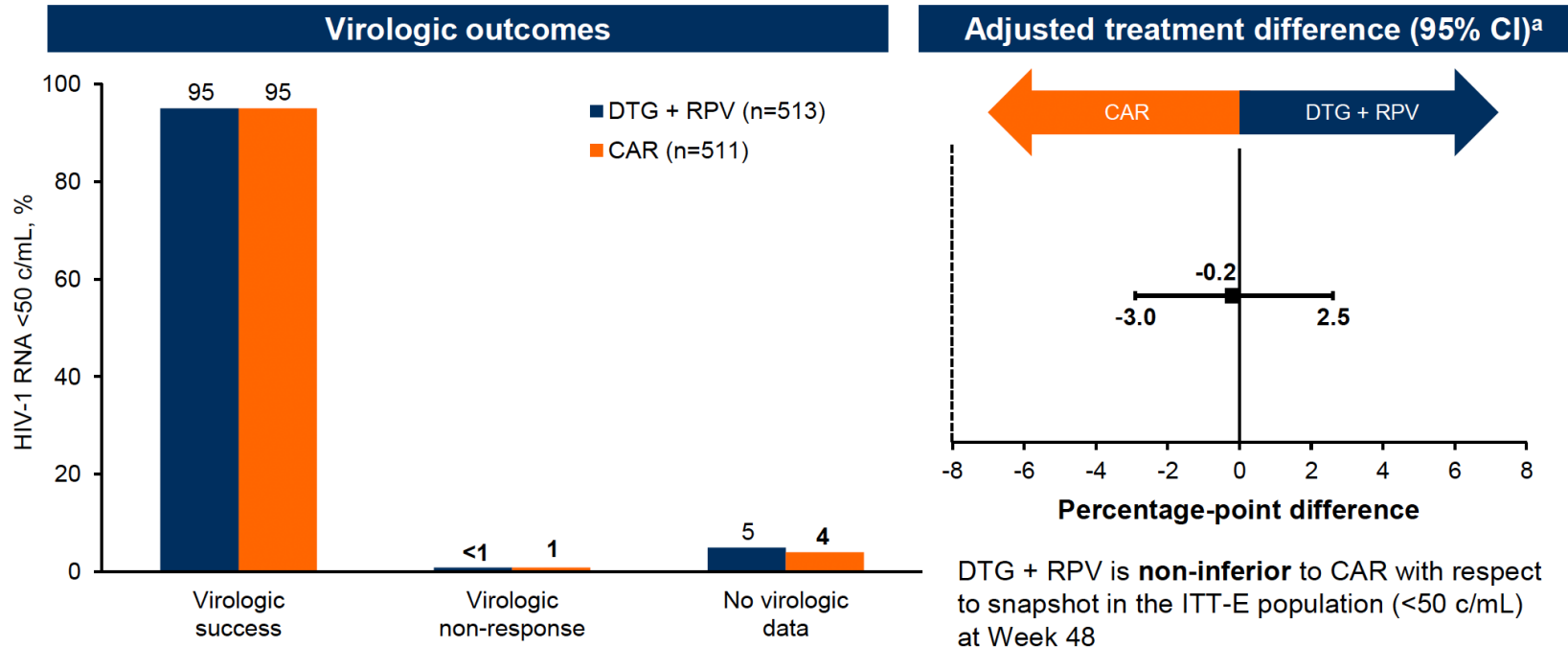
SWORD-1 and SWORD-2 Phase III Study Design

Identically designed, randomized, multicenter, open-label, parallel-group, non-inferiority studies



^a-8% non-inferiority margin for pooled data. -10% non-inferiority margin for individual studies

Snapshot Outcomes at Week 48 (Pooled)



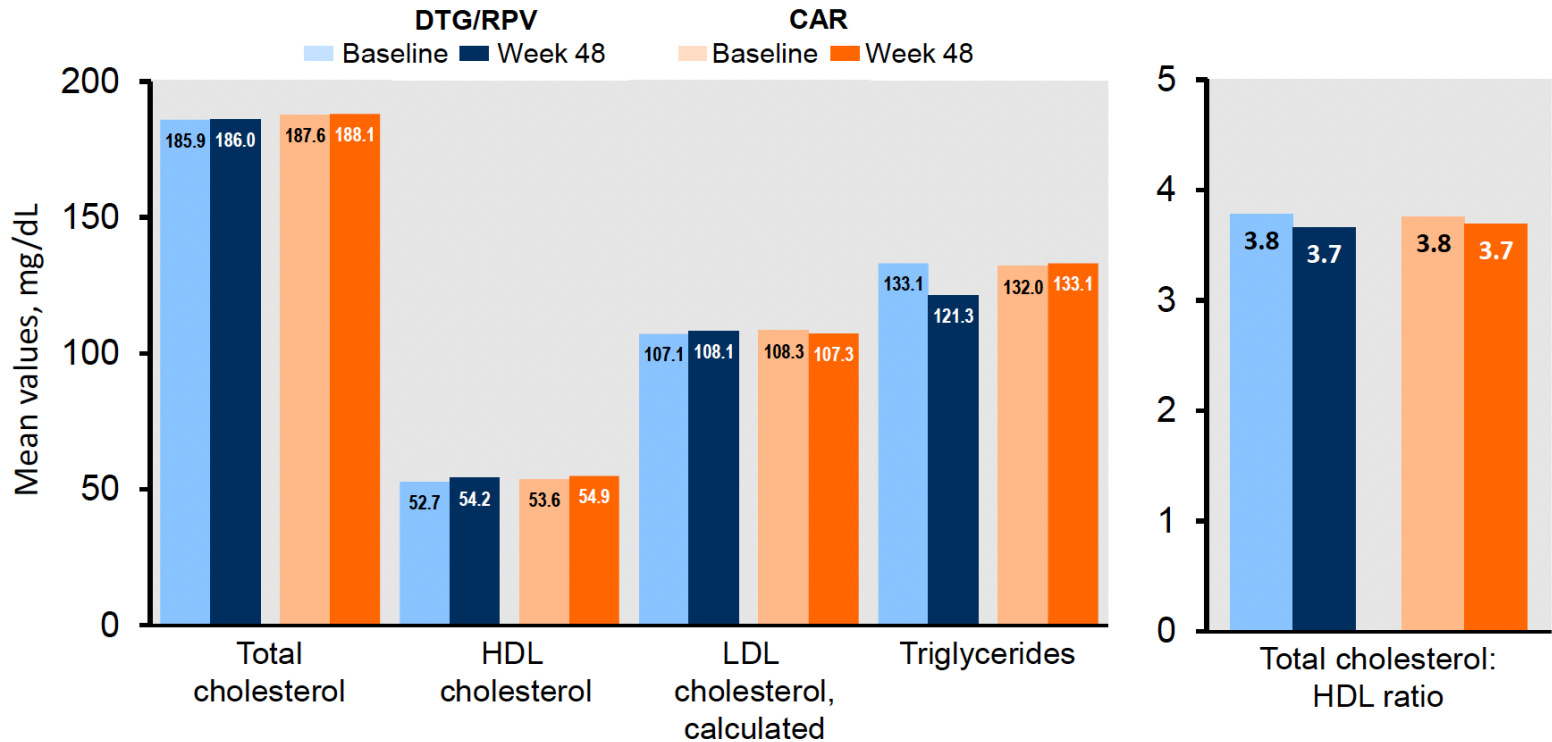
^aAdjusted for age and baseline 3rd agent.

Libre et al. CROI 2017; Seattle, WA. Abstract 2421.

Pas de différence dans la fréquence des arrêts de traitement pour effet secondaire (3%)

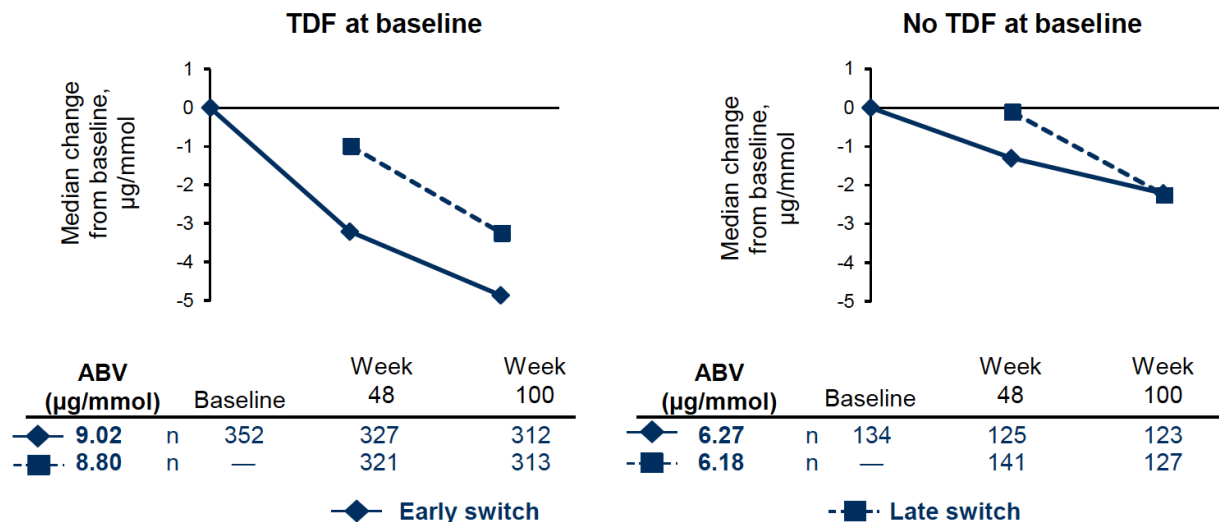
Change in Serum Lipids at Week 48

Pooled Data Early Switch Phase



- Improvements in renal tubular function, as measured by changes from baseline in urine retinol-binding protein/creatinine ratio and urine beta-2 microglobulin/ creatinine ratio (not shown), were maintained at Week 100 in the early-switch group

Change From Baseline in Retinol-Binding Protein/Creatinine Ratios at Week 48 and Week 100

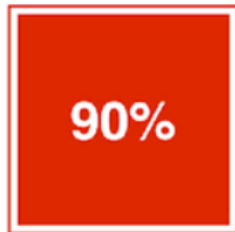


ABV, absolute baseline value (collected at baseline in the SWORD studies, before any treatment switch).

- **Pas d'étude en initiation**

Epargne de jour

- Cycles courts de traitement
- Intérêt :
 - réduire le nombre total de comprimés et donc la toxicité
 - Réduire le coût
 - Améliorer la qualité de vie : permettre des « WE » off, repos



Diagnosed



On treatment



Virally suppressed



Good health-related
quality-of-life

=> 95% en 2030



| | US trial in adolescents Rudy AIDS RHR 2009 | ICCARRE Leibowitch FASEB J 2015 | ICCARRE | ANRS 162-4D De Truchis AIDS 2016 |
|---------------------------------|---|---|----------------|--|
| Study type | Single-arm | Single-arm | | Single-arm |
| Duration | 48w | 87w per patient (67% >2.5y) | | 48w |
| Patients | N=32 Most heavily pre-treated Suppressed VL<200 | N=94 Some heavily pre-treated, Suppressed VL<50 | | N=100 Suppressed VL<50 |
| Countries | US | France | | France |
| Population | 14-24 yrs 47% perinatally infected | Adults | | Adults (82% men) Most MSM |
| ART 3rd agent | All PI-based regimens (1/3 not boosted) | NNRTI and PI/r (+/-Ral) 36% EFV | | NNRTI and PI/r 40% EFV |
| Viral load monitoring | 4→8 weekly After 3/7 off | 12 weekly | | 4→8 weekly After 3/7 off |
| Main outcome | 12 (38%) had VL>400 18 (56%) discontinued SCT for any reason | No viral rebound | | 96% therapeutic success (3 pts VL>50) |
| Conclusions | Further evaluation may be warranted | Promising strategy; led to ANRS 162-4D | | Promising strategy; led to QUATUOR (RCT) |

- **De quoi s'agit-il ?**

- Il ne s'agit pas d'une interruption de traitement
- Il s'agit de courtes pauses du traitement (= quelques jours) avec maintien d'une suppression virologique

- **4 days on 3 off**

- US trial in youth (Rudy 2009) ¹
- ICCARRE (France) ²
- ANRS I62-4D (France) ³

- **5 days on 2 days off**

- FOTO = Five days On, Two days Off (US)⁴
- Trial in Uganda (Reynolds 2010)⁵
- BREATHER (multi-country)⁶

1. Rudy BJ. 2009

2. Leibowitch J. 2010, 2015

3. De Truchis AIDS 2016, IAS 2017

4. Cohen CJ. 2008, IAS 2009

5. Reynolds 2010

6. BREATHER. Lancet HIV 2016;

Turkova A. CROI 2017

Essai Quatuor

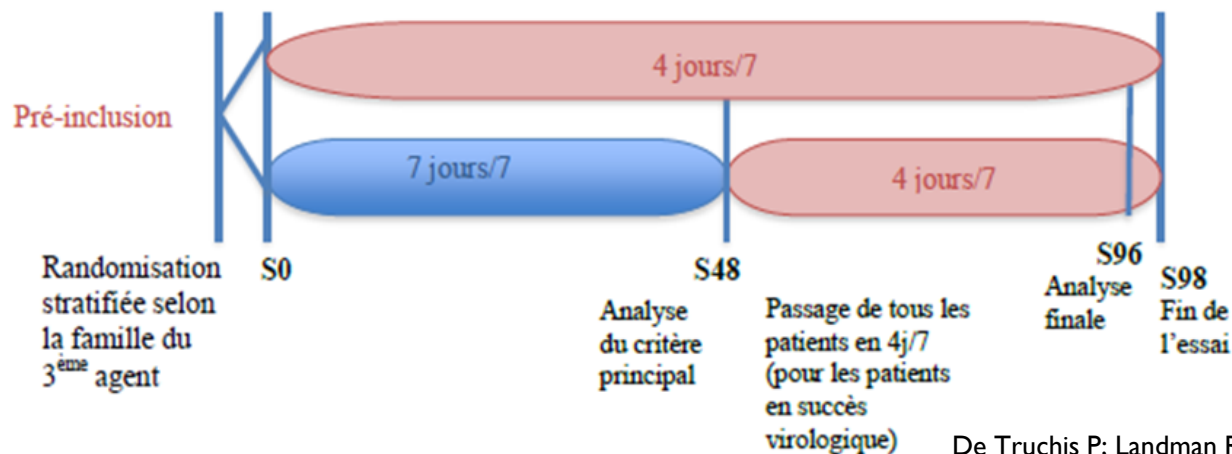
Essai clinique, randomisé, non-infériorité, ouvert

Pas d'ATCD d'échec

Trithérapie avec IP, NNRTI ou INI

4j/7 vs 7j/7 48 sem puis 4j/7

N=636, 1/3 avec INI



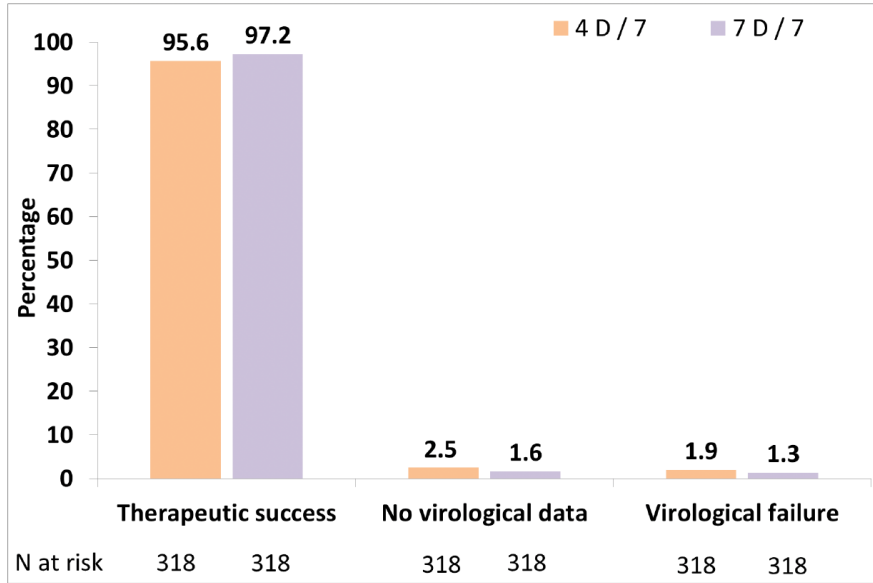
Non inferiorité démontrée : 4j vs 7j

- Résultats : S48 4j/7 vs 7j/7 : **non inférieur**
 - **Succès virologique** : 304/318 (96%) vs 308/318 (97%)
(adjusted difference -1,3%, 95% CI -4,2 à 1,7)
 - Echec virologique : 6 (2%) vs 4 (1%)
 - **Effets secondaires** grade 3-4 : 29 (9%) vs 39 (12%)
(p=0,32)
 - Amélioration **qualité de vie** : 153/258 (59%) vs 19/255 (7%) (p<.0001)
 - **Coût** des traitement 43% plus faible dans bras 4j/7
(p<.0001)

Caractéristiques à l'inclusion

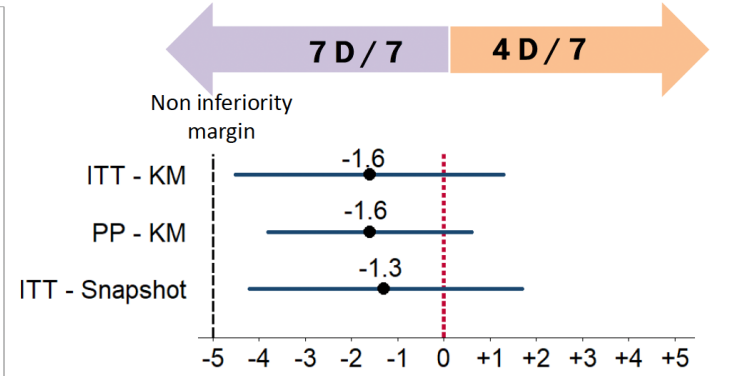
| Characteristics | Total n=636 |
|--|------------------|
| Age, year, median (IQR) | 49 (41 – 55) |
| Male sex, n (%) | 539 (84.7) |
| Geographic origin of birth, n (%) | |
| - Europe | 498 (78.3) |
| - Sub-Saharan Africa | 98 (15.4) |
| - Other | 40 (6.3) |
| MSM, n (%) | 426 (67.1) |
| CD4 nadir (cells/mm ³), median (IQR) | 298 (195 – 412) |
| CD4 at screening (cells/mm ³), median (IQR) | 689 (533 – 884) |
| Duration on ARV, year, median (IQR) | 6.9 (4.0 – 12.4) |
| Duration of virological suppression (<50 c/mL), year, median (IQR) | 5.8 (3.3 – 9.6) |
| Baseline NRTI, n (%) | |
| - TDF-TAF/FTC | 460 (72.6) |
| - ABC/3TC | 174 (27.4) |
| Baseline third agent class, n (%) | |
| - INI (DTG/EVG/RAL) | 304 (47.8) |
| - NNRTI (RPV/EFV/ETR) | 296 (46.5) |
| - PI (DRV/ATV/LPV) | 36 (5.7) |

QUATUOR - Primary endpoint at W48 KM estimation (ITT)

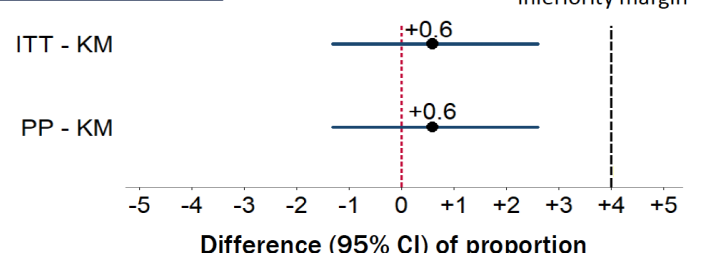


treatment differences adjusted by third agent stratification using the Cochran-Mantel-Haenszel method

Therapeutic success



Virological failure



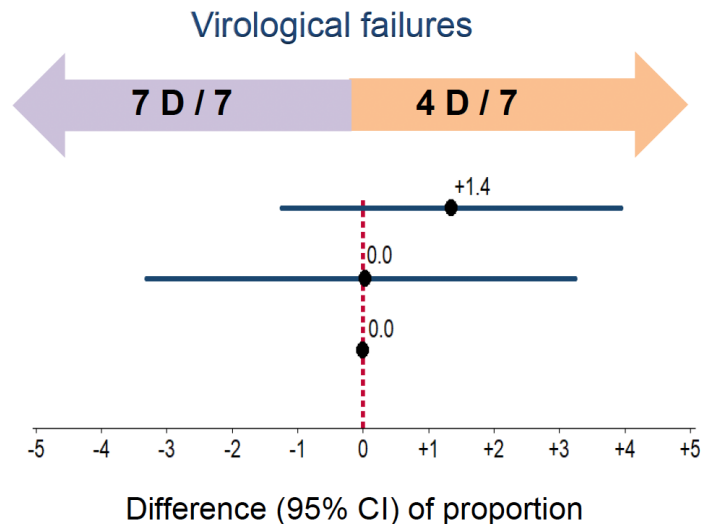
QUATUOR - Treatment failure at W48

| | 4 D / 7 n = 318 | 7 D / 7 n = 318 |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|
| VIROLOGICAL NON-RESPONSE | | |
| Confirmed VL > 50c/mL | 6 | 4 |
| NO VIROLOGICAL FAILURE DATA | | |
| Death | 2* | 0 |
| Discontinuation because of AE | 1** | 0 |
| Lost to follow-up | 0 | 1 |
| Patient decision | 5 | 4 |

Cause of death: sudden cardiac death (1), pulmonary cancer (1) ** Discontinuation for AE: depression

QUATUOR - Virological failure sub-group analysis according to the 3rd agent class

| 3 rd agent | 7 D / 7 | 4 D / 7 |
|-----------------------|-------------|-------------|
| INI (n=304) | n=1 (0.7 %) | n=3 (2.0 %) |
| NNRTI (n=296) | n=3 (2.1 %) | n=3 (2.0 %) |
| PI (n=36) | n=0 (0.0 %) | n=0 (0.0 %) |



Other sub-group analyses: No statistical difference based on CD4 nadir, duration of VL <50 c/mL, prior VF, or CD4/CD8 ratio

Caractéristiques des échecs virologiques confirmés

| Arm | ARV regimen | Time of VF | Suspected VF /Confirmed VF (c/mL) | Susceptibility ** to current current treatment at failure | Modification of strategy | Modification of treatment | Virological outcome VL < 50 50 c/mL at last visit |
|-------|---------------------|------------|-----------------------------------|---|--------------------------|---------------------------|---|
| 4 D/7 | TDF+FTC+RPV V | W12 | VL=83 VLc=91 | S | YES | NO | YES |
| | TDF+FTC+RPV V | W12 | VL=713 VLc=69700 | R to 3TC/FTC, RPV | YES | YES | YES |
| | TAF+FTC+EVG/ G/c | W24 | VL=736 VLc=1710 | S | YES | YES | YES |
| | TAF+FTC+EVG/ G/c | W36 | VL=393 VLc=241 | S | YES | YES | YES |
| | TDF+FTC+RPV V | W36 | VL=69 VLc=129 | R to 3TC/FTC, RPV | YES | YES | YES |
| | ABC+3TC+RAL L | W48 | VL=331 VLc=230 | R to ABC, 3TC/FTC, RAL | YES | YES | YES |
| 7 D/7 | TDF+FTC+RPV V | W36 | VL=60 VLc=229 | NAmp | NR | NO | YES |
| | ABC+3TC+DTG G | W48 | VL=432 VLc=372 | S | NR | NO | YES |
| | TDF+FTC+RPV V | W48 | VL=1502 VLc=963 | S | NR | YES | YES |
| | ABC+3TC+RPV V | W48 | VL=62 VLc=105 | R to RPV | NR | YES | NO (52 c/mL) |

* Sanger sequencing

** resistance associated mutations Accorml

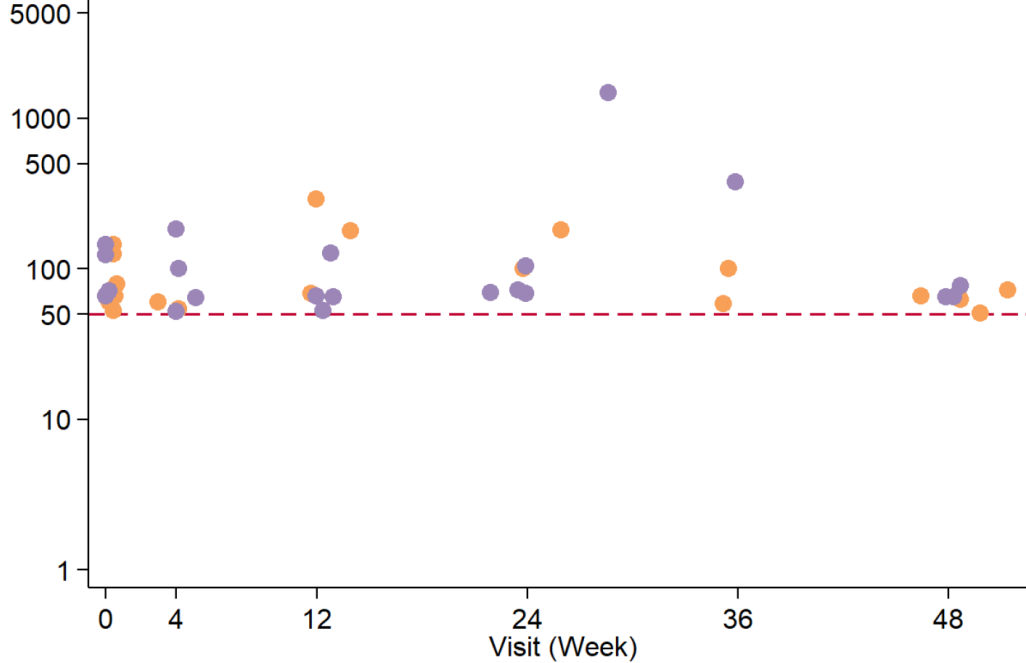
S : susceptibility R : resistance

NAmp : not amplified

NR : not relevant

QUATUOR - Occurrence of viral blips

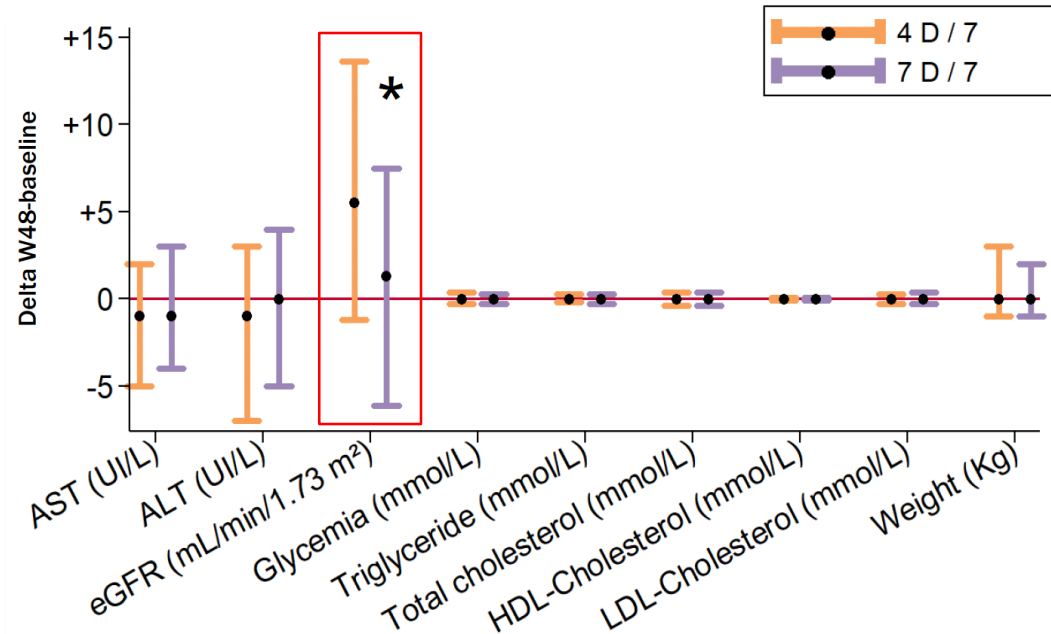
HIV Plasma Viral Load (c/mL)



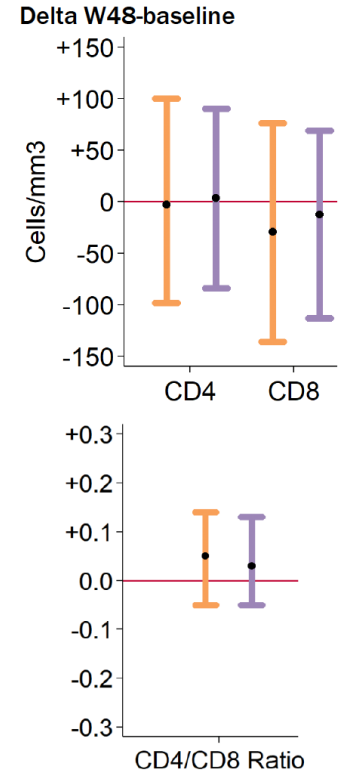
| | WO | After WO |
|--------|----|----------|
| 4 D/ 7 | 6 | 13 |
| 7 D/ 7 | 4 | 17 |

No statistical difference between 4D /7 and 7D /7

QUATUOR - Median changes between baseline and W48




*p-value<0.05



Peut-on aller plus loin ?

Epargne de classe + de jour ?

- Bithérapies 4 jours / 7 (essai DUETTO)
 - Dolutegravir + epivir
 - Dolutegravir + rilpivirine
 - Darunavir + epivir
- Après une phase de 7j/7 et/ou en switch
- 433 patients : S48 : 8 (3,7%) échecs (4j) vs 0 échecs (7j)
- **Non infériorité non démontrée** -> arrêt de l'étude (analyse intermédiaire)

- 
- Pour le suivi post-essai des participants inclus dans l'essai ANRS 177 DUETTO, en succès virologique dans le bras 4 jours/7, il convient de discuter de l'opportunité de revenir à une stratégie 7 jours/7.
 - Pour ceux qui souhaiteraient, en accord avec leur clinicien, maintenir la stratégie 4 jours/7, il est recommandé de conserver une surveillance virologique et pharmacologique rapprochée, c'est à dire tous les 3 mois.



Modification pour échec

Définitions

- **Contrôle** de la réplication virale
 - CVVIHI < 50 cp/ml ou CV < 40 cp/ml
- **Succès virologique**
 - Contrôle de la réplication virale depuis **au moins 6 mois**
- **Echec virologique**
 - Au moins 2 CV > 50 ou 40 cp/ml, espacées de 2 à 4 sem
 - Réplication de faible niveau < 200 cp/ml ou de fort niveau \geq 200 cp/ml
 - Echec virologique **initial** (non obtention du contrôle virologique dans les 6 mois à un an de l'initiation des ARV) ou échec virologique **secondaire** = **rebond** (après un contrôle initial)
- **Blip** = une seule CV détectable < 1000 cp/ml, non confirmée sur un 2^e prélèvement dans le mois suivant
 - « Accident répliatif ponctuel », parfois associé à une infection intercurrente

Définitions

- **Suppression virologique**
 - Au moins 2 CV consécutives < 50 Cp/ml
- **Rebond virologique**
 - Virémie persistante de faible niveau
 - CV entre 51 et 199 cp/ml sur deux prélèvements consécutifs
 - Echec virologique « avéré » (avec répllication plus élevée)
 - CV \geq 200 Cp/ml sur 2 prélèvements successifs, ou une seule CV \geq 1000 cp/ml
 - Associés tous les deux aux événements non SIDA sévères
 - Virémie de faible niveau associée à échec
 - Risque de sélection de mutations de résistance

Causes de l'échec

- 1^{ère} cause = défaut d'observance
 - Effets secondaires
 - Troubles neuro-cognitifs
 - Difficultés socio-économiques, horaires de travail, secret du diagnostic
 - Voyages, retour au pays
 - Nb et taille des cp, nb prises
- Lié au virus
 - Résistance virale avant l'initiation du traitement
 - CV initiale élevée
- Lié au traitement
 - Faible barrière génétique
 - Puissance antirétrovirale sub optimale
 - Interactions médicamenteuses

Etudes de cohorte, données sociales

- Ensemble des PVVIH
 - Diagnostic tardif
 - CV > 30 000 cp/ml ; Nadir CD4 < 100 ; Stade SIDA
 - Traitements ARV moins efficaces ou moins bien tolérés
 - Périodes de diagnostic anciennes ; ART sans NNRTI ou INI ; retard à indétectabilité
 - Age plus jeune
- Chez les migrants
 - Niveau d'éducation
 - Difficultés financières perçues, abs d'emploi, précarité (score EPICES)
 - Secret, ne pas vivre chez soi, absence de soutien de l'entourage
 - Voyage et retour retardé, événement intercurrent pendant le voyage

Que proposer ?

- Discussion observance, partage du secret, soutien, difficultés sociales
- Reprendre les **principaux messages du VIH**
 - Espérance de vie
 - U = U
- Contrôler la **CV**, vérifier l'immunité (CD4, %, CD4/CD8)
- Faire un **génotype** sur ARN (et récupérer les génotypes antérieurs, à réinterpréter avec algorithme le plus récent)
- Si échec d'amplification virale, faire génotype sur DNA (mauvaise VPN)
- Revoir l'histoire thérapeutique

Si ATCD d'échec sous INNTI, raltégravir, 3TC/FTC (faible barrière génétique) ne pas reprendre ces traitements même en absence de résistance sur le génotype actuel

Prise en charge

- Tenir compte d'une **éventuelle co-infection VHB**
 - Soit laisser TDF ou TAF, soit modifier pour entécavir
- Si traitement en 4j/7, reprendre **7j/7**
- Si bithérapie, reprendre une **trithérapie**
 - comportant au moins deux, au mieux trois ARV
 - actifs sur le génotype
 - et/ou appartenant à une classe non encore utilisée
- **Ne pas garder un traitement avec faible barrière à la résistance** si répliation persistante de faible niveau (risque de mutations augmente avec le niveau de répliation virale)

Prise en charge

- Discussion en RCP++
- Modifier pour traitement comprenant ARV avec bonne barrière génétique à la résistance : BIC, DTG, DRV/r
 - En absence de résistance ou M184V uniquement (résistance 3TC/FTC), associer avec ABC/3TC ou TDF/FTC ou TAF/FTC
 - Si une ou plusieurs mutations de résistance
 - associer 3 molécules selon le génotype,
 - parmi :
 - . INTI, INNTI (DOR, ETR), IP (DRV/r), INI (BIC, DTG),
 - . anciens ARV de 2^{de} ligne inhibiteurs d'entrée du VIH (enfuvirtide = inhibiteur de fusion (inh gp41 trans-mb) 90 mgx2/j SC ou maraviroc = inhibiteur du CCR5),
 - . nouvelles classes thérapeutiques
 - Association DTG 50 mg x 2/j + DRV/r efficace
- Contrôler CV un mois après la modification

Nouvelles classes thérapeutiques

- Fostemsavir (rukobia[®])
 - Inhibiteur d'entrée
 - Prodrogue du temsavir, inhibiteur attachement de gp120
 - Posologie : 600 mgx2/j per os
 - Efficacité virologique quand associé à au moins un ARV actif : 54% à S48, 64% à S96
 - Efficacité quand aucun traitement commercialisé actif dans le traitement optimisé : 38% à S48 et 37% à S96
 - Effets secondaires modérés : diarrhée, nausées, céphalées
 - A l'échec, mutations de résistance sur la GPI20

Nouvelles classes thérapeutiques

- **Ibalizumab (trogarzo[®])**
 - **Inhibiteur d'entrée**, inhibiteur post-attachement du VIH
 - Anticorps monoclonal **IgG4 se liant au CD4** (2nd domaine extracellulaire du R_c CD4+)
 - Inhibe les modification conformationnelle du complexe gp120/CD4 indispensable à l'entrée du virus
 - Posologie : DC 2000 mg puis 800 mg / 2 sem (+/- 3 jours), **IV** ; reprendre schéma initial si délai injection > 3 jours
 - **Retiré du marché européen** par le laboratoire en déc 2022, autorisation d'accès compassionnel
 - Efficacité virologique (CV < 50 cp/ml) quand associé à au moins un ARV actif : 43% à S24, 59% à S48
 - Réponse durable entre S24 et S48
 - Actif sur VIH2

Nouvelles classes thérapeutiques

- **Lenacapavir (sunlenca®)**
 - **inhibiteur de la capsid du VIH**
 - Agit sur la décapsidation et transport nucléaire dans la cellule
 - Agit sur le relargage du virus de la cellule
 - Agit sur l'assemblage de la capsid hors de la cellule
 - **Posologie :**
 - 600 mg per os J1, J2, 300 mg J8
 - Puis 927 mg SC J15
 - Puis 927 mg SC **toutes les 26 sem** (+/- 2 sem)
 - **Efficacité virologique (< 50 cp/ml) avec traitement optimisé chez PVVIH avec résistance à au moins 2 molécules d'au moins trois des quatre principales classes, 46% avec résistance dans les 4 classes**
 - 81% à S26, 78% à S52
 - **Pas de résistance croisée avec autres ARV mais barrière génétique faible**
 - **Actif sur VIH2**

Nouvelle classe thérapeutique ?

- **AC UB-421 : semzuvolimab**
 - Anticorps monoclonal (mAb) **anti-CD4** (domaine I)
 - Testé initialement dans des stratégies d'interruption d'ARV
 - Traitement en association avec lenacapavir
 - Un homme avec virus résistant à tous les ARV commercialisés dont ibalizumab + sarcome de Kaposi
 - Diminution progressive de CV jusqu'à < 20 cp/ml à un an, stable sur les 30 mois de suivi
 - Augmentation des CD4
 - Pas d'émergence de résistance



Modification pour intolérance

Insuffisance rénale chronique

- Prise en charge syndrome métabolique, HTA, diabète, tabac, obésité
- Contreindication médicaments néphrotoxiques (AINS)
- Echographie rénale +/- doppler artériel
- Adresser à néphrologue quand clairance < 60 ml/mn
- Adaptation de posologie si clairance < 50 ml/mn :
3TC/FTC, TDF
- TDF non recommandé si clairance < 30 ml/mn
- Arrêt TDF si syndrome de Fanconi

Risque cardiovasculaire

- VIH = sur-risque cardiovasculaire
- Sur-représentation des FDR CV habituels (tabac, HTA, stress, dépression et absence d'activité physique, drogues comme cannabis, cocaïne, amphétamines)
- Estimation du risque CV chez hommes > 40 ans, femmes > 45 ans :
 - Tabagisme, IMC ≥ 25 kg/m², dyslipidémie (LDLc $\geq 1,16$ g/l), HTA, diabète sucré, IRC, mort subite ou maladie cardiovasculaire chez un parent
- Prise en charge
 - Sevrage tabac
 - Education hygiénodiététique
 - Traitement HTA (TA $\geq 140/90$)
- Cs cardiologie si > 50 ans et au moins un FDR CV

Prise en charge dyslipidémie

- Modifier IP/r ou EFV pour une autre molécule
- Modifier trithérapie avec TAF pour DTG/3TC
- Statines
 - Rosuvastatine (5 à 20 mg/j) plus efficace que pravastatine à faire baisser le LDLc
 - Atorvastatine (10 à 80 mg/j), ne pas dépasser 10 mg/j si avec ATV/r, 20 mg/j si avec DRV/r
- **Cible LDLc** si risque CV majeur (antécédents familiaux de MCV, tabagisme, HTA, dyslipidémie, obésité ou toute autre comorbidité à RCV) : < 1g/l + contrôle FDR CV

Prise en charge diabète

- Définition : glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L (1,26 g/L) vérifiée à 2 reprises
- Associé à la prise de poids liée aux différents traitements
- Privilégier ARV plus favorables sur le plan métabolique (RPV, DOR) mais stratégie non évaluée
- Education diététique
- Prise en charge autres FDR CV, dont surpoids/obésité, HTA (syndrome métabolique)
- Metformine en première intention (500 mgx2/j) – attention interaction avec DTG

Gestion de la prise de poids

- Surpoids et obésité associés à augmentation de la mortalité
- Switch TDF vers TAF associé à prise de poids
- INI associés à prise de poids
- Conseils diététiques peu efficaces
- Sleeve gastrectomie possible pour obésité morbide (IMC > 40 kg/m²) mais reprise du poids si pas de modification des habitudes alimentaires (grignotage)
- Réversibilité mal connue :
 - Switch régime avec TAF/FTC/DTG vers TDF/FTC/DTG : Perte de poids uniquement chez les femmes
 - Switch régime avec TAF vers régime avec TDF (TDF/3TC/DOR ou TDF/FTC/RIL) : perte de poids chez tous, surtout femmes et personnes de peau noire
 - Switch trithérapie avec TAF pour DTG/3TC ou CAB/RPV sans effet
 - Relais INI vers Doravirine ? Stabilisation du poids à 12 et 24 mois d'après une étude

Gestion de la prise de poids

- **Analogues du GLP1** : futur dans le VIH ?

- Semaglutide (Wegovy®)

Perte de poids de 15%

accès précoce en France 2022-2023

- Obésité avec IMC ≥ 30 kg/m²
 - + au moins une comorbidité liée au surpoids (hypertension artérielle, dyslipidémie, maladie cardiovasculaire, syndrome d'apnée du sommeil appareillé)
 - Négociation HAS en cours pour remboursement
- Tirzepatide (Mounjaro®), actif sur GLP1 et GIP – AMM USA
- Retatrutide :
 - Agoniste de 3 Rc hormonaux : GLP1, GIP et glucagon
 - Réduit la prise calorique et augmente le métabolisme basal
 - phase II : perte de poids de 24,2% en 11 mois

Dépistage des cancers

- Dépistage régulier
 - Cancer anus chez MSM ou lésion HPV, cancer col utérus,
 - sein, colon quand > 50 ans,
 - Prostate après 50 ans,
 - poumon après 50 ans si tabac,
 - foie si hépatite virale chronique
- Adaptation des traitements ARV selon interactions avec molécules anti-cancéreuses
- Prophylaxie des infections opportunistes selon conséquences des traitements du cancer sur l'immunité (chimiothérapie, immunothérapie)

Conclusion

- **Traitement initial standardisé**
 - INI ou doravirine
 - TAF/FTC ou TDF/FTC ou ABC/3TC
- **Gestion de l'échec**
 - Trithérapie, 7 jours / 7
 - Génotype
- **Gestion des effets secondaires**
 - Rein
 - Cœur
 - Poids
 - Diabète



MERCI