



Année 2018

UNIVERSITE DE LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
DES DE MEDECINE GENERALE

**Comment améliorer la qualité de vie des personnes vivant avec le  
VIH avec un long suivi ?  
Etude observationnelle rétrospective de l'intérêt de l'association  
TENOFVIR/EMTRICITABINE/ELVITEGRAVIR/COBICISTAT avec  
DARUNAVIR**

Présentée et soutenue publiquement le 12 Décembre 2018

**Par GARNOTEL Marie  
Née le 14/06/1989 à Reims**

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Jean Marc LEFEBVRE**

**Madame le Docteur Faïza AJANA**

**Madame le Docteur Agnès MEYBECK**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Olivier ROBINEAU**





Année 2018

UNIVERSITE DE LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
DES DE MEDECINE GENERALE

**Comment améliorer la qualité de vie des personnes vivant avec le  
VIH avec un long suivi ?  
Etude observationnelle rétrospective de l'intérêt de l'association  
TENOFVIR/EMTRICITABINE/ELVITEGRAVIR/COBICISTAT avec  
DARUNAVIR**

Présentée et soutenue publiquement le 12 Décembre 2018

**Par GARNOTEL Marie  
Née le 14/06/1989 à Reims**

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Jean Marc LEFEBVRE**

**Madame le Docteur Faïza AJANA**

**Madame le Docteur Agnès MEYBECK**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Olivier ROBINEAU**

## LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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

Vis comme si tu devais mourir demain. Apprend comme si tu devais vivre toujours.

GANDHI

# RESUME

## **Introduction**

La simplification du traitement des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) augmente la tolérance et l'observance du traitement. L'une de ces stratégies de simplification est l'association d'EMTRACITABINE, de TENOFOVIR ALAFENAMIDE, de COBICISTAT et d'ELVITEGRAVIR en un comprimé ajouté au DARUNAVIR en un comprimé, les deux pris une fois par jour. Ce traitement (EVG/COB/FTC/TAF-DRV) pourrait présenter un intérêt chez les patients ayant une longue histoire thérapeutique du VIH. Ce travail décrit les PVVIH qui bénéficient de cette thérapie simplifiée dans le nord de la France.

## **Matériels et méthodes**

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique sur les PVVIH qui ont fait l'objet d'un suivi dans quatre centres de prise en charge du VIH dans le Nord de la France. Les personnes qui recevaient l'association fixe EVG/COB/FTC/TAF-DRV en une prise (patients simplifiés), associée au RITONAVIR (patients boostés) ou associée à d'autres traitement étaient incluses. Les données sur les patients ont été extraites de la base de données NADIS. Une analyse descriptive de la population et des sous-groupes a été effectuée, axée sur les antécédents thérapeutiques, les raisons du changement thérapeutique, l'efficacité immuno-virologique, l'observance et les effets secondaires associés.

## **Résultats**

Trente-cinq patients ont été inclus dans cette étude, dont 8 femmes (23%) et 27 hommes (77%), avec un âge médian de 52 ans. L'infection à VIH a été diagnostiquée au stade du SIDA chez 28 patients (80%). Avant le traitement par EVG/COB/FTC/TAF-DRV, la durée médiane du suivi était de 22,9 ans et la durée de la multi-thérapie était de 18,3 ans. Le nombre de patients en succès virologique était de 23 (66%). La simplification a été débuté après une moyenne de 13 lignes de traitement.

Les raisons du switch étaient une demande de simplification dans la majorité des cas (17 cas, 49%). Sous traitement, 27 patients (77%) présentaient une charge virale indétectable et 2 patients (6%) étaient en échec virologique. Tous les patients sont encore sous traitement simplifié après un suivi médian de 17 mois. Le switch a permis au minimum une diminution du nombre de prise de comprimé de manière journalière (patients boostés et autres) et au mieux une prise unique (patients simplifiés).

## **Conclusion**

Cette étude démontre que la simplification reste possible même chez des patients multi-traités et peut permettre un succès virologique. Cette simplification entraîne parfois une augmentation du nombre de molécules inactives prises par les patients. Le ressenti de la simplification est à évaluer chez ces patients à l'historique de traitement conséquent. Le suivi à long terme de la tolérance est nécessaire.

# SUMMARY

## **Introduction**

Treatment simplification for people living with HIV (PLWHIV) is known to increase tolerance and compliance to treatment. One of these simplification strategies is the combination of EMTRACITABINE, TENOFOVIR ALAFENAMIDE, COBICISTAT and ELVITEGRAVIR in one tablet added to DARUNAVIR in one tablet, both taken once a day. This regimen (EVG/COB/FTC/TAF plus DRV) may be of interest for experienced patients with a long history of HIV therapy. This work describes PLWHIV which benefit of this simplified therapy in the north of France.

## **Materials and methods**

This is a multi-center retrospective observational study on PLWHIV who received follow-up in four centers for HIV care in the North of France. Individuals receiving the fixed combination EVG/COB/FTC/TAF-DRV in one dose (simplified patients), in combination with RITONAVIR (boosted patients) or in combination with other treatments were include. Patient data were extracted from the NADIS database. A descriptive analysis of the population and subgroups was conducted, focusing on therapeutic history, reasons for therapeutic change, virological efficacy, compliance and associated side effects.

## **Results**

Thirty-five patients were included in this study, including 8 women (23%) and 27 men (77%), with a median age of 52 years. HIV infection was diagnosed in the AIDS stage in 28 patients (80%). Before the EVG/COB/FTC/TAF-DRV treatment, the median follow-up time was 22.9 years and the duration of HAART was 18.3 years. The number of patients with virological success was 23 (66%). Simplification was started after an average of 13 processing lines.



The reasons for the switch were a request for simplification in the majority of cases (17 cases, 49%). Under treatment, 27 patients (77%) had an undetectable viral load and 2 patients (6%) were in virological failure. All patients are still on simplified treatment after a median follow-up of 17 months. The switch allowed at least a reduction in the number of tablets taken per day.

## **Conclusion**

This study shows that simplification is still possible even in very experienced patients and can lead to virological success. This simplification sometimes leads to an increase in the number of inactive molecules taken by patients. The feeling of simplification should be evaluated in these patients with a significant treatment history. Long-term monitoring of tolerance is necessary.

## TABLES DES MATIERES

Serment d'Hippocrate	p 4
Remerciements	p 5
Résumé	p 8
Listes des abréviations	p 13
Listes des tableaux et figures	p 14
I. Introduction	p 15
II. Problématique des patients VIH multi-traités	p 16
II.1 Le virus de l'Immunodéficience Humaine	p 16
II.1.A Généralités	p 16
II.1.B Epidémiologie	p 17
II.1.C Physiopathologie	p 18
II.1.D Clinique	p 21
II.2 Les antirétroviraux	p 22
II.2.A Généralités	p 24
II.2.B La résistance	p 25
II.2.C L'ère des thérapies simplifiées	p 27
II. 3 Les patients multi-traités	p 27
II.3.A Généralités	p 27
II.3.B Association TAF/FTV/ELV/COB : GENVOYA <sup>R</sup>	p 29
II.3.C DARUNAVIR : PREZISTA <sup>R</sup>	p 31
III. Travail observationnel sur les patients traités au moins par TAF/FTC/ELV/COB-DRV	p 32
III.1 Matériels et méthodes	p 32
III.2 Résultats	p 33
III.3 Discussion	p 38
III.4 Conclusion	p 42
Bibliographiques	p 43

## LISTES DES ABREVIATIONS

ABC : Abacavir

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARV : Antirétroviraux

AZT : Zidovudine

BIC : Bictegravir

COB : Cobicistat

DRV : Darunavir,

DTG : Dolutegravir

EFZ : Efavirenz

ELV : Elvitegravir

FTC : Emtricitabine,

IF : Inhibiteurs de Fusion

INI : Inhibiteurs d'Intégrase

INNTI : Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

INTI : Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteurs de Protéase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RPV : Rilpivirine

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

ST : Simplified Therapy, thérapie simplifiée

STR : Single Tablet Regimen, thérapie en comprimé unique

TAF : Tenofovir Alafenamide

TDF : Tenofovir disoproxil

VHB : Virus de l'Hépatite B

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

3TC : Lamivudine

## LISTES DES TABLEAUX ET FIGURES

### **Tableaux** :

Tableau 1 : Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement ARV

Tableau 2 : Associations en comprimé unique disponibles en 2018

Tableau 3 : Caractéristiques des patients

Tableau 4 : Caractéristiques à l'initiation du traitement par TAF/FTC/ELV/COB-DRV

Tableau 5 : Profil de résistance

Tableau 6 : Résultats sous TAF/FTC/ELV/COB-DRV

### **Figures** :

Figure 1 : Prévalence de l'infection à VIH dans le monde (données ONU 2012)

Figure 2 : Structure du VIH d'après Magazine Science

Figure 3 : Cycle de réplication du VIH d'après [niaid.nih.gov](http://niaid.nih.gov)

Figure 4 : Manifestations cliniques liées à l'infection VIH d'après EpiMed

Figure 5 : Comorbidités des PVVIH, cohorte DAT'AIDS 2015

Figure 6 : Type d'association d'ARV

## I. Introduction

Les personnes vivant avec le VIH depuis de nombreuses années ont bénéficié de plusieurs lignes de traitements, parfois partiellement efficaces qui ont entraînés l'apparition de résistances, ce qui augmente le risque de ne pas obtenir les objectifs thérapeutiques qui sont le caractère non détectable du virus dans le plasma et la restauration immunitaire [1]. Souvent, les stratégies thérapeutiques imposées pour obtenir un succès virologique impliquent l'association d'au moins trois molécules en plusieurs prises par jour [2]. De plus, ces patients multi-exposés aux antirétroviraux représentent une population vieillissante dans laquelle les comorbidités sont fréquentes et associées à de multiples prises médicamenteuses, sources d'interactions et d'effets indésirables [3].

A l'heure où les patients atteints d'une infection par un virus ne présentant pas de mutations majeures peuvent bénéficier de traitements allégés en molécules ou simplifiés en nombre de prise [4], ces patients complexes et expérimentés sont en droit de réclamer de nouvelles stratégies thérapeutiques permettant d'améliorer leur qualité de vie et simplifier leur suivi. Les STR, single tablet regimen, soit les thérapies en comprimé unique, sont l'une des options de la simplification thérapeutique. En regroupant plusieurs molécules en un comprimé à dose fixe, on réduit le nombre de comprimés par jour dans le but d'améliorer l'observance et la qualité de vie des PVVIH. Il existe de nombreux STR disponibles aujourd'hui en France, permettant de créer un traitement personnalisé à chaque patient selon son profil de résistance et ses comorbidités [5]. Il reste cependant de nombreuses situations où la simplification est jugée impossible chez les patients multi-traités.

Ce travail comporte deux parties. La première résume les informations nécessaires à la compréhension de la problématique posée par les patients multi-traités. La seconde partie décrit les patients ayant bénéficiés d'une stratégie thérapeutique permettant dans certaines situations une amélioration de la qualité de vie des PVVIH expérimentés par la diminution du nombre de comprimé pris de manière quotidienne, à savoir l'association EMTRACITABINE/ TENOFOVIR/ELVITEGRAVIR boosté par le COBICISTAT avec le DARUNAVIR.

## **II. Problématique des patients VIH multi-traités**

### **II.1. Le Virus de l'Immunodéficience Humaine**

#### **II.1.A. Généralités**

Le début des années 1980 est marqué par l'apparition de cas de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), notamment chez la population homosexuelle [6]. C'est en 1983 que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est identifié par l'équipe de l'Institut Pasteur [7]. L'isolement du virus permet l'apparition en 1985 des premiers tests de dépistage. L'OMS recense en 1986 plus de 30 000 cas de SIDA, faisant de l'infection par le VIH une épidémie mondiale, motivant la recherche et la prise en charge de cette pathologie.

Grace aux antirétroviraux (ARV), l'infection par le VIH est devenue une maladie chronique. Avec un contrôle virologique et un suivi adapté, les personnes vivant avec le VIH ont une espérance de vie semblable à la population générale [8]. Le suivi de cette population est donc majoritairement réalisé en consultation, hospitalière ou ambulatoire. Néanmoins, la prise en charge de ces patients reste pluridisciplinaire et pluri-professionnelle en raison des pathologies associées, des complications de la maladie et des effets secondaires des traitements, impliquant une coordination des soins [9].

De plus, l'infection par le VIH reste un problème de santé publique majeur. L'information, l'éducation et le dépistage sont des priorités pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [10]. Dans cette évolution de la prise en charge qui devient ambulatoire tout en conservant de multiples aspects (prévention, suivi, coordination des soins), l'infection par le VIH n'est plus qu'une pathologie hospitalière mais une maladie chronique semblable à tant d'autres en Médecine Générale.

## II.1.B. Epidémiologie

En 2016, environ 36,7 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde dont 20,9 millions bénéficiaient d'un traitement antirétroviral [10]. L'infection par le VIH est responsable d'environ 230 000 décès par an.

En France, on estime à 150 000 le nombre de personnes vivants avec le VIH avec environ 6500 nouveaux cas par an et 30 000 personnes qui ignorent leur statut virologique.

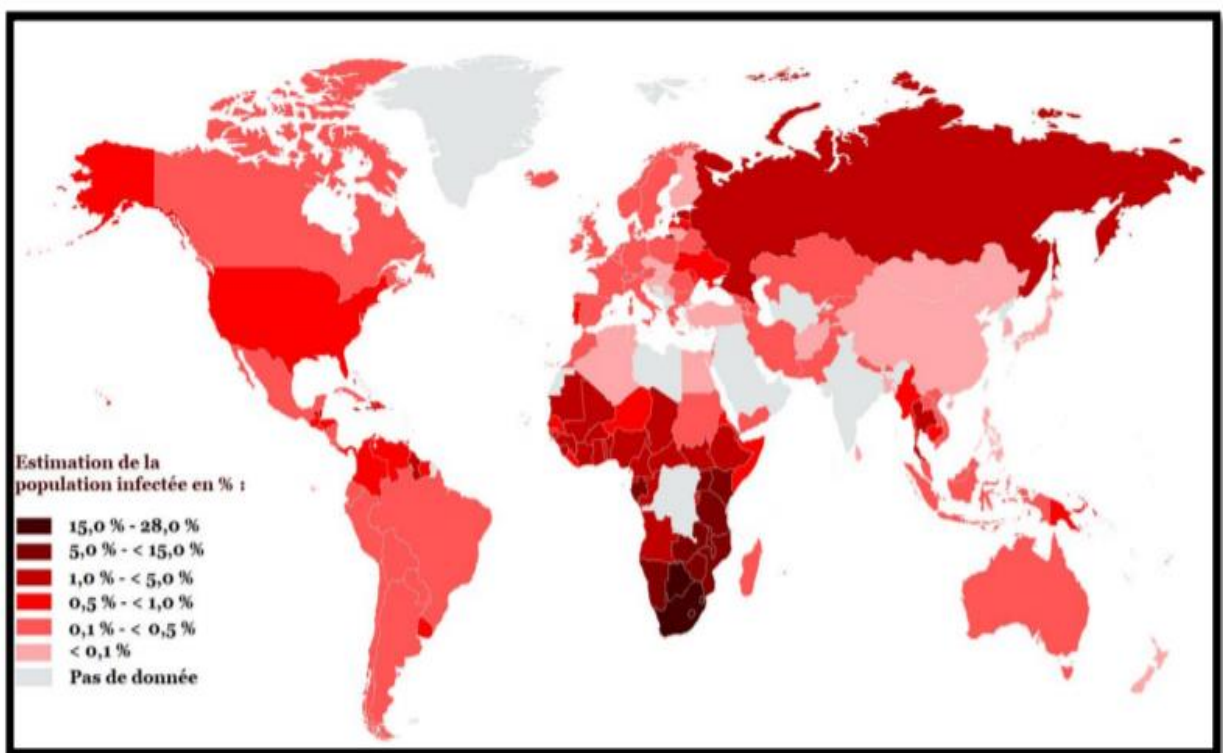


Figure 1 : Prévalence de l'infection à VIH dans le monde (données ONU 2012)

Les objectifs pour 2020 se résument par l'obtention des trois 90% [10] :

- 90% des personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut virologique,
- 90% des personnes infectées par le VIH bénéficient d'un traitement antirétroviral,
- 90% des patients traités sont indétectables.

La transmission du VIH s'effectue selon trois modes [11-12] :

- la transmission sexuelle, dépendant du type de pratiques sexuelles (anal, vaginal, oral), du rôle durant le rapport (actif, réceptif), du statut du partenaire et de la présence d'autres infections sexuellement transmissibles. Le préservatif reste le meilleur moyen de prévention.
- la transmission par voie sanguine : usagers de drogues intraveineux, transfusions, accidents d'exposition au sang.
- la transmission materno-fœtale, au cours de la grossesse ou de l'allaitement.

Les rapports sexuels constituent le mode principal de contamination, notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes où l'incidence de la maladie est la plus élevée.

### II.1.C. Physiopathologie

Le VIH est un rétrovirus qui possède la particularité de transformer son ARN simple brin en ADN bicaténaire grâce à la transcriptase inverse pour intégrer le génome de la cellule hôte. Il appartient au genre des lentivirus, responsables de maladies d'évolution lente avec une réplication virale constante et un pouvoir cytopathogène entraînant la mort des cellules infectées [13-14].

Deux types de VIH ont été isolés chez l'Homme : VIH-1, prédominant à l'échelle mondiale, et VIH-2, majoritaire en Afrique de l'Ouest. Il existe une grande variabilité génétique du VIH, liée aux nombreuses erreurs d'incorporation de nucléotides de la transcriptase inverse et de la réplication intense (1 à 10 milliards de virus par jour) [15]. Ce qui a son importance en pratique puisque tous les virus ne sont pas sensibles aux mêmes traitements.

Le VIH est une particule nanométrique composée d'une enveloppe avec une glycoprotéine transmembranaire (gp41) et de surface (gp120) ainsi que d'une capsid virale de nature protéique contenant l'ARN viral monocaténaire et les enzymes virales (la transcriptase inverse, l'intégrase et les protéases).



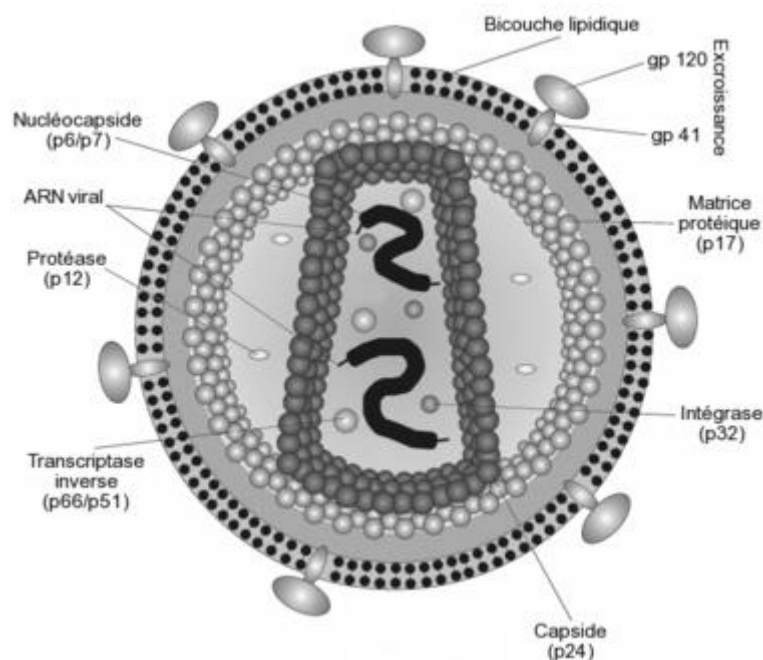


Figure 2 : Structure du VIH d'après Magazine Science

Les cellules cibles du virus sont les cellules exprimant à leur surface le récepteur CD4 et notamment les lymphocytes T CD4 auxiliaires. Ces lymphocytes T CD4 infectés perdent leurs capacités immunitaires et entrent en apoptose. La combinaison de la mort cellulaire programmée et de l'activation chronique du système immunitaire engendre un profond déficit de l'immunité cellulaire [16]. D'autres cellules sont atteintes dont les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules microgliales.

Le cycle de réplication du VIH se décompose en plusieurs étapes [17] :

- la fixation et la pénétration du virus, nécessitant une interaction de haute affinité entre la glycoprotéine gp120 de la particule virale et le récepteur CD4 associé aux corécepteurs CCR5 et CXCR4 de la cellule cible,
- la décapsidation, la rétro-transcription en ADN pro-viral puis l'intégration au génome cellulaire et la création d'un ARN pré-messager,
- l'action des protéases et la libération de nouvelles particules virales.

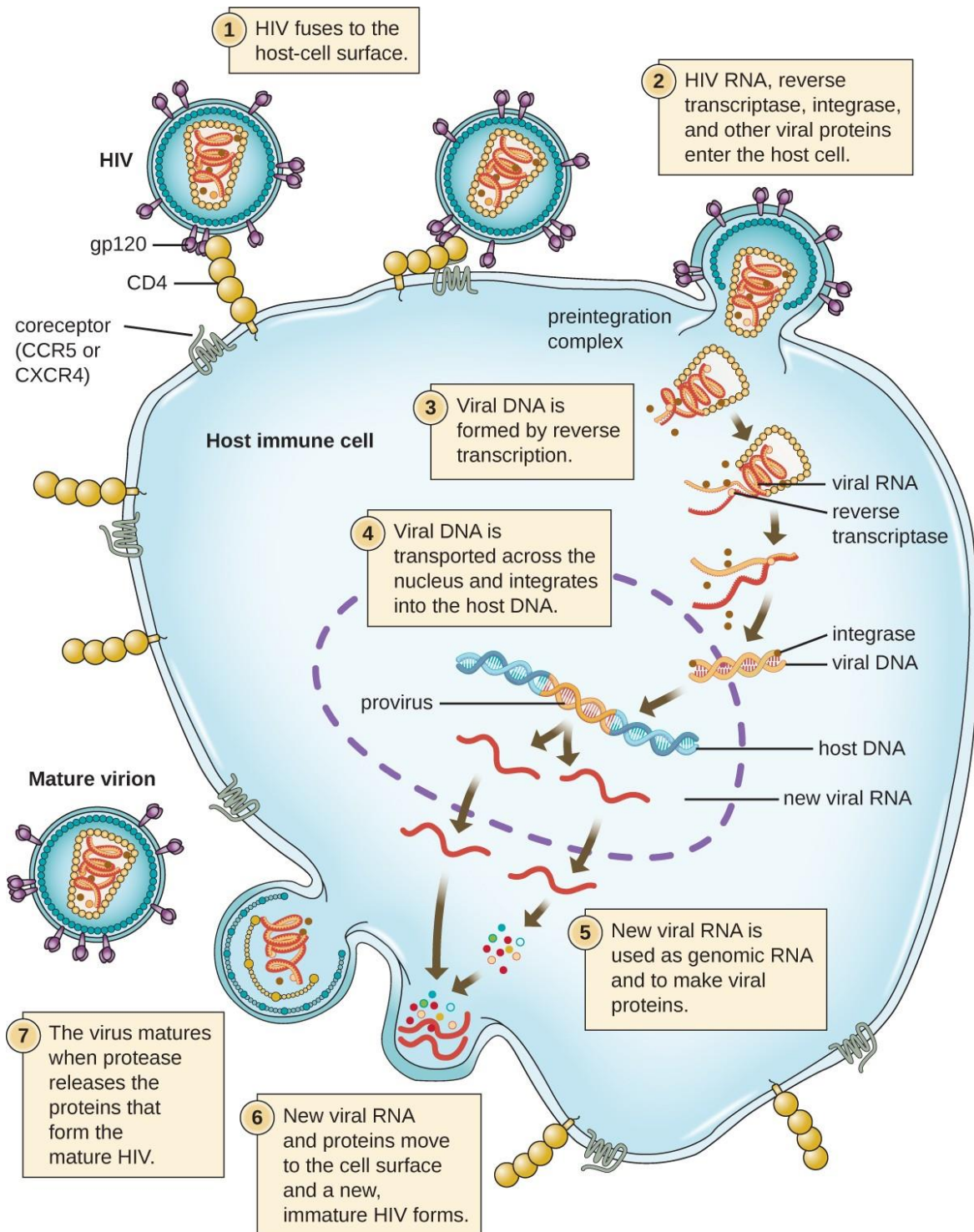


Figure 3 : Cycle de réplication du VIH d'après [niaid.nih.gov](http://niaid.nih.gov)

## II.1.D. Clinique

Le virus se réplique activement et diffuse dans l'ensemble de l'organisme. Le VIH est délétère par deux phénomènes : la destruction du système immunitaire et l'activation immunitaire chronique. En l'absence de traitement, l'infection par le VIH évolue progressivement en trois phases : la primo-infection, la latence clinique et le SIDA [18].

La primo-infection est la période d'invasion du virus avec une réplication virale intense, la constitution du réservoir et l'apparition progressive de l'immunité antivirale. Les symptômes se manifestent dans environ 70% des cas mais sont communs à toute primo-infection virale et ne sont pas spécifiques : fièvre, myalgies, adénopathies, éruption cutanée, diarrhées. Biologiquement, on peut retrouver une thrombopénie, un syndrome mononucléosique et une élévation modérée des transaminases.

Quelques semaines après la primo-infection, s'installe la phase de latence paucivire asyptomatique. La réplication virale est atténuée mais constante avec une décroissance progressive des lymphocytes T CD4. Quelques signes cliniques apparaissent : zona, condylomes, candidoses récidivantes, diarrhées chroniques, altération de l'état général. Après plusieurs années d'évolution, la phase ultime est le SIDA, défini par l'apparition d'affections opportunistes, liées à l'immunodépression induite par le VIH.

Symptômes de primo-infection*	Maladies potentiellement indicatrices du VIH**	Maladies dans lesquelles la prévalence de VIH non diagnostiqué > 0,5%***	Maladies pour lesquelles la concomitance du VIH non diagnostiqué peut avoir des répercussions graves	Risque accru d'exposition au VIH****
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre</li> <li>• (Suspicion de) méningite aseptique</li> <li>• Lymphadénopathie disséminée</li> <li>• Pharyngite érythémateuse</li> <li>• Eruption cutanée</li> <li>• Lymphocytes réactifs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du col de l'utérus</li> <li>• Lymphome non hodgkinien</li> <li>• Sarcome de Kaposi</li> <li>• <i>Mycobacterium tuberculosis</i> pulmonaire ou extrapulmonaire</li> <li>• Mycobactériose atypique (<i>Avium/Kansasii</i>) disséminée ou extrapulmonaire</li> <li>• Pneumonies récidivantes &gt; 2/an</li> <li>• Rétinite à CMV</li> <li>• Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i></li> <li>• Diarrhée sur cryptosporidiose (&gt;1 mois)</li> <li>• Isosporidiose &gt;1 mois</li> <li>• Leishmaniose disséminée</li> <li>• Mycoses</li> <li>• Candidose œsophagienne</li> <li>• Candidose bronchique/trachéale/pulmonaire</li> <li>• Cryptococcose extrapulmonaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucoplasie orale chevelue de la langue</li> <li>• Infections sexuellement transmissibles</li> <li>• Hépatites B et C</li> <li>• Neuropathie périphérique d'origine X</li> <li>• Dysplasie cervicale</li> <li>• Zona &lt; 50 ans</li> <li>• Leishmaniose viscérale</li> <li>• Candidose orale inexplicquée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessitant un traitement immunosuppresseur agressif: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancer</li> <li>- Greffe</li> </ul> </li> <li>• Maladies auto-immunes traitées par immunosuppresseurs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lésion cérébrale primaire envahissante</li> <li>- Purpura idiopathique/thrombotique thrombocytopénique</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HSH</li> <li>• Injection de drogue IV</li> <li>• Pays à haute prévalence (Afrique subsaharienne notamment)</li> </ul>

**Figure 4** : Manifestations cliniques liées à l'infection VIH d'après EpiMed

## **II.2. Les antirétroviraux**

### **II.2.A. Généralités**

Le traitement de l'infection par le VIH a pour objectifs de réduire la réplication virale afin de permettre une restauration du système immunitaire mais également de réduire le risque de transmission du virus. Alors qu'auparavant le traitement était réservé aux patients symptomatiques selon leur taux de CD4, il est recommandé depuis 2015 d'instaurer une trithérapie antirétrovirale chez toute les personnes vivant avec le VIH [19].

Il existe 5 classes d'antirétroviraux :

- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI),
- les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI),
- les inhibiteurs de protéase (IP),
- les inhibiteurs d'intégrase (INI),
- les autres : inhibiteurs de fusion (IF) et antagonistes du CCR5.

La trithérapie classique recommandée en première intention est composée de deux INTI et d'une troisième molécule appartenant à l'une des classes suivantes :

- inhibiteurs de la protéase, boostés par le ritonavir,
- inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse,
- inhibiteurs de l'intégrase.

<b>2INTI</b>	<b>1 INNTI</b>	<b>Commentaires</b>
Tenofovir alafenamide Emtricitabine	Rilpivirine	Si CV < 5 log et CD4 < 200/mm <sup>3</sup> CI si clairance de la créatinine < 30 mL/min Prise au cours d'un repas. CI IPP
TenofovirDF Emtricitabine	Rilpivirine	Si CV < 5 log et CD4 < 200/mm <sup>3</sup> Si clairance de la créatinine < 80 mL/min, surveillance rénale Prise au cours d'un repas. CI IPP
<b>2 INTI</b>	<b>INI</b>	<b>Commentaires</b>
TenofovirDF Emtricitabine	Dolutegravir	Si clairance de la créatinine < 80 mL/min, surveillance rénale
Abacavir Lamivudine	Dolutegravir	Uniquement si HLA-B5701 négatif
Tenofovir alafenamide Emtricitabine	Elvitegravir	CI si clairance créatinine < 30 mL/min Interaction médicamenteuse
TenofovirDF Emtricitabine	Raltegravir	Si clairance de la créatinine < 80 mL/min, surveillance rénale
<b>2 INTI</b>	<b>IP/r</b>	<b>Commentaires</b>
TenofovirDF Emtricitabine	Darunavir/r	Intérêt si SIDA, CV élevée, grossesse. Si clairance de la créatinine < 80 mL/min, surveillance rénale

**Tableau 1** : Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement ARV

CV : charge virale, CI : contre-indication, IPP : inhibiteur de la pompe à protons

## II.2.B. La résistance

La résistance est liée à la sélection de quasi-espèces de virus comportant des mutations sur les gènes des cibles des ARV, notamment quand la réplication virale persiste en présence d'un traitement. La sélection de mutation de résistance dépend de facteurs pharmacologiques, de la puissance des ARV, de leur barrière génétique ainsi que de l'observance du traitement [20]. Il existe deux grands phénomènes induisant une variabilité du génome du VIH :

- l'absence d'activité correctrice de la transcriptase inverse qui produit environ une erreur tous les  $10^4$  nucléotides,
- la recombinaison génétique entre virions.

Les virions résistants peuvent être transmis si la personne source présente une charge virale incontrôlée mais la plupart des mutations de résistances sont acquises sous traitement [21].

En 2017 dans le monde, 10% des patients ont développé une résistance aux ARV les plus courants : 20% de résistance au TENOFOVIR en Europe et plus de 50% de résistance chez les patients en échec de traitement en Afrique Subsaharienne. En Afrique, les résistances les plus fréquentes sont la M184V (résistance à la LAMIVUDINE) et la K103N (résistance à EFAVIRENZ/NEVIRAPINE). Pour exemple, et en raison de la grande diversité génétique et de la recombinaison active du VIH, 42% des patients étudiés au Ghana sont porteurs d'un virus résistant aux ARV [22].

En 2014 en France, 9,2% des virus identifiés en primo-infection ont au moins une mutation de résistance [23] :

- résistance aux INTI : 4,3%,
- résistance aux INNTI : 8,4%,
- résistance aux IP : 2,4%,
- résistance aux INI : 2,9%.

Chez les patients multi-traités avec échec virologique, la résistance à au moins un ARV était retrouvée chez 56% des virus (INTI 36%, INNTI 32%, IP 20%, INI 12%). Le pourcentage de patients avec un virus résistant à toutes les molécules d'une classe était de 3,5% pour les INTI, 9,2% pour les INNTI et 1,6% pour les IP et 3,4% pour les INI.

Environ 50% des patients avec une charge virale comprise entre 51 et 200 copies/ml avaient un virus porteur d'au moins une mutation de résistance, renforçant la nécessité d'effectuer un génotypage de résistance en cas d'échec virologique dès que le seuil de 50 copies/mL est franchi [23]. Les situations d'échec virologique doivent être détectées et corrigées rapidement pour prévenir l'accumulation de mutation de résistance. C'est d'ailleurs l'association du monitoring virologique régulier par la charge virale avec la puissance des ARV qui a fait que l'émergence des mutations de résistance a diminué ces dix dernières années [24].

Les virus multi-résistants sont actuellement principalement retrouvés chez les PVVIH ayant des histoires thérapeutiques anciennes et complexes. Les combinaisons thérapeutiques complexes concernent moins de 5% des patients [23].

### II.2.C. L'ère des thérapies simplifiées

L'histoire des objectifs thérapeutiques des traitements contre le VIH a d'abord été d'éviter le décès du patient. Il est maintenant surtout d'améliorer la tolérance et l'observance pour une prise en charge sur le très long terme.

Le premier ARV, la ZIDOVUDINE (AZT) a été disponible en 1986. Il permettait une stabilisation temporaire de la maladie mais présentait de nombreux effets secondaires. La prise en charge des personnes vivant avec le VIH a été marquée en 1996 par l'avènement des trithérapies [25]. Néanmoins, la trithérapie disponible en 1996 par d4T/3TC/IDV comprenait 10 comprimés à prendre trois fois par jour. Il faut attendre le début des années 2000 pour voir apparaître les trithérapies par trois comprimés deux fois par jour. C'est en 2007 que le premier comprimé unique par TDF/FTC/EFV en une prise quotidienne est disponible en France. En trente ans, l'augmentation du nombre de molécules disponibles et leur meilleure tolérance permettent de proposer des schémas thérapeutiques adaptés à chaque patient.

L'objectif premier des ARV est d'empêcher la progression de la maladie par l'obtention et le maintien d'une charge virale indétectable et de réduire ainsi le risque de transmission du VIH. Les associations d'ARV hautement actifs permettent aujourd'hui d'obtenir une indétectabilité de la charge virale et une réponse virologique satisfaisante dans une très large majorité des cas [26].

Les objectifs des nouvelles stratégies thérapeutiques sont maintenant d'améliorer la tolérance des traitements (clinique, biologique, à court et long terme), la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH et de faciliter encore plus la prise des traitements pour atteindre une proportion de 95% des personnes diagnostiquées sous traitement ayant une charge virale indétectable (référence millenium goal, [10]).

Il existe deux stratégies majeures développées actuellement pour atteindre ces objectifs, l'allégement thérapeutique et la simplification thérapeutique auxquelles on peut ajouter la prise intermittente de traitement qui peut être assimilée à un mélange de ces deux stratégies (moins de prise, moins de molécules).

L'allégement consiste à diminuer le nombre de molécules afin de limiter l'exposition aux ARV dans le but d'améliorer la tolérance et de diminuer les interactions médicamenteuses, notamment à long terme. Ces thérapies sont proposées chez les patients en succès virologique depuis au moins 6 mois sans défaut d'observance. L'allégement est parfois réalisé par défaut dans les cas où les résistances sont trop nombreuses et que seule une ou deux classes restent disponibles.

La simplification est la diminution du nombre de comprimé pris de manière journalière afin d'améliorer l'observance et la qualité de vie des PVVIH.

Il est démontré que la simplification thérapeutique permet une meilleure observance et par conséquent une meilleure qualité de vie [27]. En cas de succès virologique (charge virale indétectable), il est recommandé de simplifier ou d'alléger le traitement des patients afin d'améliorer l'observance et la tolérance. C'est possible grâce aux associations de molécules en un comprimé unique [28].

<b>Associations fixes (date de sortie)</b>	<b>Molécules</b>
STRIBILD (2013)	TDF/FTC/ELV/COB
GENVOYA (2016)	TAF/FTV/ELV/COB
ATRIPLA (2007)	EFZ/FTC/TDF
EVIPLERA (2011)	RPV/FTC/TDF
SYM TUZA (2018)	DRV/COB/TAF/FTC
TRIUMEQ (2015)	ABC/3TC/DTG
ODEFSEY (2017)	RPV/FTC/TAF
BIKTARVY (2018)	TAF/FTC/BIC

Tableau 2 : Associations en comprimé unique disponibles en 2018



Le développement de nombreuses associations en prise unique ces dernières années (Tableau 2) permet de simplifier le traitement. La simplification du traitement antirétroviral doit être discutée avec le patient. Il convient également de ne pas interrompre un traitement efficace sur le VHB chez les personnes ayant une hépatite B chronique et d'avoir vérifié l'absence de l'allèle HLA-B5701 en cas d'utilisation d'une forme combinée avec ABACAVIR (TRIUMEQ).

De plus, ces associations posent le problème de doses fixes non adaptables et de certains effets secondaires, notamment le TDF par sa toxicité rénale et osseuse. Il est donc remplacé par sa pro-drogue, le TAF, qui a prouvé une efficacité similaire et une meilleure tolérance [29]. Le TAF est disponible dans l'association TAF/FTC/ELV/COB, GENVOYA<sup>R</sup>, en un comprimé par jour. Ce traitement a prouvé son efficacité et sa bonne tolérance dans les stratégies de simplification [30-31].

Les recommandations nationales disent qu'une fois le succès virologique obtenu, que ce soit une première ligne de traitement ou un traitement de relais, une modification du traitement antirétroviral peut s'avérer utile ou nécessaire dans le but d'améliorer la qualité de vie du patient, corriger ou prévenir des effets indésirables ou des interactions médicamenteuses [25].

### **II.3. Les patients multi-traités**

#### **II.3.A. Généralités**

L'âge moyen des PVVIH suivi de longue date est de 50 ans, avec une majorité d'hommes (78%). En France, la moitié des hommes et le tiers des femmes vivant avec le VIH ont plus de 50 ans (35% des patients).

Les patients vivant avec le VIH développent des comorbidités associées au vieillissement de façon plus précoce que la population générale avec une morbidité qui se diversifie : cancer, pathologies cardiovasculaires, insuffisance rénale chronique, troubles neurocognitifs, diabète [32]. Chez les PVVIH de 50 à 60 ans, 22% n'ont aucune comorbidités, 43% en présentent une, 26% deux et 9% au moins trois [33].

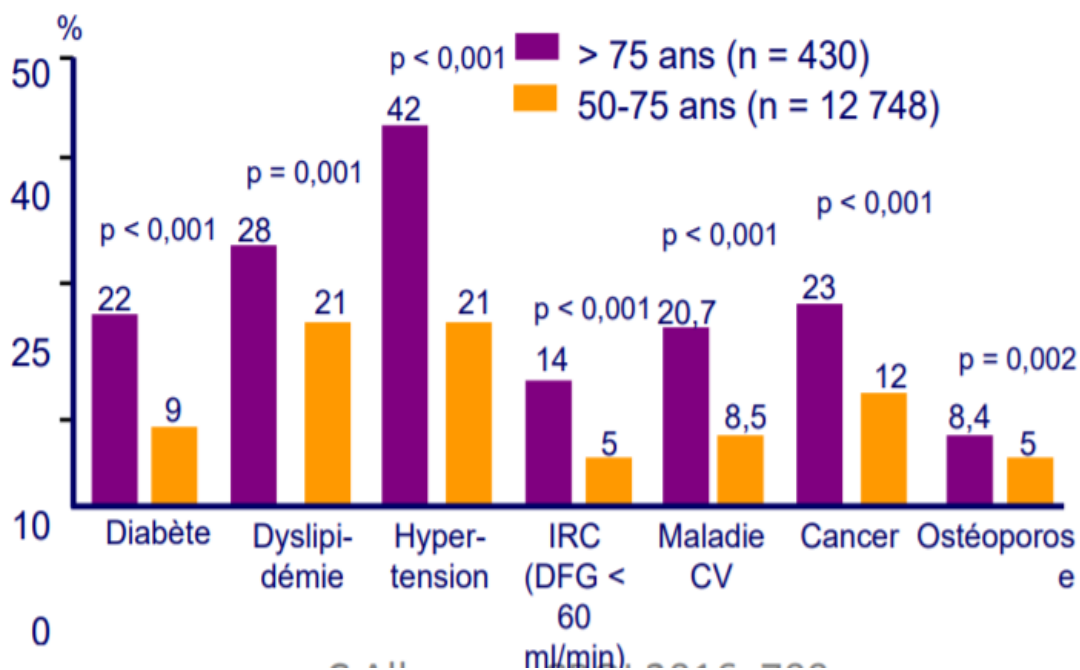


Figure 5 : comorbidités des PVVIH, cohorte DAT'AIDS, 2016

Bien que le nombre de personnes infectées par des virus ayant développés des résistances a tendance à diminuer [34], les personnes vivant avec le VIH depuis de nombreuses années ont rencontré dans leur histoire clinique plusieurs antirétroviraux et ont acquis des résistances [35-36]. Leur traitement comprend ainsi parfois une association de plus de trois molécules. Il en découle un retentissement sur la qualité de vie, l'observance et donc l'efficacité de ces thérapeutiques [37].

L'objectif d'obtenir une charge virale indétectable peut être atteint dans la majorité des cas, y compris chez les PVVIH avec un long historique d'ARV et la présence de mutations de résistance à plus d'une classe. Il convient de privilégier les associations évaluées dans des essais cliniques.

Chez ces patients et dans le but d'obtenir une charge virale indétectable, l'objectif reste de construire un schéma thérapeutique avec trois molécules actives sur le base de l'historique thérapeutique et le génotype cumulé, réinterprété avec l'algorithme le plus récent. Chez les patients traités avec une suppression virologique, l'utilisation d'une association de 2INTI avec un IP et un INI a fait la preuve de son efficacité et de sa tolérance [38].

Chez les patients multi-traités avec acquisition de résistance, l'utilisation d'un IP est recommandée. Les inhibiteurs de protéases ont prouvé leur efficacité prolongée, notamment chez ces patients avec un état immuno-virologique défavorable [39-40]. Malgré leur barrière génétique faible, les inhibiteurs d'intégrase, administrés à des doses plus importantes ou associés à un booster, ont montré un potentiel chez les patients porteurs de résistances [41-42]. Les inhibiteurs d'intégrase offrent des options thérapeutiques supplémentaires aux patients multi-traités car les schémas thérapeutiques basés sur le INI sont puissants et durables [43].

Grace aux nouveaux traitements combinés en un seul comprimé, des alternatives sont aujourd'hui possibles pour ces patients multi-traités. L'objectif étant de diminuer le nombre de comprimé pour améliorer l'observance et la qualité de vie tout en conservant une charge virale indétectable. L'association TDF/FTC/ELV/COB associé au DRV a prouvé son efficacité en terme de thérapies simplifiée. En raison de la disponibilité d'une pro-drogue, le TAF avec moins de toxicité rénale, l'association TAF/FTC/ELV/COB associé au DRV est à privilégier [44].

### II.3.B. EMTRICITABINE/TENOFOVIRALAFENAMIDE/ELVITEGRAVIR/COBICISTAT : GENVOYA<sup>R</sup>

Le GENVOYA<sup>R</sup> est l'association de trois ARV et d'un potentialisateur [45-46-47] avec une prise en un comprimé une fois par jour avec de la nourriture. Il a reçu l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des adultes et des adolescents de plus de 12 ans infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement ou en relais chez des patients en succès virologique depuis plus de 6 mois, dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des INI, du TDF et du FTC.

Cette association a été validée sur le plan de la tolérance et de son efficacité, notamment chez les patients présentant une dysfonction rénale légère à modérée ou des anomalies osseuses, notamment en raison de l'utilisation du TAF [48].

Néanmoins, le GENVOYA<sup>R</sup> n'a pas démontré d'amélioration du service médical rendu (ASMR V). Il est utilisé en deuxième intention en raison :

- du risque potentiel de toxicité rénale et osseuse liée au TAF, bien qu'il soit plus faible comparativement au TDF,
- de la faible barrière génétique de résistance de ELV,
- de la nécessité d'adjoindre un booster avec risque d'interactions médicamenteuses,
- l'existence d'alternatives thérapeutiques.

La tolérance globale est bonne mais il existe des interactions médicamenteuses avec les :

- antifongiques (Ketoconazole), anti-infectieux (Rifabutine), anti-hépatite C.
- anticonvulsivants (Carbamazepine), glucocorticoïdes,
- IPP, contraceptifs oraux, analgésiques narcotiques, antidépresseurs (Sertraline).
- anti-arythmiques (Digoxine), antihypertenseurs (Metoprolol, amlodipine, Nicardipine),
- anticoagulants (Warfarine, Dabigatran), statines,

Le TENOFOVIR ALAFENAMIDE (TAF) est une pro-drogue du TENOFOVIR, un INTI, qui possède une moindre toxicité rénale et osseuse que le TDF. Son utilisation est limitée en cas de clairance inférieure à 30 mL/min. Cette molécule est également active sur le virus de l'hépatite B (VHB). Elle passe mal la barrière hémato-encéphalique mais possède peu d'interaction médicamenteuse.

L'EMTRICITABINE (FTC) est un INTI actif sur le VIH et le VHB. Son élimination est principalement rénale. Son utilisation est donc déconseillée en cas d'insuffisance rénale. Cette molécule possède une bonne diffusion au niveau hémato-encéphalique mais son seuil de résistance au mutation est faible (risque de mutation M184V).

L'ELVITEGRAVIR (ELV) est un INI qui possède une activité antirétrovirale puissante mais qui nécessite d'être potentialisé par un booster, le COBICISTAT (COB). Cette molécule a peu d'interaction médicamenteuse mais une barrière génétique faible avec risque d'acquisition de résistance en cas d'échec virologique.

Le COBICISTAT (COB) est un inhibiteur du cytochrome P450 qui vient booster ELV, permettant ainsi une demi-vie plus longue et donc une seule prise par jour. Cette molécule est pourvoyeuse de nombreuses interactions médicamenteuses.

### II.3.C. DARUNAVIR : PREZISTA<sup>R</sup>

Le DARUNAVIR (DRV) est un inhibiteur de protéase de 2<sup>e</sup> génération qui a une affinité pour la protéase du VIH1 plus élevée [49]. Il inhibe de façon sélective le clivage des poly-protéines encodées gag-pol du VIH dans les cellules infectées par le virus, empêchant ainsi la formation de particules virales matures et infectieuses. C'est un antirétroviral actif sur de nombreuses souches virales résistantes (barrière génétique élevée). Cette molécule possède une bonne pénétration du système nerveux central. Son métabolisme est hépatique, rendant son utilisation complexe en cas de coïnfection avec les virus des hépatites compliquées d'une insuffisance hépatocellulaire.

Ses indications comme troisième agent, associé ou non au RITONAVIR, sont le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte et en population pédiatrique, naïfs de traitement mais aussi chez les patients prétraités [50].

De plus, l'efficacité du DRV a été démontré en association avec un traitement optimisé chez les patients lourdement prétraités [51]. La mise en place de ces traitements optimisés nécessite d'avoir anticipé les éventuelles interactions médicamenteuses [52]. Ces interactions peuvent avoir des conséquences cliniques, entraînant des effets indésirables ou une inefficacité virologique.

La sélection de souches virales résistantes au DARUNAVIR est plus lente et plus difficile qu'avec les autres IP. De plus, les mutations sélectionnées sont différentes de celles qui sont acquises avec les autres IP (peu de résistances croisées). La réponse virologique est retrouvée chez 75% des patients qui ont un virus avec 0 à 2 mutations au DRV, chez 45 % des patients présentant des virus avec 3 mutations et chez moins de 30% des patients porteurs de virus avec 4 mutations ou plus. La mutation sélectionnée chez 11% des patients en échec de DRV est la V32I [22].

Bien que de nouveaux ARV puissent devenir disponibles au fil du temps, le DARUNAVIR reste une option intéressante chez les sujets ayant plusieurs années de suivi et dans les régimes de simplification de par sa commodité de prise [53].

### **III : Travail observationnel sur les patients traités au moins par TAF/FTC/ELV/COB-DRV**

#### **III.1 Matériels et méthodes**

Le Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur du Centre Hospitalier Gustave Dron à Tourcoing est le centre de référence régional de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH. Plus de 2000 patients sont vus chaque année en consultation au sein de cette structure. De plus, ce service coordonne la prise en charge thérapeutique des PVVIH de la région via la gestion du logiciel de suivi spécifique de consultation pour les PVVIH (NADIS) qui recueille les observations cliniques, les données biologiques et notamment virologiques avec le génotype et les mutations de résistances ainsi que les informations thérapeutiques des PVVIH.

Pour réaliser cette étude observationnelle rétrospective nous avons inclus les patients infectés par le VIH et suivis dans quatre centres de prise en charge du VIH (Centre Hospitalier de Tourcoing, Centre Hospitalier de Dunkerque, Centre Hospitalier de Valenciennes et Centre Hospitalier de Lens) entre le premier janvier 2012 et le 30 septembre 2018. Leur sélection a été réalisée par le logiciel NADIS en recherchant les patients traités par une association comprenant au moins TAF/FTC/ELV/COB-DRV.

Pour l'ensemble des patients, les caractéristiques immuno-virologiques et sociodémographiques à la découverte du VIH, au switch pour l'association comprenant TAF/FTC/ELV/COB-DRV et à la date de point de l'extraction des données ont été colligées. Les informations de suivi, l'histoire thérapeutique, les raisons du switch et les profils de résistance sur génotype cumulés ont également été extraits de NADIS.

Trois groupes de patients ont été distingués. Les patients traités uniquement par TAF/FTC/ELV/COB-DRV sont appelés les « patients simplifiés ». Les patients traités par TAF/FTC/ELV/COB-DRV/r sont appelés les « patients boostés » et les patients traités par TAF/FTC/ELV/COB-DRV associés à d'autres ARV sont appelés les patients non simplifiés.

L'analyse statistique est une analyse descriptive de l'ensemble des patients et de chaque sous-groupes avant la mise en route du traitement par TAF/FTC/ELV/COB-DRV, au moment du switch pour cette association et à la date du point d'extraction. Une description des profils de résistance a également été réalisée. Les groupes patients simplifiés et patients boostés ont été comparés sur les variables décrivant l'état immuno-virologique au moment du switch et les comorbidités en utilisant un test exact de Fisher pour les variables qualitatives et un test de Spearman pour les variables quantitatives. Les analyses ont été réalisées via le logiciel R software.

### **III. 2 Résultats**

Trente-cinq patients de la file active présentaient une association à base de TAF/FTC/ELV/COB-DRV. Leurs caractéristiques à la prise en charge initiale sont décrites dans le tableau 3. Il s'agissait majoritairement d'hommes diagnostiqués à 26 ans dont la transmission était essentiellement sexuelle. La découverte se faisait au stade SIDA dans la grande majorité des cas avec un zénith de charge virale à 6 log et des CD4 à 114/mm<sup>3</sup>. Le suivi médian était de 22,9 ans avec une durée sous traitement ARV de 18,3 ans. Le sous-type B était prédominant.

Les patients pour lesquels a été initié un traitement à base de TAF/FTC/ELV/COB-DRV ont reçu plus de 13 lignes thérapeutiques d'ARV avec un suivi depuis une vingtaine d'années et le traitement antérieur au switch pour l'association étudiée était de cinq comprimés par jour. L'initiation du traitement par TAF/FTC/ELV/COB-DRV a lieu vers l'âge de 52 ans avec 18 patients (51%) qui possèdent au moins une comorbidité (tableau 4).

<b>Variables</b>	<b>N=35</b>
<b><u>Sexe</u></b>	
Femmes	8 (23%)
Hommes	27 (77%)
<b><u>Age au diagnostic du VIH (années [IIQ])</u></b>	26 [21,5-35,5]
Diagnostic au stade SIDA	28 (80%)
Diagnostic au stade non SIDA	7 (20%)
Zénith charge virale (log)	6
Nadir CD4 (éléments/mm <sup>3</sup> ) [IIQ]	114 [62-214]
<b><u>Mode de contamination</u></b>	
Homosexuel/bisexuel	12 (34%)
Hémophilie	1 (3%)
Hétérosexuel	17 (48%)
UDIV	2 (6%)
Inconnu	1 (3%)
Materno-foetale	1 (3%)
Transfusion	1 (3%)
<b><u>Evolution thérapeutique</u></b>	
Age à l'initiation d'un traitement ARV (années [IIQ])	33,4 [30-37]
Durée du suivi (années [IIQ])	22,9 [19-27]
Durée de traitement par ARV (années [IIQ])	18,3 ans [15-21]
<b><u>Sous-Types</u></b>	
A	3 (8%)
A1	2 (6%)
B	20 (57%)
C	1 (3%)
CRFO11_cpx	1 (3%)
CRFO2_AG	3 (8%)
F	2 (6%)
H	2 (6%)
Non B non typable	1 (3%)

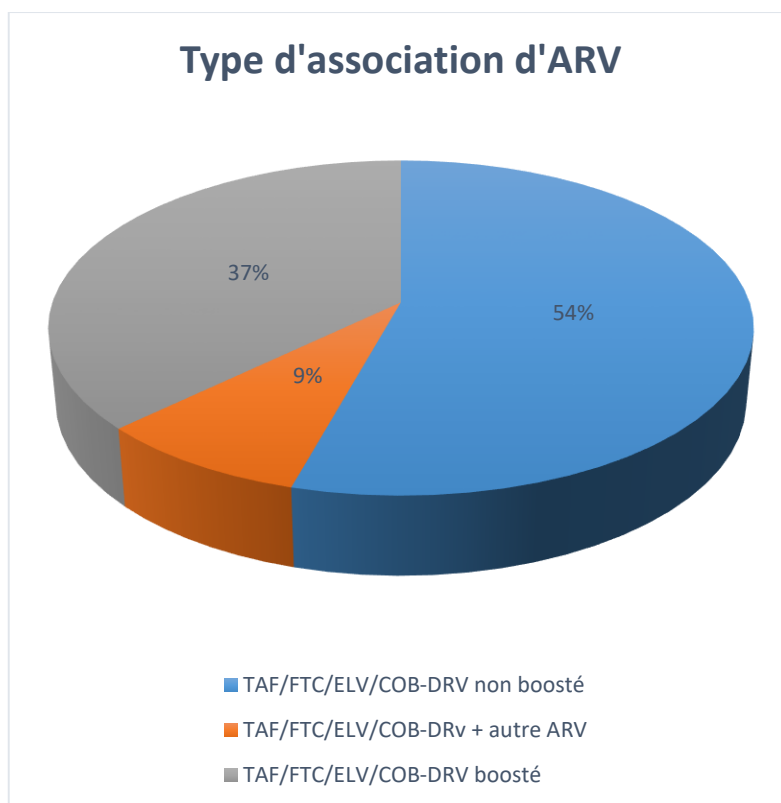
**Tableau 3** : Caractéristiques des patients

IIQ : intervalle interquartile

Au moment du switch, la charge virale était détectable pour 34% des patients, les CD4 étaient à 540/mm<sup>3</sup>. La raison du switch était principalement une demande simplification par le patient (tableau 4). Parmi les patients, 18 étaient sous TAF/FTC/ELV/COB-DRV simplifié, 13 étaient sous TAF/FTC/ELV/COB-DRV boosté et 3 avaient d'autres associations (association du régime boosté au MARAVIROC ou à la DORAVIRINE). Sur le plan immuno-virologique et des comorbidités, il n'y avait pas de différence entre les patients boostés et les patients simplifiés au moment du switch.



Le nombre médian de comprimé pris de manière quotidienne était de trois au minimum et de huit au maximum avant le switch. Quel que soit le schéma thérapeutique de switch (simplifié, boosté ou autre), le nombre de comprimé a été diminué pour tous les patients. Le nombre de prise journalière a été réduit à une par jour pour l'ensemble des patients simplifiés et pour 12/13 des patients boostés soit une simplification de la rythmicité des prises pour 89% (31/35) des patients.



**Figure 8** : type d'association d'ARV

<b>Variables</b>	<b>Total N=35</b>	<b>Genvoya-DRV non r N=19</b>	<b>Genvoya-DRV + autre N=3</b>	<b>Genvoya-DRV/r N=13</b>
Age à l'initiation du traitement (années [IIQ])	52,0 [46,5-64]	51,0 [46,5-54,5]	53,3 [52,0-56,0]	5,0 [48,0-64,0]
Nombre de lignes d'ARV [IIQ]	13 [9-16]	12 [7-15]	14 [12-18]	12 [11-17]
Nombre de comprimés avant le switch de manière journalière [IIQ]	5 [3-7]	5 [3-6]	8 [6-8]	6 [6-7]
<b><u>Comorbidités</u></b>				
Diabète	2 (6%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)
HTA	8 (22%)	4 (50%)	0 (0%)	5 (50%)
Cardiopathie	4 (11%)	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)
Tabac	9 (26%)	5 (56%)	1 (11%)	3 (33%)
<b><u>CV au moment du switch</u></b>				
CV indétectable	23 (66%)	13 (68%)	2 (67%)	8 (61%)
CV < 200 copies/mL	9 (26%)	4 (21%)	1 (33%)	4 (31%)
CV > 200 copies/mL	3 (9%)	2 (11%)	0 (0%)	1 (8%)
CD4 au moment du switch (éléments/mm <sup>3</sup> ) [IIQ]	540 [420-882]	519 [420-748]	459 [427-882]	516 [376-653]
<b><u>Motifs du switch</u></b>				
Demande de simplification	17 (49%)	8 (42%)	1 (33%)	8 (61%)
Toxicité ou effets secondaires	7 (20%)	5 (26%)	1 (33%)	1 (8%)
Demande d'allègement	4 (11%)	3 (16%)	0 (0%)	1 (8%)
Echec virologique	7 (20%)	3 (16%)	1 (33%)	3 (23%)

**Tableau 4** : Caractéristiques à l'initiation du traitement par TAF/FTC/ELV/COB-DRV.

CV : charge virale ; IIQ : intervalle interquartile

Concernant les résistances aux ARV, 91% (32/35) des patients présentent au moins une mutation entraînant une résistance à une molécule dont au moins une résistance pour les INTI (77%, 27/35), les INNTI (71%, 25/35), les INI (9%, 3-35) et les IP (69%, 24/35). Il existait un nombre de résistance plus important pour les patients boostés que pour les patients simplifiés (tableau 5). La mutation M184V/I était présente chez 71% des patients (24/35). De ces nombreuses mutations résultent la présence d'une résistance pour au moins une molécule de l'association précédant l'optimisation par TAF/FTC/ELV/COB-DRV pour 25% d'entre eux (9/35). Pour les patients simplifiés, 32% (6/19) avaient au moins une molécule inactive dans leur schéma antérieur.

Sous traitement comprenant l'association TAF/FTC/ELV/COB-DRV, 27 patients (77%) présentaient une résistance à au moins un ARV présent dans l'association dont 13 sur les 19 patients simplifiés (68%). Ces résistances portaient sur le TAF pour 9% (3/35), le FTC pour 71% (24/35), l'ELV pour 9% (3/35) et le DRV pour 3% (1/35). Cinq patients présentaient une résistance à au moins deux molécules de l'association.

Variables	Total N=35	Genvoya- DRV non r N=19	Genvoya- DRV + autre N=3	Genvoya- DRV/r N=13
<b><u>Résistance à au moins un membre de la classe</u></b>				
INTI	27 (77%)	13 (69%)	3 (100%)	11 (8%)
INNTI	25 (71%)	11 (58%)	3 (100%)	11 (84%)
IP	24 (69%)	12 (63%)	3 (100%)	9 (69%)
INI	3 (9%)	2 (10%)	0 (0%)	1 (8%)
<b><u>Tropisme</u></b>				
Mixte	5 (14%)	4 (21%)	0 (0%)	1 (8%)
CCR5	12 (34%)	7 (37%)	2 (66%)	3 (23%)
CXCR4	16 (46%)	7 (37%)	1 (33%)	8 (61%)
Ininterprétable	2 (6%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (8%)

Tableau 5 : Profil de résistance

Le suivi sous traitement était de 17 mois. Le nombre de patient ayant une charge virale indétectable au moins sous TAF/FTC/ELV/COB-DRV était de 77% (27/35) et en traitement simplifié, il était de 84% (16/19). Chez les patients ayant une charge virale détectable à la date de l'étude, un seul patient présentait une sensibilité à l'ensemble des molécules. La molécule inactive le plus fréquemment était le FTC (6/8 patients). Aucun patient n'a arrêté son traitement. Aucun effet secondaire sévère n'a été rapporté. A noter que deux patients son passé en régime simplifié non boosté après un régime boosté.

<b>Variables</b>	<b>Total N=35</b>	<b>Genvoya-DRV non r N=19</b>	<b>Genvoya-DRV + autre N=3</b>	<b>Genvoya- DRV/r N=13</b>
Durée de traitement (mois [IIQ])	17 [12-19]	14,2 [13,3-15,2]	45,6 [43,8-50,6]	16,2 [4,7-19]
<b><u>Charge virale actuelle</u></b>				
CV indétectable	27 (77%)	16 (84%)	1 (33%)	10 (77%)
CV < 200 copies/mL	6 (17%)	2 (11%)	1 (33%)	3 (23%)
CV > 200 copies/mL	2 (6%)	1 (5%)	1 (33%)	0
Arrêt du traitement	0	0	0	0
Association en cours	35 (100%)	21 (60%)	3 (9%)	11 (31%)

Tableau : Résultats sous TAF/FTC/ELV/COB-DRV

IIQ : intervalle interquartile

### **III.3 Discussion**

Ce travail souligne que chez les patients multi-traités, il existe des possibilités thérapeutiques permettant d'obtenir une charge virale indétectable malgré l'accumulation de résistances. Certaines de ces alternatives thérapeutiques peuvent être vue comme des simplifications car elles diminuent le nombre de comprimé pris de manière journalière.

L'association FTC/TAF/ELV/COB avec DRV a un intérêt dans la simplification du traitement des patients vivant avec le VIH multi-traitées. On trouve une persistance de l'efficacité virologique avec la diminution du nombre de comprimé et la possibilité d'une seule prise par jour. Le switch pour cette association entraine également une amélioration de la réponse virologique chez certains patients. Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature. En effet, l'association en une prise unique de TDF/FTC/ELV/COB-DRV est considérée comme bien tolérée et généralement efficace dans le traitement des virus résistants [54]. L'utilisation de la pro-drogue du TDF, le TAF, moins toxique sur le plan rénal et osseux, suggérant un meilleur profil de tolérance, est retrouvé dans ce travail de par l'absence d'apparition d'effet secondaire rénal mais un recul prolongé reste nécessaire pour affirmer ce bénéfice.

Cette notion de tolérance, notamment à long terme, fait partie intégrante de la prise en charge de ces patients qui, en vieillissant, acquièrent des comorbidités majoritairement rénales et osseuses [55]. De plus, un essai thérapeutique a obtenu des scores de satisfaction au traitement plus élevés et moins de jour d'oubli de doses avec l'association FTC/TAF/ELV/COB-DRV que les autres thérapeutiques en plusieurs prises par jour [56], ce qui participe à l'obtention d'une meilleure qualité de vie pour cette population de patients mais également à la persistance d'une activité virologique efficace et donc à une sélection de résistance moindre. Cependant, l'essentiel de la simplification est peut-être la prise en une fois par jour de tous les traitements, y compris les autres traitements du patient, et non la prise d'un seul comprimé [57]. Il est donc essentiel de discuter des thérapies de simplification ou d'allègement avec les patients afin d'adapter au mieux le traitement à ses comédications et à sa vie quotidienne, la simplification ne favorisant pas forcément l'observance des autres traitements [57].

La complexité de la prise en charge des PVVIH découle des interactions médicamenteuses, de la tolérance des traitements aux long courts et des choix des molécules selon les profils de résistance. Bien que la problématique de la résistance semble en déclin dans les pays à hauts revenus [58], elle touche un nombre important de patients qui ont vécu les différentes innovations thérapeutiques et survécu jusqu'à l'ère de l'allègement et de la simplification thérapeutique que nous vivons actuellement. La résistance aux ARV est un obstacle majeur au succès du traitement qu'il est important de surveiller dans les différents sous-groupes de la population des PVVIH. Ces patients multi-traités sont essentiellement étudiés dans le cadre de travaux sur la gestion des comorbidités, des interactions médicamenteuses et des conséquences du vieillissement. Les stratégies thérapeutiques choisies sont en revanche très peu décrites. En effet, la plupart des articles s'intéressant à la simplification chez les patients multi-traités sont des essais thérapeutiques qui par définition n'incluent que les patients pour lesquels l'ensemble des molécules proposées sont efficaces [59-60-61]. De plus, elles se concentrent sur les stratégies thérapeutiques de switch d'un traitement vers un autre aussi efficace et présentant parfois des améliorations en termes de tolérance ou de facilité de prise. Bien que ces études soient importantes [62], elles n'aident que peu à la prise en charge des patients multi-traités ayant un long historique de ligne de traitement.

Il existe cependant quelques travaux dont le but est d'évaluer l'efficacité de stratégies thérapeutiques imparfaites dans le but de tenter de rationaliser la prise en charge de ces patients [63]. L'étude TRIO [64] démontrait que chez les patients infectés par un virus multi-résistant avec peu d'options thérapeutiques, l'association de nouvelles molécules de la classe des IP et des INI était bien tolérée et associée à un taux de suppression virologique semblable à celui des patients naïfs de mutations.

En revanche, il est démontré que l'utilisation d'INTI chez les patients multi-traités est peu efficace [65]. L'abstention de l'utilisation des INTI dans cette population de patients pourrait réduire la toxicité de ces traitements. Néanmoins, l'utilisation des INTI reste primordiale chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B. De plus, d'autres études ont constaté qu'une résistance importante aux INTI au moment du premier échec virologique n'a pas ou peu d'effet sur la suppression virologique après le passage à un traitement de deuxième intention associant INTI et IP [66]. Certaines études ont démontré que chez des patients très expérimentés, la résistance aux ARV, mais également l'utilisation antérieure des INI et l'origine ethnique sont des facteurs clés dans la décision de choisir un traitement simplifié ou un traitement complexe [67].

En raison de leur histoire thérapeutique, les patients multi-traités possèdent de nombreuses résistances, parfois à plusieurs classes thérapeutiques. De plus, ils ont reçu un grand nombre de traitements provoquant des effets secondaires, entraînant avec l'évolution de l'infection par le VIH, un vieillissement précoce [68]. L'apparition de comorbidités et donc de leur prise en charge implique l'instauration de thérapeutique ayant un risque d'interaction médicamenteuse avec les ARV. C'est pourquoi chez ces patients se pose la question de l'allègement plutôt que la simplification ; par une réduction du nombre de molécules actives, même si le risque d'échec virologique est plus important dans cette population. Cet allègement peut passer par une réduction du nombre de jour de prise (nouveaux schémas thérapeutiques 4 jours sur 7 étudiés dans l'étude QUATUOR) [69].

La stratégie thérapeutique associant TAF/FTC/ELV/COB-DRV n'est que rarement un allègement mais est toujours une simplification chez les patients décrits. En effet, le nombre de molécules ne diminue pas et le nombre de molécules inactives prises de manière quotidienne augmente. Ce choix thérapeutique peut donc paraître contre-intuitif mais s'explique par :

- l'impossibilité d'avoir certains galéniques. En effet, le TAF n'est pas disponible dans toutes les associations et en comprimé unique. On peut supposer que s'il était possible de maintenir une prise par jour, certains patients apprécieraient de revenir à un traitement ne comprenant que les molécules actives en plusieurs comprimés.
- l'intérêt de maintenir le TAF pour le traitement de la coïnfection par le virus de l'hépatite B (7% de coïnfection VIH-VHB actif dans la population générale contre 11% dans ce travail).
- faire le choix de la simplification plus que de l'allègement qui aboutirait à un nombre trop important de comprimés et surtout de prises quotidiennes comme expliqué plus haut.

Ce travail souligne également l'intérêt des génotypes cumulés qui permettent l'analyse des mutations de résistance chez ces patients. L'étude des tests de résistance est un élément clé de la prise en charge du VIH. En effet, entre 2003 et 2012, on observe que la meilleure utilisation des ARV a entraîné une baisse de la prévalence des résistances [70]. Il serait donc possible de se dispenser de certaines classes médicamenteuses, comme les IP, qui ont un retentissement cardiovasculaire au long cours.

La limite de cette étude est son caractère mono-centrique potentiellement non généralisable. De plus, ce travail se concentre sur peu de patients. Cependant, il s'agit d'une première étude « vrai-vie » de la prise en charge de patients multi-traités aux nombreuses résistances acquises à l'ère des traitements simplifiés, allégés et des inhibiteurs de protéases. Elargir ce travail vers d'autres équipes permettra d'éliminer l'éventuel effet centre.

### **III.IV Conclusion**

Ce travail a donc soulevé que l'association TAF/FTC/ELV/COB-DRV est une stratégie thérapeutique d'intérêt qui est bien tolérée chez les patients multi-traités. Certes, il s'agit d'une simplification thérapeutique qui peut augmenter le nombre de molécules inefficaces prises de manière quotidienne mais elle diminue le nombre de comprimé et surtout le nombre de prise quotidienne. Elle permet de maintenir ou de parvenir à une réponse virologique satisfaisante pour la grande majorité des patients pour lesquels cette stratégie a été choisie. Les travaux à venir chez les patients multi-traités doivent se concentrer sur la rationalisation du choix des stratégies thérapeutiques efficaces et l'amélioration de la qualité de vie chez ses patients afin de permettre à ces patients de bénéficier d'une simplification voire même d'un allègement par réduction du nombre de molécules efficaces et/ou de prises hebdomadaires.



## BIBLIOGRAPHIE

[1] Lagnese M, Daar ES. Antiretroviral regimens for treatment-experienced patients with HIV-1 infection. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:687-700.

[2] Gallant JE. Approach to the treatment-experienced patient. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2005;2:83-9.

[3] Ake JA, Polyak CS, Crowell TA, et al ; AFRICOS Study Team. Noninfectious comorbidity in the african cohort study. *Clin Infect Dis*. 2018; doi : 10.1093.

[4] De Miguel Buckley R, Montejano R, Stella-Ascariy N, et al. New Strategies of ARV: the road to simplification. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018;15:11-9.

[5] Domingo P, Mateo MG, Gutierrez MD, et al. Tolerability of current antiretroviral single tablet regimens. *AIDS Rev* 2018;20:141-9.

[6] CDC (Centers for Disease Control and Prevention). A Cluster of Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis carinii Pneumonia among Homosexual Male Residents of Los Angeles and range Counties, California. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1982;31:305-7.

[7] Marx JL. Human T-cell leukemia virus linked to AIDS. *Science* 1983 20;220:806-9.

[8] Trickey A, May MT, Vehreschild JJ, et al. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017;4:e349-e356.

[9] Poizot-Martin I, Obry-Roguet V, Zaegel-Faucher O, et al. HIV infection and care pathway: From guidelines to clinical practice. *Med Mal Infect*. 2018 ; doi : 10.1016.

[10] Site officiel de l'Organisation Mondiale de la Santé.  
[http://who.int/hiv/topics/hiv\\_aids/fr/](http://who.int/hiv/topics/hiv_aids/fr/)

[11] INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé). Réduire les risques infectieux chez les usagers de drogues par voie intraveineuse. [Internet].

[cité 30 décembre 2015]. Disponible sur :

<http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1236.pdf>

[12] CATIE (Canada's source for HIV and hepatitis C information). Chiffrer les risques lors d'une exposition au VIH [Internet]. [cité 5 janvier 2016]. Disponible sur :

<http://www.catie.ca/fr/pdm/ete-2012/chiffrer-les-risques-lors-dune-expositionvih>

[13] Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH : édition 2011. Rueil Malmaison.

[14] ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses), International Union of Microbiological Societies, Virology Division. ICTV Virus Taxonomy 2015 [Internet]. [cité 20 juillet 2016]. Disponible sur: <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>

[15] Boutwell CL, Rolland MM, Herbeck JT, et al. Viral evolution and escape during acute HIV-1 infection. J Infect Dis. 2010;202(Suppl 2):S309-14.

[16] Streeck H, Nixon DF. T Cell immunity in acute HIV-1 infection. J Infect Dis. 2010;202(Suppl 2):S302-8.

[17] CMIT (Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales). ECN Pilly 2016, UE6 N°165 : Infection à VIH. 4e éd. AlinéaPlus; 2015. 948 p.

[18] Ouvrage du Collège des universitaires de Maladies infectieuses et tropicales. E. PILLY. Infection à VIH et SIDA. Edition 2018

[19] Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Morlat. Épidémiologie. Octobre 2016.

[20] Hirsch Ms, Günthard HF, Schapiro JM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. Top HIV Med. Publ. Int. AIDS Soc. USA 2008;16:266–85.

[21] Assoumou L, Charpentier C, Recordon-Pinson P, et al; ANRS AC-11 Resistance study group. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load > 50 copies/mL : a 2014 French nationwide study. *J Antimicrob Chemother*; 2017;7:1769-73.

[22] Nii-Trebi NI, Brandful JA, Ibe S, et al. Dynamic HIV-1 genetic recombination and genotypic drug resistance among treatment-experienced adults in northern Ghana. *J Med Microbiol*. 2017;66:1663-72.

[23] Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Morlat. Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux. Octobre 2016.

[24] Scherrer AU, von Wyl V, Yang WL, et al. Emergence of acquired HIV-1 drug resistance almost stopped in Switzerland: A 15-year prospective cohort analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1310-7.

[25] Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Morlat. Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique. Juillet 2017.

[26] Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, et al. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS*. 2010;24:2835-40.

[27] Astuti N, Maggiolo F. Single-tablet regimens in HIV therapy. *Infect Dis Ther*. 2014;3:1-17.

[28] Médicaments antirétroviraux. Actions traitements. 2015.  
<https://www.actions-traitements.org/wp-content/uploads/2014/06/Affichette-ARV.pdf>

[29] Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically

suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, activecontrolled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*; 2016;16:43-52.

[30] Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:581-9.

[31] Pozniak A, Markowitz M, Mills A, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, openlabel, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:590-9.

[32] Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ*. 2009;338:a3172.

[33] Guaraldi G et al. Prevalence of poly-pathology is more common in HIV-infected patients than in HIV-negative controls in any age strata. 17<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and opportunistic infections, 2010.

[34] Davy-Mendez T, Eron JJ, Brunet L, et al. New antiretroviral agent use affects prevalence of HIV drug resistance in clinical care populations. *AIDS*. 2018;32:2593-603.

[35] Rodriguez C. Ultra-deep sequencing improves the detection of drug resistance in cellular DNA from HIV-infected patients on ART with suppressed viraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:3122-8.

[36] Wainberg MA, Zaharatos GJ, Brenner BG. Development of antiretroviral drug resistance. *N Engl J Med*. 2011;365:637-46.

[37] Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2000;30(Suppl 2):S171-6.

[38] Harris M, Ganase B, Watson B, et al. HIV treatment simplification to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (E/C/F/TDF) plus darunavir: a pharmacokinetic study. AIDS Res Ther. 2017;14:59.

[39] Domínguez-Hermosillo JC, Mata-Marin JA, Herrera-Gonzales NE, et al. Effectiveness of tipranavir versus darunavir as a salvage therapy in HIV-1 treatment-experienced patients. J Infect Dev Ctries. 2016;10:982-7.

[40] Pernas B, Grandal M, Tabernilla A, et al. Long-term clinical experience with darunavir (2007-2015) in a large cohort of HIV-infected patients in Spain. J Med Virol. 2016;88:2125-31.

[41] Ferrari D, Spagnuolo V, Manca M, et al. Increased dose of dolutegravir as a potential rescue therapy in multi-experienced patients. Antivir Ther. 2018; doi: 10.3851.

[42] Mata-Marín JA, Smeke AE, Ridriguez MR, et al. Effectiveness and risk factors for virological outcome of raltegravir-based therapy for treatment-experienced HIV-infected patients. Drugs R D. 2017;17:225-31.

[43] De La Mata NL, Cooper DA, Russell D, et al. Treatment durability and virological response in treatment experienced HIV positive patients on an integrase inhibitor-based regimen: an Australian study. Sex Health. 2016; doi: 10.1071.

[44] Ewald H, Santini-Oliveira M, Bühler JE, et al. Comparative effectiveness of tenofovir in HIV-infected treatment-experienced patients: systematic review and meta-analysis. HIV Clin Trials. 2017;18:17-27.

[45] Infection au VIH. Guide thérapeutique. Genvoya. Fev 2018. R. Therrier. Genvoya. Infocarte. Edition mars 2017. [www.guidetherapeutiquevih.com](http://www.guidetherapeutiquevih.com)

[46] HAS. Commission de transparence. Mars 2016. Genvoya

[47] Angione SA, Cherian SM, Ozdener AE. A review of the efficacy en safety of GENVOYA in the management of HIV-1 infection. *J Pharm Pract.* 2018;31:216-121.

[48] Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal imparment: 48-week results from a single arm, multicenter, open-label phase 3 study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;71:530-7.

[49] Dierynck I, De Wit M, Gustin E, et al. Binding kinetics of darunavir to human immunolodeficiency virus type 1 protease explain the potent antiviral activity and high genetic barrier. *J Virol.* 2007;81:13845-51.

[50] HAS. Commission de la Transparence. Darunavir. 16 mars 2016.

[51] De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, et al. TMC114, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2314-21.

[52] Back DJ, Khoo SH. The role of clinical pharmacology in optimizing antiretroviral therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55:473-6.

[53] Spagnuolo V, Castagna A, Lazzarin A. Daruvair for the treatment of HIV infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19:1149-63.

[54] Naccarato MJ, Yoong DM, Fong IW, et al. Combination therapy with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine/elvitegravir/cobicistat plus darunavir once daily in antiretroviral-naïve and treatment-experienced patients: A retrospective review. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2018;17:2325957417752260.

[55] Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Morlat. Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins. Avril 2018.

[56] Huhn GD, Tebas P, Gallant J, et al. A randomized, open-label trial to evaluate switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide plus darunavir in treatment-experienced HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74:193-200.

[57] Yager J, Faragon J, McGuey L, et al. Relationship between single tablet antiretroviral regimen and adherence to antiretroviral and non-antiretroviral medications among veterans' affairs patients with human immunodeficiency virus. *AIDS Patient Care STDS.* 2017;31:370-6.

[58] Scherrer AU, von Wyl V, Yang WL, et al. Emergence of acquired HIV-1 drug resistance almost stopped in Switzerland : a 15-year prospective cohort analysis. *Clin Infect Dis.* 2016;62:1310-7.

[59] Hagins D, Orkin C, Daar ES, et al. Switching to coformulated rilpivirine, emtricitabine anttenofovir alafenamide from either RPV/FTCTDF orEFZ/FTC/TDF: 96 week results drom two randomized trials. *HIV Med;* 2018;19:724-33.

[60] Trottier B, Lake JE, Logue K, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients: a 48 week, randomized, non-inferiority, open label, phase IIb study. *Antivir Ther.* 2017;22:295-305.

[61] Hill L, Smith RS, Karris MY. Profile of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fixed dose combination and its potential in the treatment of HIV-1 infection: evidence to date. *HIV AIDS.* 218;10:203-213.

[62] Darr ES, Ruane P, DeJesus E, et al. Antiretroviral switch studies do matter. *Lancet HIV.* 2018;5:e546.

[63] Capetti A, Landonio S, Meraviglia P, et al. 96 week follow-up of HIV-infected patients in rescue with raltegravir plus optimized backbone regimens: a multicenter Italian experience. *Plos One* 2012;7:e39222.

[64] Yazdanpanah Y, Fagard C, Deschamps D, et al.; ANRS 139 TRIO Trial Group. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1441-9.

[65] Tashima KT, Smeaton LM, Fichtenbaum CJ, et al.; A5241 study team. HIV salvage therapy does not require nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2015;163:908-17.

[66] Oliveira MI, Romao de Souza Junior V, Fernanda de Lacerda Vidal C, et al. Virologic suppression in response to antiretroviral therapy despite extensive resistance within HIV-1 reverse transcriptase after the first virologic failure. *BMC Infect Dis*. 2018;18:514.

[67] Tashima KT, Mollan KR, Na L, et al. Regimen selection in the OPTIONS trial of HIV salvage therapy: drug resistance, prior therapy, and race-ethnicity determine the degree of regimen complexity. *HIV Clin Trials*. 2015;16:147-56.

[68] Vigouroux C, Bastard JP, Capeau J. Emerging clinical issues related to management of multiorgan comorbidities and polypharmacy. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9 :371-8.

[69] Essai multicentrique, en ouvert, randomisé en 2 groupes parallèles, évaluant la non-infériorité d'un traitement de maintenance à 4 jours consécutifs sur 7 versus la poursuite du traitement antiretroviral en continu, chez des patients en succès thérapeutiques sous ARV : ANRS 170 QUATUOR.

[70] Paquet AC, Solberg OD, Napolitano LA, et al. A decade of HIV-1 drug resistance in the United States: trends and characteristics in a large protease/reverse transcriptase and co-receptor tropism database from 2003 to 2012. *Antivir Ther*. 2014;19(4):435-41.



**AUTEUR : Nom :** GARNOTEL

**Prénom :** Marie

**Date de Soutenance :** 12 Décembre 2018

**Titre de la Thèse :** Comment améliorer la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH avec un long suivi ? Etude observationnelle rétrospective de l'intérêt de l'association TENOFOVIR/EMTRICITABINE/ELVITEGRAVIR/COBICISTAT avec DARUNAVIR

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement :** Médecine Générale/Infectiologie

**DES + spécialité :** DES de Médecine Générale

**Mots-clés :** simplification, personnes vivants avec le VIH multi-traitées, Prezista, Darunavir, Emtricitabine, Tenofovir, Elvitegravir, Cobicistat, Genvoya, résistance.

**Introduction :** La simplification du traitement des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) augmente la tolérance et l'observance du traitement. L'une des stratégies de simplification est l'association EMTRICITABINE/TENOFOVIR/COBICISTAT/ELVITEGRAVIR en un comprimé ajouté au DARUNAVIR, les deux pris une fois par jour. Ce traitement (EVG/COB/FTC/TAF-DRV) pourrait présenter un intérêt chez les PVVIH ayant une longue histoire thérapeutique. Ce travail décrit les PVVIH qui bénéficient de cette thérapie simplifiée dans le nord de la France.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique sur les PVVIH qui ont fait l'objet d'un suivi dans quatre centres de prise en charge du VIH dans le Nord de la France. Les personnes qui recevaient l'association fixe EVG/COB/FTC/TAF-DRV en une prise (patients simplifiés), associée au RITONAVIR (patients boostés) ou associée à d'autres traitement étaient incluses. Les données sur les patients ont été extraites de la base de données NADIS. Une analyse descriptive de la population et des sous-groupes a été effectuée, axée sur les antécédents thérapeutiques, les raisons du changement thérapeutique et l'efficacité immuno-virologique.

**Résultats :** Trente-cinq patients ont été inclus dans cette étude, dont 8 femmes (23%) et 27 hommes (77%), avec un âge médian de 52 ans. L'infection à VIH a été diagnostiquée au stade du SIDA chez 28 patients (80%). Avant le traitement par EVG/COB/FTC/TAF-DRV, la durée médiane du suivi était de 22,9 ans et la durée de la multi-thérapie était de 18,3 ans. Le nombre de patients en succès virologique était de 23 (66%). La simplification a été débuté après une moyenne de 13 lignes de traitement. Les raisons du switch étaient une demande de simplification dans la majorité des cas (17 cas, 49%). Sous traitement, 27 patients (77%) présentaient une charge virale indétectable et 2 patients (6%) étaient en échec virologique. Tous les patients sont encore sous traitement simplifié après un suivi médian de 17 mois. Le switch a permis au minimum une diminution du nombre de prise de comprimé.

**Conclusion :** Cette étude démontre que la simplification reste possible même chez des patients multi-traités et peut permettre un succès virologique. Cette simplification entraîne parfois une augmentation du nombre de molécules inactives prises par les patients. Le ressenti de la simplification est à évaluer et le suivi à long terme de la tolérance est nécessaire.

**Composition du Jury :**

**Président :** Pr Eric SENNEVILLE

**Assesseurs :** Pr Jean Marc LEFEBVRE, Dr Faïza AJANA, Dr Agnès MEYBECK

**Directeur de Thèse :** Dr Olivier ROBINEAU