

**THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 03 novembre 2021  
Par Madame Eugénie Prévot**

---

**Le VIH de type 1, prise en charge thérapeutique actuelle et  
traitements futurs**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Pr Thierry DINE, Professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille, praticien hospitalier au centre hospitalier Loos-Haubourdin

**Directeur, conseiller de thèse :** Pr Bernard GRESSIER, professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Lille, praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentières

**Membres extérieurs :**

Dr Philippe MARIOT, Directeur Médical Délégué chez MSD et Infectiologue

Dr Claire FLAMENT, Directrice Médicale Régionale chez MSD



## Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

## Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie

M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

## Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

## AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

## ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	<b>Biomathématiques</b>
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

## Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciements

A mon directeur de thèse :

**Monsieur Bernard GRESSIER,**

Professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Lille, praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentières

*Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse.*

*Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre disponibilité, vos conseils avisés, vos encouragements et votre esprit critique qui ont permis son aboutissement.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et ma gratitude.*

A mon président de jury :

**Monsieur le Professeur Thierry DINE**

Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille)  
Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Loos.

*Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.*

*Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.*

*Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.*

Aux membres du jury, assesseurs et membre extérieur :

**Monsieur Philippe MARIOT,**

Infectiologue et Directeur Médical Délégué VIH chez MSD

*Tu as accepté avec un grand intérêt de juger ce travail.*

*Merci pour les compétences particulières que tu as mis à disposition en constituant ce jury.*

*Tu trouveras dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.*

**Madame Claire FLAMENT,**

Docteur en Pharmacie et Directrice Médicale Régionale chez MSD

*Tu as accepté avec un grand intérêt de juger ce travail.*

*Merci pour ta disponibilité, ta vision éclairée sur le sujet, et les compétences particulières que tu as mis à disposition en constituant ce jury.*

*Tu trouveras dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.*

Je remercie également,

**Madame Laurence GARRET**, et l'ensemble de son équipe de recherche clinique chez MSD France, de m'avoir accueillie. J'ai passé 3 belles années avec vous, vous m'avez fait découvrir et aimer la recherche clinique, le monde médical, le relationnel avec les centres et le VIH.

**Madame Dominique TRIAS**, et l'ensemble de son équipe médicale chez MSD France, les DMR ainsi que Philippe pour m'avoir fait confiance sur ce poste et votre bienveillance au quotidien. J'entends mobiliser toutes mes connaissances et compétences au service des patients VIH.

Un grand merci pour m'avoir accueilli parmi vous, pour avoir participé à ma formation et transmis votre expérience. Merci pour m'avoir accordé votre confiance, partagé vos compétences et préparé pour ma future vie professionnelle.

#### **Mes parents,**

Merci pour votre exigence qui m'a donné envie de faire toujours plus, votre soutien, votre présence durant toutes ces années qui ont été intenses, difficiles, comme les périodes de révisions.

Pour avoir toujours cru en moi.

Pour m'avoir encouragée sans cesse sur cette voie qui aboutit aujourd'hui.

Maman, Papa, un immense merci.

#### **Mon frère,**

Merci d'avoir toujours été là, et de m'avoir soutenu, tant pour travailler que pour décompresser.

#### **Mathieu,**

Pour ta présence et ton soutien indéfectible, je tiens à te remercier tout particulièrement.

**Mes grands-parents et ma tatie,**

Merci pour ces moments de familles que j'aime tant, de m'avoir appris de belles valeurs de la vie, comme celle du travail et de la persévérance, merci d'avoir cru en moi.

**Mes beaux-parents, Antoine et Charles,**

Merci pour les bouffées d'oxygène, les bons moments que nous avons pu partager, de balades ou soirées.

**Céleste et Guillaume,**

Merci pour ces soirées d'échappées grâce aux jeux de société que nous avons partagée pendant des soirées... et que l'on apprécie toujours autant.

**Mes amis,**

D'enfance, du collège et lycée, croisés à la fac, lors de mon Master ou dans des endroits plus sympathiques, nos échanges ont toujours été intéressants et nous ont soutenus au moment de certains caps, un peu difficiles à passer.

**Igloo, Boubou, Pépou, Raoul et Bill,**

Pour leur soutien quotidien.

# Sommaire

I.	Introduction.....	16
II.	Le VIH.....	19
1.	L'histoire du VIH.....	19
2.	Le virus.....	22
3.	L'infection par le virus.....	25
a.	Les modes de transmission.....	25
b.	L'infection par le virus au niveau cellulaire.....	26
c.	En clinique.....	30
4.	Dépistage.....	33
a.	Les méthodes.....	33
b.	A quelle fréquence et pour qui ?.....	35
c.	Où se fait le dépistage.....	35
5.	Epidémiologie.....	36
a.	Dans le monde.....	36
b.	En France.....	37
III.	Les traitements actuels.....	38
1.	Objectif des traitements.....	38
2.	Les différentes classes.....	38
a.	Inhibiteurs d'entrée.....	39
b.	Inhibiteurs de l'interaction gp120 et CD4.....	40
c.	Antagonistes du CCR5.....	40
d.	Inhibiteurs de fusion.....	41
e.	Inhibiteurs de la transcriptase inverse (ITI).....	41
f.	Inhibiteurs de transfert de brins de l'intégrase (InSTI).....	45
g.	Inhibiteurs de protéase (IP).....	46
h.	Les boosters.....	47
3.	Les recommandations actuelles.....	47
a.	Recommandations du groupe d'expert.....	47
b.	Recommandations de l'European AIDS Clinical Society (EACS).....	57
4.	Les résistances.....	63
IV.	Les traitements de longue durée.....	66
1.	Besoin actuel.....	66
2.	Nouveaux traitements à longue durée d'action en développement.....	68
a.	Islatravir.....	68
a.	Cabotégravir et Rilpivirine.....	74
b.	Lénacapavir.....	79
c.	VRC01.....	83
d.	Autres molécules.....	88
V.	Conclusion générale :.....	89
	Bibliographie.....	91

## Liste des figures

Figure 1 : modélisation de l'épidémie au XXème siècle (8).....	21
Figure 2 : structure du VIH (9) .....	23
Figure 3 : classification des virus et prévalences respectives (7) .....	24
Figure 4 : Cycle de réplication du VIH (7) .....	26
Figure 5 : Evolution de la charge virale (quantité de virus dans le sang) et du taux de CD4 sans traitement : (12) .....	30
Figure 6 : Les différentes classes des inhibiteurs d'entrée (7) .....	39
Figure 7 : Mécanisme d'action des INTI (7) .....	41
Figure 8 : bilan paraclinique à réaliser pour chaque patient avant l'initiation du premier traitement(19).....	48
Figure 9 : associations recommandées pour l'initiation d'un premier traitement sur la base des médicaments sur le marché en avril 2018 selon le rapport Morlat (19) .....	50
Figure 10 : recommandations d'adaptation de dose pour les molécules éliminées par voie rénale (19) .....	56
Figure 11 : Recommandations d'instauration de traitement de l'EACS pour les patients naïfs (39)...	58
Figure 12 : molécules non recommandées pour les femmes désirant être enceinte ou enceintes (39) .....	61
Figure 13 : molécules recommandées pour les femmes naïves enceintes (39) .....	61
Figure 14 : molécules dont la sécurité pendant la grossesse a été montrée (39) .....	62
Figure 15 : principe de la barrière génétique à la résistance d'un anti-rétroviral (7) .....	64
Figure 16 : exemple d'algorithme ANRS : algorithme pour le groupe les inhibiteurs de protéase (41)65	65
Figure 17 : mécanisme d'action des INTI (46) .....	68
Figure 18 : mécanisme d'action de l'islatravir (46) .....	69
Figure 19 : design de l'étude de Phase 2b (46) .....	70
Figure 20 : efficacité virologique à la S48 et S96 (51) .....	72
Figure 21: design de l'étude ATLAS (56).....	75
Figure 22 : design de l'étude FLAIR (56) .....	77
Figure 23 : design de l'étude ATLAS-2M (56) .....	78
Figure 24 : Mécanisme d'action du lénacapavir (58) .....	80
Figure 25: design de l'étude CAPELLA (62).....	81
Figure 26 : cibles des bNAb sur l'enveloppe virale du VIH (7).....	84
Figure 27: représentation du spectre d'activité (% de virus neutralisé à une concentration comprise entre 10 et 50 mg/mL) et de la concentration inhibitrice 50 moyenne (CI50) pour les principaux bNAb. (7) .....	84

## Lexique

ADVIH : Autotests de Dépistage du VIH

CeGIDD : Centres Gratuits d'Information, de Dépistage et de Diagnostique

CPEF : Centres de Planification et d'Education Familiale

CDC : Center for Disease Control

INNTI : Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

INTI : Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

IP : inhibiteurs de Protéase

ITI : Inhibiteur de la Transcriptase Inverse

PMI : Protection Maternelle et Infantile

PASS : Permanences d'Accès aux Soins de Santé

PrEP : Prophylaxie Pré-Exposition

TROD VIH : Test Rapide d'Orientation Diagnostique du VIH

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## I. Introduction

Les traitements contre le VIH ont beaucoup évolué depuis que le sida a été reconnu pour la première fois par les centres américains de contrôle et de prévention des maladies - et que le VIH a été identifié comme sa cause - il y a environ 40 ans. Autrefois et encore aujourd'hui pour beaucoup, le VIH est synonyme de condamnation à mort et le regard de la société sur les personnes touchées par le VIH est très négatif. Cependant, le virus est aujourd'hui gérable, grâce au développement des thérapies antirétrovirales et les molécules actuelles permettent aux patients vivants avec le VIH d'avoir une l'espérance de vie comparable à celle de la population générale. Le premier ART, l'azidothymidine, a été approuvé par la FDA en 1987, et il existe aujourd'hui plus de deux douzaines de médicaments anti-VIH différents sur le marché.

La science ne cesse d'évoluer et les attentes des patients et des médecins sont de plus en plus exigeantes en termes d'efficacité des traitements mais également d'amélioration de la qualité de vie. C'est pourquoi la recherche dans le domaine du VIH est nécessaire et permet encore de faire de belles découvertes.

Aussi, il m'apparaissait intéressant d'étudier le VIH, les traitements actuels ainsi que les traitements à venir pour les patients vivant avec le VIH-1.

Au travers de cette thèse, je commence par décrire l'histoire du VIH dans le monde puis le virus en lui-même afin de bien comprendre la maladie qu'il provoque, maladie qui est connue de tous mais souvent peu comprise. Les signes et symptômes de la maladie seront expliqués pour connaître la clinique mais aussi les méthodes de dépistage ainsi que l'épidémiologie.

Dans un second temps, la description des différentes classes d'antirétroviraux ainsi que leurs molécules seront détaillées afin de faire un état des lieux sur les stratégies thérapeutiques actuelles et identifier les besoins médicaux. Un des besoins actuels est l'allègement thérapeutique principalement pour l'amélioration de la qualité de vie des patients et nous allons le voir dans cet écrit.

Pour terminer, nous allons nous intéresser à des exemples de nouveaux traitements qui répondent à ce besoin et qui se traduisent par des molécules avec des demi-vies longues et permettent l'espacement des prises, c'est ce que l'on appelle les molécules *long-acting* pour longue durée d'action.

## II. Le VIH

### 1. L'histoire du VIH

La découverte du VIH date de 1981, date à laquelle le US Center for Disease Control (CDC) détecte un taux anormalement élevé de maladies rares appelées la pneumonie à *Pneumocystis carinii* et le sarcome de Kaposi chez des jeunes hommes homosexuels. Des cas chez des utilisateurs de drogues injectables sont également déclarés la même année. (1)

En 1982, on donne un nom à cette maladie : le SIDA pour Syndrome d'Immunodéficience Acquise. On se rend compte que cette maladie peut être transmise par voie sexuelle mais des cas sont également signalés chez les hémophiles et les transfusés de sang. Cette même année, les premiers cas de SIDA sont déclarés en Afrique. Un an plus tard, on découvre que les femmes peuvent également être infectées par le virus, lors de rapports hétérosexuels.

En 1983, des cas sont détectés et signalés sur d'autres continents : Nord-Américain, Canada, en Europe, dans les Caraïbes, en Australie et dans les pays latino-américains. L'OMS commence une surveillance globale du SIDA face à cette situation mondiale qui devient alarmante.

En 1985, le premier test de dépistage du VIH est mis au point par une équipe française sous la conduite du Pr Luc Montagnier et le test est commercialisé. Cette même année, la recherche des anticorps anti-VIH dans tous les dons du sang est devenue obligatoire.

En 1987, le premier traitement antirétroviral est autorisé aux États-Unis. Il s'agit de l'AZT, la zidovudine, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

En 1989 un second traitement est disponible pour les patients infectés par le VIH : la ddI, la didanosine qui est autorisée aux États-Unis et qui fait partie de la même classe thérapeutique que la zidovudine.

En 1995, une nouvelle classe thérapeutique est découverte : les inhibiteurs de la protéase. C'est le début des trithérapies formées de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur de protéase qui se révèlent être très efficaces. En 1996 pour la première fois, le nombre de victimes diminue.

En 1996, une nouvelle classe thérapeutique est de nouveau découverte : les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Ils permettent également la formation de trithérapies avec notamment l'association de 2 analogues nucléosidiques et un analogue non nucléosidique. La molécule découverte est la névirapine.

En 2007, le raltégravir connu sous le nom d'Isentress® et le premier représentant d'une nouvelle classe est mis sur le marché. Il s'agit d'un inhibiteur de l'intégrase.

En 2012, le premier traitement préventif dit PrEP pour « prophylaxie pré-exposition » est autorisé aux États-Unis. Il s'agit de Truvada composé d'emtricitabine et de tenofovir disoproxil fumarate. (1)

Les deux souches du VIH qui peuvent infecter l'espèce humaine sont le VIH 1 et le VIH 2. Ces 2 souches dérivent des virus de l'immunodéficience simienne (VIS). Le VIS est un rétrovirus touchant exclusivement des espèces de primates non humains et est responsable du syndrome de l'immunodéficience acquise du singe (SIDAS). (2)

En 1990, une équipe a suggéré que le VIH 1 a pour origine les populations de chimpanzé. La contamination à l'homme aurait été faite dans les années 1908. Ces découvertes sont fondées sur l'organisation des génomes des souches VIH qui est identiques aux souches des VIS identifiés sur des chimpanzé. Cette origine simienne des souches humaines VIH 1 a été confirmée en 1999 par la mise en évidence dans le sang de patients camerounais de souches très proches des VIS circulant chez les chimpanzés de la même région. Concernant le VIH 2, certaines souches sont impossibles à distinguer des souches VIS qui ont été retrouvées chez des mangabeys de l'Ouest africain. De plus, nous pouvons retrouver une parfaite superposition des zones d'épidémies simiennes et humaines pour le VIH 2. (3) (4)

L'infection par le VIH doit être considérée comme une zoonose, c'est-à-dire une maladie infectieuse des animaux vertébrés transmissible à l'être humain, au même titre que d'autres maladies virales (comme la rougeole, Ebola, ou encore la Covid-19). (5) Le réservoir de VIS est particulièrement important : on a recensé dix-huit espèces de singes infectés par des virus très différents sur le plan génomique et antigénique, ce qui implique que de nouvelles souches pourraient infecter l'espèce humaine. (4)

Le passage des différentes souches de VIS, du singe à l'homme peut être expliqué par le fait que les singes sont souvent capturés pour servir de cobaye, de gibier ou d'animal de compagnie, et des expositions à du sang contaminé, lors de morsures ou par blessures lors du dépeçage des animaux, peuvent expliquer comment ces virus ont infecté l'homme. (3) C'est la théorie dite « du chasseur de viande de brousse », qui a été retenue par la communauté scientifique. Pour expliquer ce passage du singe à l'homme, d'autres théories ont pu être avancées, la plus connue et la plus âprement discutée étant celle du vaccin contre la poliomyélite, le passage se serait fait lors d'une campagne de vaccination pratiquée dans le Congo belge et au Rwanda-Burundi entre 1957 et 1960.

Bien que généralement létal pour les virus, le franchissement de la barrière des espèces, s'il réussit, peut permettre au virus de muter et ainsi de s'adapter à son nouvel hôte. (6)

La datation du franchissement de la barrière des espèces n'est pas clairement définie, mais plusieurs études font remonter l'apparition du VIH au début du XXe siècle. Les chercheurs estiment que les souches de virus VIH-1 avaient un ancêtre commun pouvant remonter à 1884.

Les maladies induites par le VIH-1 et le VIH-2, sont 2 maladies différentes et qui évoluent de manières différentes dans le temps. Le VIH 2 est une maladie qui évolue

lentement mais qui est plus difficile à traiter car il ne répond pas à tous les traitements. Je vais concentrer mon travail sur le VIH de type 1 qui représente la majorité des contaminations et qui est la cause de la plupart des cas de SIDA dans le monde, alors que le VIH-2 est endémique en Afrique de l'Ouest et se propage dans toute l'Inde. (7)

Le VIH 1 est né dans la république Démocratique du Congo, dans la zone des grands lacs. La maladie a d'abord été très centrée et concentrée dans cette zone. Les gens sont restés en communauté puis avec l'exode rural, le virus a suivi les populations. Avec le développement du chemin de fer de la capitale Léopoldville vers le centre de l'Afrique, le virus a suivi la voie du chemin de fer qui a aussi suivi le fleuve du Congo.

Comme l'illustre la figure ci-dessous, l'épidémie a été modélisée et permet d'observer une lente augmentation des contaminations au début du XXème siècle. (8)

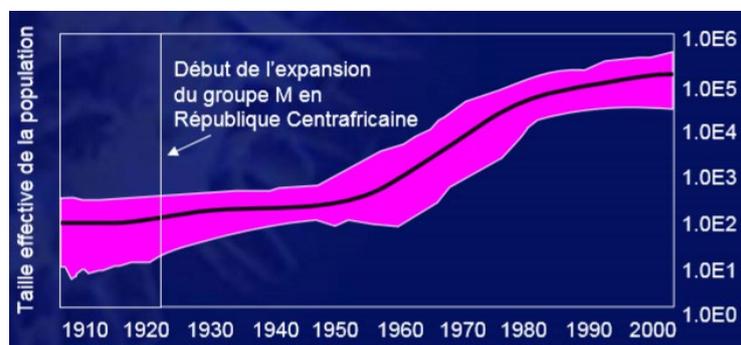


Figure 1 : modélisation de l'épidémie au XXème siècle (8)

Avec l'esclavage il y avait des déplacements en bateau entre l'Afrique et Haïti ce qui a entraîné la propagation du virus. L'exode rurale avec par exemple Kinshasa en 1950 a favorisé le développement des colonies, de la prostitution etc. Puis avec la prostitution et la révolution sexuelle il y a eu une expansion aux USA. Le développement et la mode pour les drogues récréatives en injectable est la 2<sup>ème</sup> voie de transmission du virus.

## 2. Le virus

Le VIH est tout d'abord un virus. Les virus ne sont pas des cellules, ce sont des agents infectieux très simples. Leur structure peut se résumer à trois éléments de l'intérieur vers l'extérieur : le génome, la capsid et l'enveloppe. L'enveloppe est un élément qui n'est pas retrouvé chez tous les virus et le génome viral est contenu sous forme d'ADN ou ARN. Les virus peuvent uniquement survivre et se reproduire à l'intérieur des cellules, c'est ce qu'on appelle le parasitisme intracellulaire obligatoire. La cellule dans laquelle le virus se réplique s'appelle la « cellule hôte ». Les virus infectent les cellules hôtes et se répliquent en utilisant la machinerie intracellulaire de la cellule hôte pour créer de nouvelles copies de matériel génétique viral et de protéines virales. Cela peut interférer avec le fonctionnement normal de la cellule hôte et entraîner la mort cellulaire. Le parasitisme obligatoire, est la majeure différence entre les bactéries et les virus. En effet les bactéries n'ont pas besoin d'infecter de cellules pour se multiplier.

En fonction de leurs structures, les virus vont se transmettre de manières différentes et seront plus ou moins stables dans l'environnement. La présence ou non de l'enveloppe est le facteur majeur qui détermine le mode de transmission. Les virus non enveloppés sont plus robustes et restent viables dans l'environnement extérieur. Par exemple le virus de l'hépatite A résiste au séchage, à l'exposition des détergents, aux valeurs extrêmes de pH et aux faibles températures. A l'inverse, les virus enveloppés sont beaucoup plus fragiles et survivent uniquement si l'enveloppe n'est pas détériorée. C'est le cas du VIH qui doit rester très humide et ne supporte pas le séchage. C'est pourquoi la transmission du VIH nécessite l'inoculation directe de liquide comme le sperme, les sécrétions vaginales, le lait maternel ou le sang infecté.

Le VIH est classé comme un rétrovirus, une classe de virus qui contient de l'ARN (acide ribonucléique) comme matériel génétique. Une fois qu'il a infecté une cellule, le VIH utilise une enzyme appelée la transcriptase inverse (TI) pour convertir l'ARN viral et faire un brin complémentaire d'ADN (acide désoxyribonucléique). Cet ADN agit alors comme modèle qui permet au virus de se répliquer en utilisant la machinerie de la cellule hôte. La majeure particularité de ce virus est qu'il intègre le noyau des cellules immunitaires CD4. (7)

Le VIH appartient à un genre de la famille des rétrovirus connus sous le nom de lentivirus ou virus « lents ». Les lentivirus se caractérisent par une évolution progressive de la maladie, c'est-à-dire qu'il y a une longue période entre l'infection initiale et le début de symptômes graves. Les lentivirus sont capables de persister et de se répliquer pendant des années avant de provoquer des symptômes. Ainsi, il est possible qu'une personne ignore qu'elle a été infectée avec le VIH.

Concernant la structure, au centre du VIH on retrouve la capside qui à sa surface est composée de la protéine GAG p24. A l'intérieur de cette capside se trouve 2 brins d'ARN ainsi que 3 enzymes virales : la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase. Autour de cette capside on retrouve une couche de protéines matricielles appelées GAG p17. Ensuite il y a une couche lipidique et enfin l'enveloppe. Cette enveloppe est constituée de deux glycoprotéines particulières : la gp41, glycoprotéine transmembranaire et la gp120, glycoprotéine de surface.

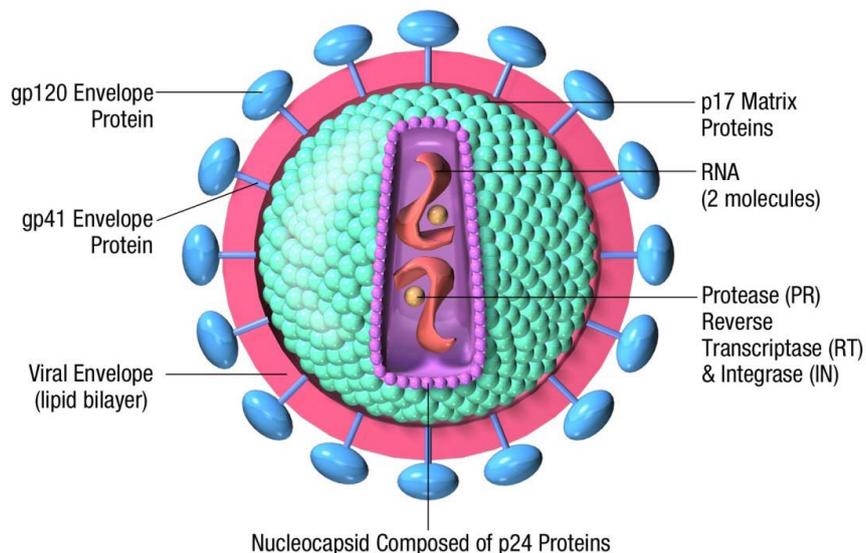


Figure 2 : structure du VIH (9)

Comme illustré sur la figure ci-dessous, le VIH de type 1 n'est pas un virus homogène et il se répartit en 3 classes distinctes : la classe M pour majeur, la classe N pour nouveau et la classe O pour outlier. La classe M est la plus commune et elle représente 90% de tous les cas de VIH/SIDA. Au sein de la classe M, il existe plusieurs sous-types qui peuvent influencer sur le déclenchement et l'évolution de la maladie. Par exemple, le sous-type C est trouvé en Afrique du Sud, en Inde et en Chine et il est responsable de plus de 50% des infections par le VIH-1. En Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest, le sous-type prédominant est le sous-type B.

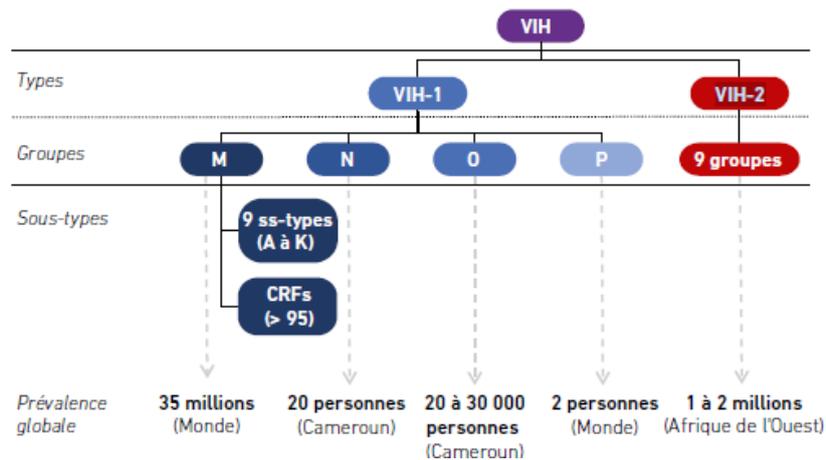


Figure 3 : classification des virus et prévalences respectives (7)

Le tropisme viral dans l'infection du VIH est une notion importante et fait référence aux co récepteurs présents sur les cellules CD4 et utilisés par le VIH pour pénétrer dans la cellule hôte. Il existe 3 types de tropismes différents. D'abord les virus lymphocytes T tropiques ou X4 : ces virus utilisent le corécepteur retrouvé sur les cellules T nommé CXCR4. Ces souches T tropiques infectent préférentiellement les cellules T. Ensuite il y a les virus M-tropiques ou R5 : ces virus se fixent de manière préférentielle au corécepteur CCR5. Ce virus n'infecte pas uniquement les lymphocytes T mais aussi les macrophages. Il est présent au début de l'infection et est plus facilement transmis de personnes à personnes. Enfin il y a les virus double tropique ou R5X4 : ils peuvent infecter les deux types de cellule. Lorsque les deux souches virales différentes coexistent chez un même patient on dit que ses échantillons plasmatiques sont à tropisme mixte. Il est difficilement possible de distinguer les prélèvements à tropisme mixte des prélèvements à tropisme double. On désigne ces échantillons comme double/mixte.

Les virus peuvent causer des maladies légères comme le rhume mais aussi des maladies plus graves comme le VIH. Dans le monde entier, les infections virales comme la grippe, les hépatites ou encore le VIH sont responsables de morbidité et mortalité importantes.

3. L'infection par le virus
- a. Les modes de transmission

Les modes de transmission virale sont diverses :

- Voie aérienne : virus de la grippe et rhinovirus
- Voie orale/fécale : hépatite A, rotavirus
- Via les insectes : virus de la fièvre jaune, dengue
- Contacts sexuels : VIH, HTLV (Human-T-Lymphotropic Virus)
- Produits sanguins contaminés : VIH, VHB, VHC
- Contacts directs : virus d'Espsein-Barr

Le VIH est un exemple de virus qui se trouve dans certains fluides corporels, y compris le sang, le sperme, les sécrétions des organes génitaux et lait maternel. La transmission se produit lorsque ces liquides contenant le VIH pénètrent dans la circulation sanguine d'une personne infectée.

Les modes de transmission du VIH les plus courants sont : (9)

- Rappports sexuels vaginaux ou anaux non protégés avec une personne infectée par le VIH. Les surfaces muqueuses du vagin, du pénis, du col de l'utérus et de l'anus sont couvertes de cellules qui sont particulièrement réceptives au virus VIH.
- Partager des aiguilles ou des seringues avec une personne infectée par le VIH.

Il est également possible pour une mère de transmettre le VIH à son enfant pendant l'accouchement ou par le sein lors de l'allaitement. Grâce aux traitements actuels, la transmission mère-enfant, connue sous le nom de transmission verticale, est devenue moins courante.

b. L'infection par le virus au niveau cellulaire

Les virus peuvent avoir des effets différents sur les cellules hôtes qu'ils infectent :

- **Infection dite abortive** : la cellule reste en vie mais le virus est éliminé.
- **Infection persistante** : la cellule reste en vie, le virus se réplique à l'intérieur de la cellule et peut être transmis.
- **Infection lytique** : la cellule est détruite et libère les particules virales.
- **Infection latente** : le virus est présent dans la cellule mais l'infection est invisible et peut se réactiver.

L'infection par le VIH est une infection lytique et latente. En effet une fois que le VIH s'est répliqué, la cellule hôte meurt par mort cellulaire dû au bourgeonnement du virus à partir des cellules CD4. La réplication du virus altère beaucoup de fonctions cellulaires comme la synthèse des protéines ou la structure de la membrane.

Il y a trois étapes nécessaires à l'infection du VIH :

- La reconnaissance de la cellule hôte par le virus puis la pénétration du virus dans la cellule hôte.
- Ensuite le virus se réplique et synthétise des protéines.
- Enfin il y a l'assemblage des virions puis la libération du VIH. (9)

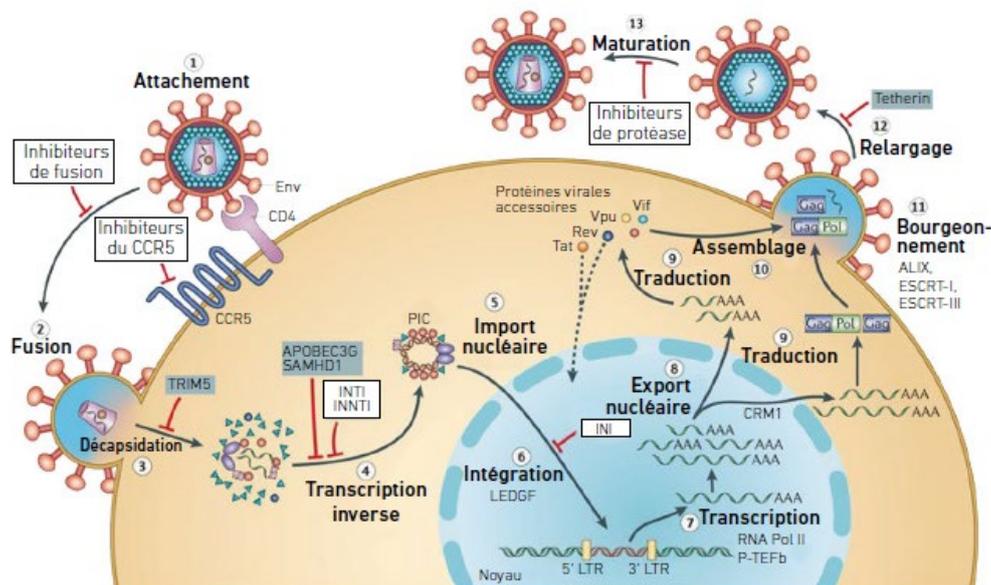


Figure 4 : Cycle de réplication du VIH (7)

La première étape est la reconnaissance de la cellule hôte afin de pénétrer à l'intérieur de celle-ci. Pour se faire, la protéine virale gp120 de l'enveloppe du virus se lie au récepteur CD4 de la cellule hôte. Cette étape permet au VIH de s'attacher à la surface cellulaire des lymphocytes T.

Cette liaison entre le VIH et la cellule hôte se stabilise et cela permet à la protéine virale gp41 de se lier à son tour à la surface cellulaire. Cette protéine gp41 permet la fusion entre la membrane du virus et celle du lymphocyte. Le VIH peut ensuite pénétrer dans le cytoplasme de la cellule hôte.

Une fois le VIH à l'intérieur du lymphocyte, il va se répliquer et synthétiser des protéines. Lorsque le VIH est à l'intérieur de la cellule hôte, l'enveloppe externe de la capsid est détruite, c'est ce que l'on appelle le « dérobage ». Cette étape libère l'ARN contenu dans la capsid et l'ARN se retrouve alors dans le cytoplasme de la cellule hôte. Pour se répliquer, le VIH utilise 3 enzymes essentielles : la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase.

Dans le cytoplasme, la transcriptase inverse va d'abord fabriquer une copie d'ADN à partir de l'ARN viral. L'ARN viral est digéré par la transcriptase inverse. Enfin, l'enzyme fabrique un deuxième brin d'ADN appelé ADNc pour ADN complémentaire. L'ADN à deux brins a donc été nouvellement formé à partir de l'ARN viral. Cet ADN synthétisé est appelé ADN proviral.

Pour faciliter l'intégration de cet ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte, des morceaux supplémentaires d'ADN viral s'ajoutent à chaque extrémité de l'ADN proviral. Cette transcription inverse est spécifique aux rétrovirus.

A l'inverse de l'ADN polymérase, la transcriptase inverse n'a pas de mécanisme de relecture et ne peut donc pas corriger ses erreurs de réplication. Environ une erreur est faite par génome par cycle de réplication. Ces erreurs de transcriptions non corrigées entraînent des mutations et la formation de variants viraux qui peuvent avoir un impact sur la maladie. Ces erreurs peuvent altérer le nouveau virus dans certains cas et entraîner sa destruction. Mais ces erreurs peuvent également conférer un avantage compétitif au VIH comme par exemple une pharmacorésistance et le virus devient alors résistant aux traitements antirétroviraux.

La transcriptase inverse est beaucoup étudiée car elle va être la cible de nombreux traitements appelés les inhibiteurs de la transcriptase inverse. Nous verrons plus tard qu'ils seront de deux types : compétitifs ou non compétitifs.

L'intégrase a pour rôle d'incorporer l'ADN viral qui vient d'être formé dans l'ADN de la cellule hôte en deux étapes. D'abord, elle clive 2 paires de bases à chaque extrémité de l'ADN pro viral. Ensuite, l'intégrase forme un complexe de pré-intégration ou CPI en restant liée à l'extrémité 3' clivée de l'ADN viral. Ce CPI est créé dans le cytoplasme et est ensuite transporté à travers la membrane nucléaire afin que l'ADN viral soit intégré dans l'ADN de la cellule hôte.

Une fois le VIH intégré, il possède une capacité à être dormant ou latent au sein de la cellule hôte. Cela lui permet d'échapper à la détection par le système immunitaire. On distingue le virus circulant du virus intégré.

Le VIH persiste sous forme de provirus intégrés latents dans les cellules réservoirs, les principales étant les LT CD4+. Cette persistance du virus dans les réservoirs est l'obstacle majeur de l'éradication du VIH avec les stratégies antirétrovirales actuelles car ces cellules qui hébergent le virus ont des demi-vies très longues, une prolifération homéostatique et des phénomènes d'amplification clonale. (7) (10)

L'intégrase est également la cible de plusieurs thérapeutiques que l'on verra par la suite. Ce sont les inhibiteurs de l'intégrase qui vont bloquer les 2 étapes du mécanisme d'action de l'enzyme.

Le pro virus intégré est ensuite transcrit en ARN viral qui sera épissé pour pouvoir être transporté dans le cytoplasme. (5) L'épissage s'agit d'une forme d'édition où certains fragments de l'ARN seront gardés et d'autres éliminés.

La troisième et dernière étape de la réplication du VIH est l'assemblage des virions (les nouveaux virus) et la libération du VIH. La protéase joue un rôle essentiel dans cette étape. Après l'intégration, trois polyprotéines du VIH sont synthétisées par la cellule hôte : gag, gag-pol et env. Le rôle de la protéase est de cliver les poly protéines gag et gag-pol à neuf sites de clivage pour créer les composants protéiques matures d'un virion du VIH, la forme infectieuse d'un virus à l'extérieur de la cellule hôte. Les composants protéiques créés par la protéase forment les protéines transcriptase inverse, intégrase et protéase.

La protéase peut être comparée à une paire de ciseaux moléculaire. Sans protéase efficace du VIH, les virions du VIH sont non infectieux, la protéase est donc essentielle pour la maturation du virion. En effet, les protéines nouvellement formées sont incorporées dans de nouveaux virus puis sont assemblées avec l'ARN, bourgeonne à partir de la cellule hôte pour former les nouveaux virions.

Certains traitements vont cibler la protéase, ce sont les inhibiteurs de protéase. Ils empêchent le clivage des poly protéines et donc entraînent le bourgeonnement de particules virales non infectieuses.

Lors de la réplication du VIH, des mutations peuvent apparaître. En génétique, une mutation est une modification brusque de la structure de l'ADN, du nombre de gènes ou de chromosomes d'un organisme vivant. Les mutations peuvent survenir de manière spontanée ou provoquées par divers agents. Les mutations peuvent avoir des conséquences. Les virus qui vont développer des mutations dans les gènes de la transcriptase inverse, de l'intégrase ou de la protéase, vont développer une perte de sensibilité partielle ou totale aux traitements antirétroviraux. C'est ce qu'on appelle les résistances.

Au contraire, certaines mutations peuvent présenter un bénéfice dans l'évolution de la maladie. Des scientifiques ont mis en évidence des mutations qui sont capable de baisser la capacité de réplication du virus. C'est ce qu'on appelle Fitness. Un Fitness diminué est une charge virale détectable et une réponse immunitaire satisfaisante. (11)

M184V est un exemple de mutation. Le M est l'acide aminé original (méthionine) et le V est le nouvel acide aminé (valine). 184 est la position du codon qui a subi la mutation. Cette mutation se traduit par l'insertion de la valine dans la protéine virale à la place de la méthionine. Cette mutation entraîne une résistance à certaines molécules qui sont inhibiteurs de la transcriptase inverse comme la lamivudine et l'emtricitabine.

Le VIH se distingue par sa diversité génétique principalement induite par la transcriptase inverse.

Une autre spécificité du VIH est sa latence comme expliqué précédemment. Lorsque le VIH infecte un individu, il se réplique dans les cellules CD4 activées et habituellement les tue rapidement. Certaines cellules activées contractent l'infection quand elles retournent à l'état de repos pour devenir des lymphocytes T mémoire. Lorsque cela arrive, le VIH est intégré dans l'ADN de l'hôte mais il n'exprime aucun de ses gènes. Chez les personnes infectées par le VIH, environ un lymphocyte T au repos sur un million est une cellule T mémoire infectée de manière latente. Ces lymphocytes T mémoires persistants composent le réservoir latent du VIH.

Pendant cette latence, l'infection virale persiste sous forme de cellules infectées latentes à longue durée de vie. Ces cellules constituent des réservoirs réfractaires aux antirétroviraux.

Ces réservoirs sont multiples, on retrouve le tube digestif, les ganglions, la rate, le foie, les poumons, et le système nerveux central. En plus de l'efficacité plasmatique des antirétroviraux, il est important que ces derniers aient une bonne diffusion dans ces réservoirs pour maintenir une charge virale indétectable.

### c. En clinique

L'infection par le VIH et l'évolution de l'infection sans antirétroviraux se déroule en 3 étapes chez les patients : (9)

- Etape aigue qui peut durer plusieurs jours à plusieurs mois
- Période d'infection asymptomatique qui dure plusieurs années
- Enfin le stade SIDA avec effondrement immunitaire, développement d'infections opportunistes et évolution vers le décès

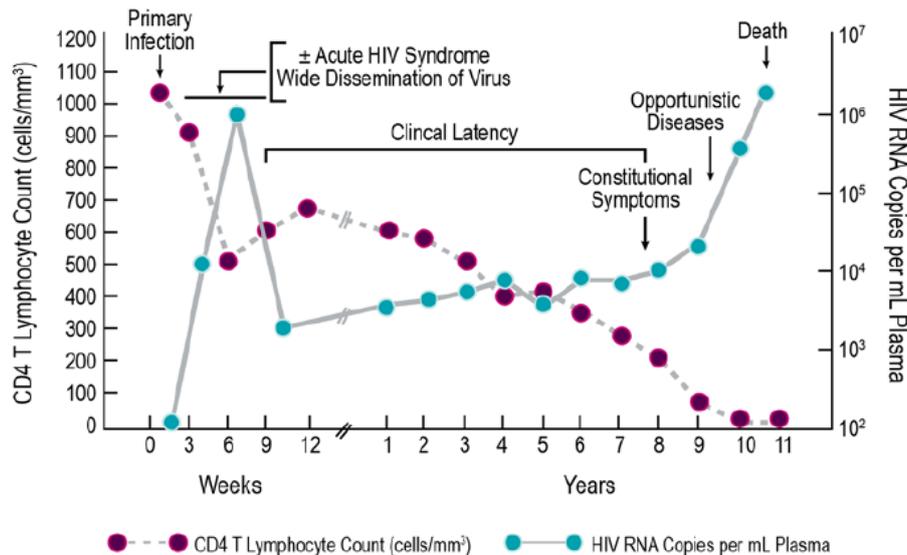


Figure 5 : Evolution de la charge virale (quantité de virus dans le sang) et du taux de CD4 sans traitement : (12)

L'infection aigue ou primaire, se manifeste par des concentrations élevées du virus dans le plasma car le virus se réplique très activement et par la chute des lymphocytes T CD4+. Ensuite, la réponse immunitaire anti-VIH du patient se développe, le corps commence à produire des anticorps dirigés contre le virus et la charge virale diminue rapidement. Il faut environ 30 jours pour que les premières réponses immunitaires spécifiques au virus puissent être détectées. (13)

Ensuite le patient entre dans une période de la maladie asymptomatique de plusieurs années pendant laquelle la maladie progresse. Son système immunitaire et le virus sont en conflits pour trouver un nouvel état d'équilibre de la virémie, appelé point d'équilibre virologique. A l'issue de cette période, il y a une perte du contrôle immunitaire et le développement du SIDA.

Dans le cadre d'une exposition sexuelle, le virus pénètre dans le corps par les surfaces muqueuses exposées. En dessous de ces surfaces il y a les cellules dendritiques (CD) qui sont également connues sous le nom de « cellules présentatrices d'antigène ». Ces cellules capturent les virions du VIH et les conduisent jusqu'aux ganglions lymphatiques régionaux rapidement, où ils sont présentés aux CD4+ au repos. Cette interaction initie l'activation des CD4+ et des CD8+ par la même occasion.

Les CD4+ activés sont la cible préférentielle du VIH qui va se répliquer activement dans ces cellules et les détruire. Dans de rare cas, les CD4+ sont tellement bas que des infections opportunistes se développent lors de l'infection aigue. Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ infectés ainsi que les virions du VIH quittent les ganglions lymphatiques et migrent par la circulation sanguine. Avec ce processus, l'infection s'intensifie et se propage au niveau des cellules sensibles du tube digestif, de la rate, des voies génito-urinaires, du cerveau et de la moelle osseuse. Les charges virales sont alors très élevées dans le sang, dans les sécrétions génitales et dans de multiples compartiments tissulaires. C'est à ce moment-là que l'on observe les premiers signes d'une réponse immunitaire de l'hôte.

La période d'incubation de quelques jours à quelques semaines après l'exposition au virus est suivie d'un syndrome « pseudo-grippal » transitoire chez 40 à 90% des personnes infectées. C'est une phase symptomatique qui est associée aux pics de concentration du virus dans le sang et dure entre 7 et 10 jours. Ces symptômes sont non spécifiques, le plus fréquent est la fièvre qui s'accompagne d'autres symptômes divers comme des éruptions cutanées, des ganglions lymphatiques enflés, une pharyngite, des douleurs musculaire et articulaires et plus ou moins des signes digestifs et des ulcères buccaux.

Mais avec l'absence de symptômes spécifiques il est difficile de poser le diagnostic et se pose le problème d'un diagnostic précoce. Ce problème explique que peu de cas sont diagnostiqués pendant le premier mois de l'infection.

Lorsque l'on parle de primo-infection par le VIH il s'agit des 12 premières semaines suivant la contamination. Le diagnostic d'infection par le VIH doit être évoqué après toute situation à risque de transmission virale :

- Devant des signes cliniques d'un syndrome pseudo-grippal
- Ou en l'absence de symptômes.

C'est pendant la phase d'infection aigue que le risque de transmission du VIH est maximal puisque la charge virale (CV) est à son maximum puis il augmente également avec le développement du SIDA. Aujourd'hui nous savons que le risque de transmission dépend de la quantité de virus, ce qui n'est pas le cas pour les autres maladies infectieuses.

Les traitements antirétroviraux permettent la diminution du taux d'ARN du VIH à un niveau indétectable mais le VIH continue de se répliquer à un faible degré. Ces éléments suggèrent qu'il existe des réservoirs dans lequel le virus se cache. Ces réservoirs sont des cellules CD4 quiescentes du tissu lymphoïde, du liquide céphalo rachidien et des compartiments génitaux.

Les réservoirs des tissus lymphoïdes majeurs pourraient résider sur les surfaces muqueuses et surtout dans le tissu associé au tube digestif appelé GALT (gut-associated lymphoid tissue). Le GALT est le plus grand organe immunitaire de l'organisme et il contient des lymphocytes CD4+ mémoires activés. (14)

## 4. Dépistage

Le dépistage du VIH est primordial et permet de savoir si la personne est infectée par le virus. Il repose sur la recherche des anticorps anti VIH-1 et VIH-2 ainsi que de l'antigène p24 du virus.

Un dépistage précoce par rapport à la contamination est très important pour les patients puisque plus le traitement est débuté tôt, plus il sera efficace. L'espérance de vie des patients qui débute leur traitement très tôt se rapproche de celle de la population générale. De plus, le risque de transmettre le virus diminue. (15)

Il existe plusieurs méthodes de dépistage du VIH. (15)

### a. Les méthodes

#### **Le test sanguin en laboratoire**

Il s'agit de la sérologie du VIH, qui est réalisée en laboratoire grâce au test Elisa de 4<sup>ème</sup> génération qui permet de détecter les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 ainsi que l'antigène du virus p24.

Le test Elisa est la reconnaissance d'un antigène étudié par un anticorps spécifique (ou inversement d'un anticorps étudié par un antigène) qui est suivie grâce à une réaction catalysée par une enzyme qui libère un composant coloré dont la quantité est dosée par spectroscopie. Pour ce faire, l'antigène est reconnu par un anticorps couplé de manière covalente à une enzyme (ou inversement l'anticorps est reconnu par un antigène marqué). La fixation de la molécule marquée entraînera après utilisation d'un substrat chromogène ou fluorogène de l'enzyme liée à l'anticorps l'émission d'un signal coloré ou fluorescent.

Résultats :

- Si le test est négatif : il n'y a pas de risque si la dernière exposition risquée date de 6 semaines ou plus.
- Si le test est positif : un autre test appelé Western-Blot qui recherche plusieurs anticorps doit être réalisé pour confirmer le diagnostic. Si ce test est négatif, il doit être renouveler un peu plus tard.

Ce test est entièrement pris en charge par l'Assurance Maladie sur prescription médicale en laboratoire. Ce test est gratuit dans les Centres Gratuits d'Information, de Dépistage et de Diagnostique (CeGIDD).

## **LE TROD VIH**

Il s'agit du Test Rapide d'Orientation Diagnostique du VIH. Il permet d'avoir les résultats en 30 minutes maximum en détectant les anticorps du virus à partir d'une goutte de sang prélevé au bout du doigt le plus souvent ou à partir de fluide présent sur les gencives.

Résultats :

- Si le test est négatif : il n'y a pas de risque si la dernière exposition risquée date de 3 mois ou plus.
- Si le test est positif : un test sanguin Elisa de 4<sup>ème</sup> génération doit être réalisé pour confirmer les résultats.

Ce test est proposé dans certaines associations de lutte contre le VIH habilitées par les ARS et dans les CeGIDD pour les personnes éloignées du système de santé. Il est pris en charge par l'Assurance Maladie.

## **Les autotests de dépistage du VIH (ADVIH)**

Ce sont des TROD utilisés par les personnes qui souhaitent se dépister seules à domicile. Le prélèvement et la lecture des résultats sont fait par la personne qui réalise son test. Ils ont la même technique que les TROD et les anticorps sont détectés en 30min.

Résultats :

- Si le test est négatif : il n'y a pas de risque si la dernière exposition risquée date de 3 mois ou plus.
- Si le test est positif : un test sanguin Elisa de 4<sup>ème</sup> génération doit être réalisé pour confirmer les résultats.

Ces tests ne sont pas fiables à 100% car il existe des faux positifs (absence de contamination et test positif) et des faux négatifs (contamination réelle et test négatif).

Ces autotests sont disponibles en pharmacie mais ne sont pas remboursés. Certaines associations peuvent remettre gratuitement des autotests aux personnes éloignées du système de santé et ces tests sont pris en charge par l'assurance maladie.

b. A quelle fréquence et pour qui ?

Le dépistage est obligatoire lorsque les personnes réalisent des dons du sang, d'organe, de sperme et de lait. (15)

Le dépistage régulier est recommandé pour les personnes suivantes :

- Les hommes ayant des relations avec les hommes (dépistage tous les 3 mois)
- Les utilisateurs de drogues injectables (1 fois par an)
- Les personnes originaires de zones où l'infection est fréquente comme les Caraïbes ou l'Afrique subsaharienne (1 fois par an)

Le dépistage ponctuel est recommandé par exemple pour les personnes souhaitant avoir un enfant, en cas de viol, après une exposition à risque.

Tout le monde peut se faire dépister quand il le souhaite et il est recommandé d'effectuer un test de dépistage au moins une fois dans sa vie entre 15 et 70 ans.

c. Où se fait le dépistage

Le dépistage des IST et du VIH peut se faire dans plusieurs lieux : (15)

- Les laboratoires publics ou privés
- Les CeGIDD
- Les Centres de Planification et d'Education Familiale (CPEF)
- Les centres de Protection Maternelle et Infantile (PMI)
- Les associations de lutte contre le sida
- Les Permanences d'Accès aux Soins de Santé (PASS)

## 5. Epidémiologie

### a. Dans le monde

L'infection par le VIH a engendré une pandémie qui est toujours actuelle. Le nombre de personnes nouvellement diagnostiquées baisse dans de nombreux pays, cependant le nombre de personnes vivant avec le VIH augmente dû à l'augmentation des personnes sous anti rétroviraux.

Le contrôle de l'épidémie du SIDA passe par l'objectif des 90-90-90 selon l'ONUSIDA à atteindre d'ici 2030 : 90% des personnes infectées qui connaissent leur statut, 90% des personnes diagnostiquées sous traitement et 90% des patients infectés virologiquement supprimés. (16)

En 2020, 37,6 millions de personnes en moyenne vivaient avec le VIH (35,9 millions d'adultes et 1,7 million d'enfants). En moyenne, 1,5 million de personnes ont été infectées par le VIH en 2020 et en moyenne, 690 millions de personnes sont décédées du VIH depuis le début de l'épidémie.(16)

Environ 84% des personnes infectées par le VIH avaient connaissance de leur maladie en 2020 et environ 6 millions de personnes infectées par le VIH n'avaient pas connaissance de leur maladie. En 2020, environ 73% des personnes infectées par le VIH a eu accès au traitement et parmi les patients qui ont connaissance de leur maladie, environ 87% ont eu accès à un traitement.

Parmi toutes les personnes infectées par le VIH, environ 66% étaient virologiquement supprimés en 2020.

L'Afrique Sub Saharienne est la région la plus touchée dans le monde avec 20,6 millions de personnes infectées.

Parmi les populations clés touchées par le VIH, on retrouve les femmes : chaque semaine, 5000 femmes âgées de 15 à 24 ans sont infectées par le VIH. En Afrique subsaharienne, les femmes et les filles représentaient 63 % de toutes les nouvelles infections à VIH en 2020.

Les autres populations clés et à risques sont les suivantes :

- Les hommes ayant des relations avec des hommes (HSH)
- Les personnes qui consomment des drogues injectables
- Les travailleurs du sexe
- Les femmes transgenres

En 2018, environ 82% des infections chez les adultes et adolescents males sont survenu chez des hommes ayant des relations avec des hommes.

Les tendances des nouvelles infections VIH sont prometteuses dans certaines régions (baisse de 24% en Afrique Centrale et Ouest en 2017) mais pas dans certaines (augmentation de 15% en Europe de l'Est et Asie en 2016).

#### b. En France

Concernant la France, l'enquête ANRS-Vespa 2 a été réalisée et fourni des données indispensables pour comprendre les conditions de vie des patients français infectés par le VIH. Cette étude comporte les données épidémiologiques issues des bases hospitalières et des cohortes. C'est une enquête nationale représentatives auprès des personnes suivies à l'hôpital et vivant avec le virus en 2011. (17)

En 2011 en France, plus de 93% des personnes infectées prenaient un traitement antirétroviral et 88,5% d'entre eux avaient une quantité de virus indétectable dans le sang. On parle de charge virale indétectable.

Une comparaison a été faite avec une précédente enquête faite en 2003 : on observe une stabilité de l'épidémie chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ainsi qu'une baisse de l'incidence couplée à une forte mortalité parmi les usagers de drogue.

Concernant la prise en charge, les résultats sont améliorés par rapport à ceux de 2003, notamment grâce à l'augmentation de la proportion des personnes traitées. Dans cette enquête, les patients ayant un diagnostic de moins de 6 mois n'ont pas été inclus, les résultats sont donc à pondérer.

Avec l'amélioration des résultats thérapeutiques et l'avancée en âge, le poids des comorbidités sur l'état de santé et les conditions de vie des personnes infectées s'accroît. La moitié des patients ont plus de 50 ans.

En 2018, on a estimé à 6200 le nombre de découverte de séropositivité au VIH en France. C'est une diminution de 7% par rapport à 2017.

En 2016, les hétérosexuels nés en France et les usagers de drogue représentent respectivement 15% et 1% des nouvelles contaminations. Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes représentent 44% des nouvelles découvertes soit 2600 nouveaux cas en 2016. C'est le seul groupe dont l'incidence augmente. Durant les dix dernières années on observe une augmentation extrêmement forte du nombre de contamination parmi les HSH les plus jeunes.

Enfin, les diagnostics tardifs au stade SIDA continue de diminuer (moins de 1100 cas) mais les experts constatent également une stagnation des découvertes du VIH à un stade précoce à moins de 40%. La stratégie globale de dépistage doit être réévaluée dans les années à venir selon l'InVS. (17)

### III. Les traitements actuels

#### 1. Objectif des traitements

Il existe 2 objectifs principaux des traitements anti rétroviraux :

- Rendre la charge virale plasmatique indétectable, c'est-à-dire inférieure à 50 copies/ml.
- Restaurer ou maintenir le nombre de CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup> pour empêcher la progression de la maladie vers le stade SIDA voire le décès.

Il y a également d'autres objectifs importants qui doivent être pris en compte :

- Diminuer le risque de transmission du VIH.
- Apporter la meilleure tolérance clinique et biologique à court, moyen et long terme.
- Améliorer et préserver la qualité de vie des patients. (18) (19)

L'objectif de l'instauration d'un premier traitement antirétroviral est donc de rendre la charge virale plasmatique indétectable en 6 mois. L'objectif à 1 mois est une diminution de la charge virale d'au moins 2 Log d'ARN/ml et l'objectif à 3 mois est d'obtenir une charge virale inférieure à 400 copies/ml.

Si les objectifs intermédiaires ne sont pas atteints à 1 mois et à 3 mois post initiation du traitement, il est important et nécessaire de rechercher systématiquement la raison. Ces raisons peuvent par exemple être une mauvaise observance du traitement, des interactions médicamenteuses ou encore un sous dosage des antirétroviraux.

#### 2. Les différentes classes

Il y a plusieurs classes d'antirétroviraux qui bloquent chacune une étape du cycle de réplication du VIH.

Les **inhibiteurs d'entrée** et parmi eux 3 sous-classes : les inhibiteurs de l'interaction gp120 et CD4 par fixation aux CD4.

Les antagonistes du récepteur CCR5 qui se lient sélectivement au récepteur à chimiokine CCR5 et empêche les VIH à tropisme CCR5 d'entrer dans les cellules.

Et les inhibiteurs de fusion : ils se lient à la glycoprotéine gp41 et bloquent la fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule hôte.

Les **inhibiteurs de la transcriptase inverse** qui vont avoir comme mécanisme d'action d'empêcher la transformation de l'ARN viral en ADN viral. Il existe deux types d'inhibiteurs de la transcriptase inverse : les inhibiteurs nucléosidiques appelés INTI et les inhibiteurs non nucléosidique de la transcriptase inverse, appelés INNTI.

Les **inhibiteurs de l'intégrase** : ils empêchent l'intégration de l'ADN du VIH dans l'ADN des lymphocytes CD4.

Enfin, les **inhibiteurs de la protéase** : ils empêchent la fabrication des nouveaux virus.

Il y a également les **booster**, utilisés pour booster donc augmenter les concentrations plasmatiques de certains antirétroviraux. Cela permet par exemple de simplifier une prise en charge avec 1 prise par jour au lieu de 2.

#### a. Inhibiteurs d'entrée

Les inhibiteurs de l'entrée du virus dans les cellules cibles humaines sont réparti dans 3 classes de molécules. Chaque classe a un mécanisme de blocage spécifique d'une étape d'entrée du VIH.

Pour rappel le processus d'entrée est complexe et peut se diviser en trois étapes : d'abord la protéine de l'enveloppe du VIH la gp120 s'attache au récepteur CD4 de la cellule cible. Ensuite, la gp120 se lie à un corécepteur CCR5 ou CXCR4 et enfin la protéine gp41 de l'enveloppe du VIH s'ancre à la membrane cellulaire par peptide de fusion puis se replie pour qu'il y ai fusion des membranes.

Quatre molécules sont ou seront disponibles pour les patients en échec thérapeutique.

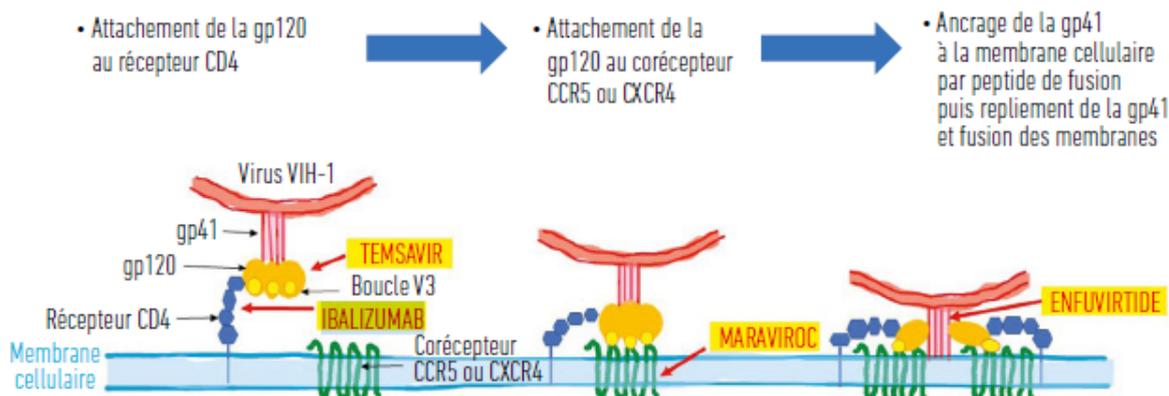


Figure 6 : Les différentes classes des inhibiteurs d'entrée (7)

## b. Inhibiteurs de l'interaction gp120 et CD4

Il y a d'abord le **fostemsavir**, prodrogue, destinée à la voie orale, il est hydrolysé dans l'intestin pour donner la molécule active le temsavir. Il agit en se liant à la protéine gp120 de l'enveloppe du virus et empêche donc la liaison du virus au récepteur CD4. Il est substrat de la P-gp mais n'est ni inducteur ni inhibiteur des principaux cytochromes P450. Il est cependant oxydé par le CYP3A4. De plus il est bien toléré. (20)

Dans cette classe, on retrouve également l'**ibalizumab** qui est un anticorps monoclonal humanisé IgG qui s'utilise par voie injectable en injections toutes les 2 semaines en association avec d'autres traitements ARV. Il se lie au domaine 2 extracellulaire du récepteur CD4 et bloque par encombrement stérique les modifications conformationnelles de la gp120 qui s'attache au domaine 1 du CD4. Les interactions de la gp120 avec les corécepteurs CCR5 et CXCR4 sont donc inhibées, le réarrangement du domaine de la gp41 est inhibé et la fusion avec le CD4 est bloqué. C'est un inhibiteur d'entrée non compétitif post-attachement. Il n'induit pas d'interactions médicamenteuses et est ni inducteur ni inhibiteur des CYP450. Il a une bonne tolérance et l'avenir de cette molécule est envisagée actuellement dans des situations de sauvetage avec des contraintes d'administration et de coût. (7)

## c. Antagonistes du CCR5

Dans cette classe, trois molécules étaient en évaluation clinique mais seul le **maraviroc** a obtenu son AMM uniquement pour les patients à tropisme détecté R5 à partir de 2 ans d'âge et pré traités par des antirétroviraux (ARV). Il se lie de manière réversible au co-récepteur CCR5, ce dernier subit alors un changement conformationnel qui l'empêche d'interagir avec la gp120. La détermination du tropisme du VIH du patient est nécessaire pour l'utilisation du maraviroc. Si le tropisme du VIH est R5 c'est que le virus utilise le co-récepteur CCR5, si le tropisme du virus est X4 c'est que le virus utilise le co-récepteur CXCR4 et s'il utilise les deux, le tropisme est dit dual. Le tropisme peut également être mixte, c'est lorsque dans un échantillon il y a une population de virus de tropisme différents. Il est substrat de la P-gp et du CYP450 mais ni inducteur ni inhibiteur des principaux cytochromes P450. Il est peu utilisé principalement dû à la détermination du tropisme et la fréquence des souches non R5 en situation avancé.

#### d. Inhibiteurs de fusion

L'**enfurvitide** est un inhibiteur de fusion, c'est un peptide synthétique de 36 acides aminés. Il mime par sa séquence, un segment de la région HR2 de la gp41. Il se fixe à la région HR1 de la gp41, ce qui bloque le changement de conformation de la gp41 et ainsi la fusion. L'enfurvitide est administré par injection sous-cutanées 2 fois par jour. Il est peu utilisé et est indiqué chez les patients en échec à un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes anti rétrovirales suivantes : inhibiteurs de protéase, INNTI, INTI ou présentant une intolérance aux traitements cités.

#### e. Inhibiteurs de la transcriptase inverse (ITI)

##### i. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Les INTI bloquent la transcriptase inverse et donc la synthèse de l'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral.

Ces antirétroviraux sont également appelés les analogues nucléosidiques car ils prennent la place d'un nucléotide au cours de la transcription inverse de l'ARN du virus (illustré en bleu sur la figure ci-dessous) en ADN pro viral (illustré en vert sur la figure ci-dessous). Ainsi, il y a un arrêt prématuré de la formation du brin d'ADN proviral et la réplication virale est stoppée.

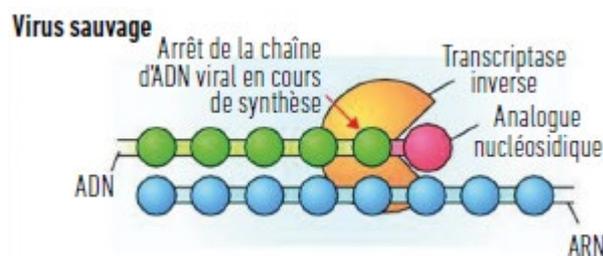


Figure 7 : Mécanisme d'action des INTI (7)

Ce sont des prodrogues car ils ont une phosphorylation intracellulaire qui produit un dérivé actif sur la transcriptase inverse. Ils sont dits « terminateurs de chaîne » dû à l'absence de radical 3'OH qui rend impossible la fixation de nouveaux nucléotides.

Ce sont les premiers traitements anti rétroviraux actifs développés. Le Rétrovir®, zidovudine ou encore appelé AZT est le premier mis sur le marché en 1987.

Si les INTI sont encore beaucoup utilisés aujourd'hui c'est principalement grâce à leurs propriétés physico chimiques qui sont favorables à la fabrication de co-formulations galéniques. Les comprimés formulés peuvent réunir trois principes actifs antirétroviraux différents, ils ont une taille relative de petite taille, sont destinés à la voie orale en une prise quotidienne et permettent ainsi d'éviter les conséquences néfastes d'une mauvaise observance thérapeutique.

Leurs propriétés pharmacocinétiques sont intéressantes et complémentaires à celles des autres classes thérapeutiques. Ces molécules ont une bonne biodisponibilité, une faible fixation aux protéines plasmatiques ainsi qu'une bonne diffusion dans les compartiments profonds de l'organisme qui sont les potentiels réservoirs. Ce sont des prodrogues, seuls leurs dérivés tri-phosphorylés sont actifs et leur métabolisme évite les cytochromes P450, ce qui limite la survenue d'interactions médicamenteuses. Enfin, elles sont éliminées dans les urines. Ceci induit le fait qu'il peut y avoir des ajustements de doses chez les patients présentant une insuffisance rénale pour éviter toute accumulation. Un espacement des doses est également possible (2, 3 ou 7 jours).

Voici ci-dessous les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse encore utilisés :

- FTC : Emtricitabine
- ABC : Abacavir
- 3TC : Lamivudine
- AZT : Zidovudine
- TDF : Ténofovir Disoproxyl Fumarate
- TAF : Ténofovir Alafenamide

Les anciens INTI (ddI, d4T et ddC) ont été retirés du marché pour leur forte toxicité mitochondriale induisant des neuropathies périphériques, des pancréatites aiguës, des hépatites, des myopathies ou encore des lipodystrophies.

Les INTI sont le pilier de la majorité des stratégies anti rétrovirales utilisées de nos jours. Ils sont le plus souvent utilisés par deux en combinaison fixes et associés avec un 3<sup>ème</sup> principe actif d'une autre classe (INNTI, IP ou INI). Les INTI (3TC/FTC surtout) gardent une place importante dans les stratégies d'allègement thérapeutique.

La **zidovudine** présente une toxicité mitochondriale mais sa principale toxicité est hématologique (anémie, neutropénie) et dose-dépendante.

La **lamivudine** et l'**emtricitabine** sont deux INTI avec un excellent profil de tolérance. Ce profil leur permet d'être des partenaires de choix pour les associations, souvent avec un autre INTI pour former des tri thérapies ou avec une molécule d'une autre classe pour former une bithérapie.

L'**abacavir** présente une bonne tolérance comparativement aux anciens INTI mais un risque d'hypersensibilité grave est présent chez 3-5% des patients. Cette hypersensibilité est liée à la présence du marqueur HLA B57-01. La recherche de ce marqueur avant l'initiation du traitement, permet d'éviter cette hypersensibilité puisque cette susceptibilité génétique contre indique la prescription d'abacavir chez les patients positifs. (21) Plusieurs méta analyses associent l'exposition à abacavir et le sur risques d'évènements cardiovasculaires. (22)

Les études évaluant la combinaison TDF/FTC en trithérapies, on permit de montrer une bonne tolérance clinique du **ténofovir disoproxil fumarate (TDF)**. Cependant cette molécule présente une toxicité rénale et osseuse. (23) Le **ténofovir alafénalide (TAF)** a été développé pour remplacer le TDF et limiter ses toxicités. C'est une prodrogue du ténofovir qui se concentre dans les cellules et circule moins dans le plasma sanguin que le TDF. En effet il baisse de 90% les concentrations plasmatiques de fumarate de ténofovir disoproxil. Sa tolérance semble excellente et sur le plan rénal la toxicité était nettement moindre qu'avec le TDF. (24)

#### Exemple d'associations d'INTI :

Truvada® : tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine, développé par Gilead. Indiqué en association chez des adultes infectés par le VIH-1 et en Prep chez les adultes à haut risque de contamination.

La PrEP (Pre Exposure Prophylaxie) est un traitement antirétroviral utilisé en prévention du VIH chez des personnes non infectées.

La posologie est un comprimé/jour en mangeant. Il n'est pas recommandé pour les patients en insuffisance rénale modérée et sévère. Les interactions médicamenteuses sont faibles mais il ne doit pas être administré avec d'autres médicaments qui contiennent les mêmes molécules que le Truvada®. Il ne doit pas être administré avec des médicaments qui diminuent la fonction rénale ou qui entrent en compétition pour la sécrétion tubulaire car l'emtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par les reins et leurs concentrations sériques pourraient augmentées ou celle des médicaments coadministrés.

#### *ii. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)*

Les INNTI sont de petites molécules liposolubles qui agissent comme des inhibiteurs allostériques de la transcriptase inverse. Ils vont comme les INTI bloquer la transcriptase inverse mais de manière non compétitive. (7)

La transcriptase inverse est formée de 2 sous-unités : p66 et p51. p51 joue un rôle plutôt structural alors que la sous unité p66 contient les domaines polymérase, RNase H et les sites actifs des liaisons des INTI et INNTI. Les INNTI se lient à une poche d'un sous domaine de p66, à distance du site actif de la transcriptase inverse. Cette liaison engendre des changements conformationnels de la transcriptase inverse qui réduisent son activité.

La conformation des INNTI joue un rôle important puisqu'elle détermine le site de liaison à la poche dans la sous unité p66. Les INNTI de première génération ont une conformation différente des INNTI de seconde génération.

Les INNTI n'ont pas besoin de phosphorylation pour être activés et ont des demi-vies longues mais ils sont cependant substrat du cytochrome et il y a donc un potentiel d'interactions médicamenteuses plus élevé.

Voici ci-dessous les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :

- NVP : Névirapine
- EVR : Etravirine
- EFV : Efavirenz
- TPV : Rilpivirine
- DOR : Doravirine

La **névirapine** est moins utilisée que les autres molécules de sa classe du a son efficacité inférieure et les toxicités induites (rash, syndrome de Stevens-Johnson et nécrose hépatique).

L'**étravirine** présente des toxicités comme des rashes, des nausées mais il conserve une certaine activité en présence de certaines mutations de sa classe.

L'**éfavirenz** permet une suppression virologique durable en association. Par exemple il existe en coformulation avec l'emtricitabine et le ténofovir nommé Atripla®. Ses toxicités sont ciblées sur le système nerveux central.

La **rilpivirine** existe également en coformulation avec l'emtricitabine et le ténofovir nommée Complera®. Les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées avec l'éfavirenz, les IPP, les inhibiteurs de protéase, la rifampicine et les antifongiques azolés. Chez les patients avec une charge virale supérieure à 100000 copies/ml, son efficacité peut être réduite. Parmi les toxicités on retrouve la dépression, des maux de têtes, insomnies et rashes.

La **doravirine** est un nouvel INNTI. Sa particularité est qu'elle présente une efficacité antivirale in vitro sur les mutations les plus communes aux INNT grâce à sa conformation différente des autres molécules de sa classe. Son profil pharmacocinétique sans interactions pharmacologique en fait un atout pour les stratégies à venir. Elle est commercialisée seule ou en association avec la lamivudine et le TDF sous le nom de Descovigo®. La tolérance est bonne avec un taux d'arrêt dans les études à 2% après 96 semaines de traitement : principalement des céphalées et diarrhées et elle ne modifie pas le profil lipidique.

#### f. Inhibiteurs de transfert de brins de l'intégrase (InSTI)

Les inhibiteurs de l'intégrase du VIH forment une classe majeure dans la prise en charge du VIH. Douze ans après la commercialisation du premier INI, le raltégravir, cette classe est composée de quatre molécules disponibles par voie orale ou parentérale, pour traiter les infections par le VIH-1 ou en prophylaxie pré-exposition. Les INI sont présents dans toutes les recommandations mondiales, de l'initiation aux lignes ultérieures.

L'intégration du virus dans le génome de la cellule se fait en plusieurs étapes : d'abord les extrémités 3' de l'ADN viral double brin se prépare puis le complexe de pré-intégration dans le noyau de la cellule se forme et s'importe et enfin il y a intégration de l'ADN viral dans l'ADN du génome, c'est le transfert de brin. Les INI vont agir sur le transfert de brin : ils se lient à la structure enzyme/ADN viral à l'endroit du site catalytique de l'intégrase. Cela induit la liaison aux cations divalents indispensables à l'activité de l'enzyme et bloque l'intégration du virus dans le génome de la cellule hôte.

Les INI entraînent une baisse rapide de la charge virale plasmatique, les patients sont donc indétectables plus rapidement qu'avec les INNTI ou les IP et cela est très important pour les patients avec une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml et pour réduire les risques de contamination.

Le **raltégravir** (RAL) et l'**elvitégravir** (EVG) sont des INI de première génération efficaces chez les patients multi traités et naïfs. Ils ont une faible barrière génétique à la résistance. Ils ont des demi-vies courtes et doivent donc être pris en 1 ou 2 prises par jour (RAL) ou associés à un booster pour une prise quotidienne (EVG). Le raltégravir est utilisé pour son excellent profil d'interactions médicamenteuses, une moindre liaison aux protéines plasmatiques et sa bonne tolérance notamment chez les femmes en âge de procréer et lors de la grossesse.

Le **dolutégravir** (DTG) est un INI de seconde génération et est le chef file de cette classe. Il est disponible en comprimé unique ou en bi et trithérapies et se prend en une prise quotidienne. Il a une efficacité chez les patients naïfs et résistants et une barrière de résistance élevée. Il est majoritairement transformé par l'UGT1A1 (85%).

Le **bictégravir** (BIC) est disponible en association à FTC et TAF uniquement sous Biktarvy®. Il peut être utilisé directement après le diagnostic car c'est une molécule robuste et ne nécessitant pas de précautions d'emploi particulières en dehors de la grossesse. Il est métabolisé par CYP3A4 et UGT1A1.

Les effets indésirables qui conduisent à l'arrêt du traitement sont rares dans les essais cliniques : 6% pour EVG et de l'ordre de 2% pour les autres. Le dolutégravir est associé à des troubles de la lignée neuropsychique décrits avec une fréquence de 6%. La prise de poids notable est également un effet indésirable observé lors de la prise d'INI. Cela a été observé dans l'essai DVANCE et l'étude de cohorte nord-américaine NA-ACCORD.

#### g. Inhibiteurs de protéase (IP)

1996 a été marqué par l'arrivée des inhibiteurs de protéases qui sont puissants et actifs sur les virus résistants aux INTI.

Tous les IP qui sont actuellement sur le marché, sont des peptidomimétiques qui se lient compétitivement au site actif de la protéase.

Pour rappel, la protéase virale découpe les polyprotéines Gag et Gag-Pol en protéines de matrice, de capsid, de nucléocapsid et enzymes (transcriptase inverse, intégrase et protéase) pour former des virions matures. En bloquant la protéase, les IP bloquent la phase de maturation tardive du virus. La protéase ne peut plus cliver les précurseurs et les nouveaux virions sont donc immatures et non infectieux.

Ce sont des petites molécules liposolubles avec une biodisponibilité orale modérée qui est améliorée par la prise au cours des repas. Ils ont une forte variabilité pharmacocinétique, sont fortement liés aux protéines plasmatiques, ce qui limite leur diffusion dans les compartiments profonds et sont métabolisés par les CYP450 3A. Leur métabolisation par les cytochromes induit des interactions médicamenteuses mais leur permet surtout d'être administrés avec des boosters comme le ritonavir qui vont bloquer les cytochromes. L'effet inhibiteur du ritonavir peut également servir pour compenser et nuancer les effets d'autres inducteurs enzymatiques utilisés en association avec les IP.

Le **lopinavir** associé au ritonavir est un IP très utilisé et qui a été pendant longtemps le chef file de sa classe car il s'est révélé être plus efficace et mieux toléré que les anciennes molécules de cette classe que ce soit chez les patients naïfs ou en échec. Il est peu coûteux, disponible dans le monde entier et nous avons un long recul sur son utilisation.

L'**atazanavir** peut être utilisé seul ou boosté. Il est métabolisé par le système UGT1A1 et a donc un effet boost sur les inhibiteurs de l'intégrase comme le raltégravir ou le dolutégravir. Il peut entraîner une hyperbilirubinémie qui sont en générales reliées à des concentrations plasmatiques élevées ainsi que des lithiases microcristallines du à la précipitation de l'atazanavir.

Le **darunavir** est le leader de sa classe, il est le plus utilisé grâce à son efficacité et sa haute barrière génétique. Il peut entraîner des rashes cutanés souvent modérés ainsi qu'une augmentation des transaminases avec fibricule pouvant amener à l'interruption du traitement. Les modifications lipidiques sont également fréquentes, comme pour toutes les molécules de cette classe et d'avantage en association avec le ritonavir.

Même si les IP sont moins utilisés en tant que 3<sup>ème</sup> agent au profit des INI, les IP sont des molécules efficaces, robuste virologiquement et présentes une souplesse pharmacologique. En effet, il y a la possibilité d'utiliser des dosages plus faibles et donc d'alléger les thérapies des patients.

## h. Les boosters

Les boosters sont utilisés dans le VIH comme potentialisateurs pharmacocinétiques. Certains antirétroviraux sont métabolisés par les cytochromes et deviennent inactifs après leur métabolisation. Les boosters vont inhiber le métabolisme de ces antirétroviraux induit par les CYP3A et donc augmenter les concentrations plasmatiques de ces molécules.

Parmi les boosters on retrouve le **ritonavir**, un antirétroviral qui est utilisé à faible dose (100 à 200 mg/jour) comme booster associé à chaque inhibiteur de protéase. Il a une action d'inhibiteur puissant enzymatique sur les CYP3A mais il a également une action d'inducteur de certaines enzymes du métabolisme et du transport. Le ritonavir peut activer la glucuronidation et l'oxydation par certains cytochromes ce qui induit la métabolisation de certaines molécules associées avec le ritonavir et donc baisser les concentrations plasmatiques de ces molécules et les rend moins efficace. C'est le cas par exemple de certains contraceptifs.

Le **cobicistat** est un autre booster qui n'est cependant pas un antirétroviral. Il est utilisé en association avec l'atazanavir, l'elvétegravir et le darunavir pour booster ces molécules. Le cobicistat seul n'est pas commercialisé en France, il est uniquement commercialisé en association. Le cobicistat lui n'a pas de rôle d'inducteur enzymatique ou des protéines de transport.

Le dosage des molécules associées doit être surveillé lors du passage du ritonavir au cobicistat et ajusté si besoin.

## 3. Les recommandations actuelles

Les 2 principales recommandations utilisées par les cliniciens en France sont celles rédigées par le groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat ainsi que les recommandations européennes de l'European AIDS Clinical Society ou EACS.

### a. Recommandations du groupe d'expert

Le Conseil National du Sida et des hépatites virales (CNS) et l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS) ont confié au Pr Philippe Morlat la responsabilité d'actualiser les recommandations sur la prise en charge du VIH. (18)

i. Chez les patients naïfs

Le choix du premier traitement pour les patients naïfs doit être effectué par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients vivant avec le VIH. A l'initiation du traitement, il est important que le patient soit informé sur les bénéfices et les inconvénients du traitement, l'éducation thérapeutique ainsi que les recommandations hygiéno-diététiques.

Voici un tableau reprenant le bilan paraclinique à réaliser pour chaque patient avant l'initiation du premier traitement : les phrases surlignées en jaunes correspondent aux mises à jour par rapport à la version précédente du document datant de 2017. (19)

Sérologie VIH : un test ELISA de 4 <sup>e</sup> génération et un test de confirmation par Western Blot avec différenciation VIH1/VIH2
Numération des populations lymphocytaires T CD4/CD8
Dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale VIH)
Test génotypique de résistance du VIH (transcriptase inverse, protéase, intégrase) et détermination du sous-type VIH-1
Recherche de l'allèle HLA-B*5701
Hémogramme avec plaquettes
Transaminases, $\gamma$ GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée
Créatininémie et estimation du DFG par la méthode MDRD ou CKD-EPI
Phosphorémie à jeun
Glycémie à jeun
Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, LDL et HDL, triglycérides
Recherche d'une protéinurie [bandelette urinaire] ou dosage du rapport protéinurie/créatininurie
Marqueurs de l'hépatite virale B : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc
Sérologie de l'hépatite virale C
Sérologie de l'hépatite virale A [IgG]
Sérologie de la syphilis
Sérologie de la toxoplasmose
test IGRA [Quantiféron ou T-spot TB] pour le dépistage de la tuberculose latente
Chez les femmes : consultation gynécologique avec cytologie cervicovaginale
Chez les HSH, sujets à partenaires multiples et femmes avec ATCD de condylomatose et/ou pathologie cervicale :
- consultation proctologique pour le dépistage des lésions précancéreuses de l'an.
- prélèvements PCR à la recherche d'IST (chlamydia, gonocoque) au niveau anal, urétral et/ou pharyngé selon circonstances (absence de remboursement début 2018 du test gonocoque)
Chez les patients provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse :
- radio thoracique
Si CD4 <100/ mm3
- dosage de l'antigène cryptocoque et sérologie CMV (si positive: PCR CMV et fond d'œil )

Figure 8 : bilan paraclinique à réaliser pour chaque patient avant l'initiation du premier traitement(19)

Comme vu précédemment, de nombreuses molécules sont disponibles sur le marché dans plusieurs classes différentes. En 2018, il est recommandé d'utiliser en première ligne une trithérapie associant 2 INTI avec un 3<sup>ème</sup> agent. De nombreuses associations ont été validées en termes d'efficacité virologique.

Le choix du premier traitement est individualisé avec le patient qui participe à ce choix car l'objectif est d'obtenir un niveau maximal d'observance. Les indicateurs suivants sont à prendre en compte dans le choix du premier traitement :

- Le niveau de la charge virale : > ou < à 100 000 copies/ml
- La tolérance du traitement
- La facilité de prise du traitement en fonction du rythme de vie du patient ainsi que ses conditions
- Les interactions médicamenteuses potentielles avec les traitements du patient
- Les comorbidités du patient (notamment rénales, hépatiques, cardiovasculaires, troubles psychiatriques, conduites addictives et l'infection par la tuberculose).
- Les résultats pré thérapeutiques du test de résistance génotypique
- Les potentielles conséquences d'un échec thérapeutiques notamment sur les options thérapeutiques restantes
- Les résultats pré thérapeutiques de la recherche de l'allèle HLA-B\*5701
- Le coût du traitement

Le choix du premier traitement est important puisque la réponse thérapeutique au premier traitement conditionne l'évolution thérapeutique du patient.(25) Aucune association de traitement n'est universelle et optimale pour tous les patients. Le traitement des patients peut être adapté en fonction de la tolérance et de la réponse virologique.

Pour définir les schémas thérapeutiques recommandés, les experts ont pris en compte :

- ✓ L'efficacité et la tolérance évalués lors d'essais randomisés publiés dans des journaux avec comité de lecture.
- ✓ La facilité d'administration, les interactions médicamenteuses, l'expérience d'utilisation du traitement ainsi que le coût.

Voici un résumé des associations recommandées pour l'initiation d'un premier traitement sur la base des médicaments sur le marché en avril 2018 et sans hiérarchisation. Les commentaires de la dernière colonne permettent de choisir le traitement en fonction du patient. (19)

Si plusieurs traitements sont possibles et adaptés à un patient, le choix du traitement le moins cher doit être privilégié.

2 INTI	INNTI	Nb cp/ Nb prises par jour	Commentaires
ténofovir alafénamide /emtricitabine 25/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	1/1	Uniquement si CV < 5 log copies/ml. Précaution si CD4 < 200/mm <sup>3</sup> Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 30 ml/min. Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	2/1	Uniquement si CV < 5 log copies/ml. Précaution si CD4 < 200/mm <sup>3</sup> Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée
2 INTI	INI		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	2/1	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
abacavir/lamivudine 600/300 mg x1	dolutégravir 50 mg x 1	1/1 ou 2/1*	Uniquement si HLA-B*5701 négatif Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
ténofovir alafénamide /emtricitabine 10/200 mg x 1	elvitégravir/c 150/150 mg x 1	1/1	Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 30 ml/min. Interactions médicamenteuses avec le cobicistat
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	raltégravir 1200 mg x 1 (2 comprimés de 600 mg)	3/1	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir
2 INTI	IP/r		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x1	darunavir/r 800/100 mg x 1	3/1	Intérêt particulier dans les indications suivantes : immunodépression profonde, charge virale plasmatique élevée, nécessité d'entreprendre un traitement rapidement, grossesse. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec le ritonavir

\* Si 2 INTI sous formes génériques

Figure 9 : associations recommandées pour l'initiation d'un premier traitement sur la base des médicaments sur le marché en avril 2018 selon le rapport Morlat (19)

### Choix des 2 inhibiteurs non nucléosidique de la TI dans la trithérapie :

Comme décrit dans le tableau ci-dessus, les trois associations fixes d'INTI : TDF/emtricitabine, TAF/emtricitabine et abacavir/lamivudine sont recommandées préférentiellement dû à leur efficacité, leur tolérance et leur simplicité d'emploi (un comprimé par jour).

Lorsque la CV du patient est  $> 5$  log copies/ml, les associations TAF/emtricitabine et TDF/emtricitabine sont à privilégier par rapport à l'abacavir/lamivudine sauf si la troisième molécule utilisée est le dolutégravir ou en cas de risque rénal pour l'association TDF/emtricitabine.(26)

Lorsque la CV du patient est  $< 5$  log copies/ml, le choix entre les 3 associations se fait au cas par cas en fonction par exemple d'une co infection par l'hépatite B ou une insuffisance rénale.

En cas de clairance de la créatinine  $< 80$ ml/min ou de risque d'insuffisance rénale, le TDF/emtricitabine doit être utilisé avec précaution notamment en cas d'association avec une molécule néphrotoxique. Si la clairance de la créatinine est  $< 50$ ml/min l'association doit être évitée sauf cas particulier et si la clairance est  $< 30$ ml/min elle est contre-indiquée.

Si le débit de filtration glomérulaire est  $< 30$ ml/min, le TAF est contre indiqué.

Chez les patients porteurs de l'allèle HLA B\*5701, l'association abacavir/lamivudine est contre-indiquée.

### Choix du 3<sup>ème</sup> agent dans la trithérapie :

**Inhibiteur de protéase en 3<sup>ème</sup> agent :** il doit être associé à une faible dose de ritonavir. C'est un agent de choix car le VIH à une barrière génétique élevée vis-à-vis des IP. Initié un premier traitement avec un IP est une option recommandée pour les patients ayant une charge virale plasmatique élevée, à un stade avancé d'immunodépression, devant débiter un traitement anti rétroviral rapidement et sans délai et à un moment pendant lequel les résultats pré thérapeutique des tests de résistance ne sont pas encore disponibles. C'est également une option de premier traitement préférentielle pour les femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse. Les trithérapies à base d'IP en tant que premier traitement sont souvent optimisées par la suite et remplacées par un traitement plus simple (moins de comprimés par jour) et mieux toléré. Le traitement n'est pas changé tant que le patient n'est pas indétectable et cela pendant au moins 6 mois.

Les experts recommandent d'utiliser le darunavir/ritonavir en priorité comme IP de 3<sup>ème</sup> agent. En effet il s'est avéré être plus efficace que le lopinavir/ritonavir dans l'essai ARTEMIS notamment chez les patients avec une CV > 5 log copies/ml. La tolérance clinique a également été démontrée meilleure notamment sur le plan digestif et lipidique. (27) (28) L'atazanir/ritonavir n'est pas un choix préférentiel car il est moins bien toléré que le darunavir/r sur le court et long terme (tolérance rénale, ictère) et l'atazanivir n'est pas plus simple ni plus efficace. (29) L'association recommandée doit être prise en 3 comprimés/jour.

**Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase en 3<sup>ème</sup> agent :** cette trithérapie a montré son efficacité dans de nombreux essais cliniques mais présente 2 inconvénients principaux :

- Le taux de résistance primaire aux INNTI qui était de 3% en 2014 chez les Français en primo-infection. Cela impose la connaissance des résultats du test de résistance avant de débiter le traitement.
- La faible barrière génétique du VIH aux INNTI. En effet en cas de mauvaise observance ou d'interactions il y a un risque de sélection rapide de virus résistants aux molécules de la trithérapie mais également à l'ensemble des INNTI de première génération (efavirenz et névirapine) et aux INTI de la trithérapie (principalement lamivudine et emtricitabine).

L'efavirenz n'est pas un choix préférentiel selon les experts car il y a d'autres traitements plus simples à 1 comprimés par jour, avec une efficacité supérieure et des profils de tolérance plus favorables. Si la classe des INNTI est choisie, les experts recommandent d'utiliser la rilpivirine qui a montré sa non infériorité à 96 semaines en termes d'efficacité virologique en comparaison à l'efavirenz ainsi qu'une meilleure tolérance clinique. (30) Cependant l'efficacité virologique était moins bonne pour les patients avec une CV initiale supérieure à 5 log copies/ml et des CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>. Elle est donc à éviter dans ces cas-là. La rilpivirine est disponible seule ou en association fixe avec ténofovirDF/emtricitabine et TAF/emtricitabine en un comprimé à prendre au cours d'un repas 1 fois par jour. Les inhibiteurs de la pompe à protons sont contre-indiqués.

**Inhibiteur d'intégrase en 3<sup>ème</sup> agent :** avant l'initiation du premier traitement, la réalisation d'un test de résistance pour la recherche de mutations de résistance dans le gène de l'intégrase est recommandée.

Le raltégravir est recommandé comme 3<sup>ème</sup> agent avec le ténofovirDF/emtricitabine car son efficacité et sa tolérance ont été démontré dans trois essais randomisés. (STARTMRK, ACTG 5257 et MK-0518-292) Le raltégravir est disponible en comprimés de 600mg à prendre 2 fois par jour, la trithérapie est donc prise en 3 comprimés par jour. Cette trithérapie expose cependant à un risque de mutations résistantes aux INI et INTI en cas d'échec virologique.

L'elvitégravir associé au cobicistat est également recommandé par les experts en association avec le TAF/emtricitabine. La trithérapie ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat a montré son efficacité et sa tolérance dans 2 essais randomisés mais l'association avec le TAF a montré une meilleure tolérance osseuse et rénale et son coût est plus faible. (31) (32) (33) De plus cette trithérapie existe sous forme d'un comprimé à prendre 1 fois par jour. Les principales limites sont les interactions médicamenteuses avec le cobicistat et pour les patients avec une clairance <30ml/min, l'association est contre-indiquée.

Le dolutégravir est la troisième molécule recommandée pour compléter la trithérapie avec un inhibiteur de l'intégrase. Trois essais randomisés de phase 3 (SPRING-2, SINGLE et FLAMINGO) et ont montré l'efficacité et la tolérance du dolutégravir associé au ténofovirDF/emtricitabine ou à l'abcavir/lamivudine. Il est pris en une prise par jour et ses principales limites résident dans les effets indésirables du dolutégravir en particulier ceux neuropsychiques qui sont aussi décrit avec les 2 autres molécules INI mais dans une étude rétrospective chez les patients sous dolutégravir, la proportion de patients présentant ces troubles été plus élevée qu'avec les deux autres. (34) (35)

Autre schéma thérapeutique recommandé : lorsque les INTI ne sont pas utilisables par exemple patient HLA B\*5701 positif et présentant une insuffisance rénale, la bithérapie raltégravir/darunavir/ritonavir est recommandée par les experts. Dans l'étude NEAT01/ANRS 143 randomisée de non-infériorité sans insu pendant 96 semaine, le raltégravir/darunavir/ritonavir a été comparé au TDF/emtricitabine/darunavir/ritonavir chez des patients naïfs. La non-infériorité de la bithérapie a été montré sur le critère principal qui été le délai de survenue d'un échec virologique ou clinique. Cependant, dans l'analyse en sous-groupe, pour les patients avec une charge virale à l'inclusion supérieure à 5 log copies/ml et pour les patients avec un nombre de CD4 à l'inclusion inférieur à 200/mm<sup>3</sup>, la non-infériorité n'a pas été démontrée.

ii. *Populations particulières*

Il existe des situations particulières pour lesquelles le choix du premier traitement anti viral sera différent : (19)

**Les femmes** : le clinicien doit s'informer sur le désir de grossesse. Si la femme désire un enfant et n'utilise pas de contraception, la recommandation est un schéma sans INNTI. En effet pour la ripivirine il y a une absence d'expérience en début de grossesse, pour l'efavirenz il y a un risque neurologique lors de l'exposition embryonnaire et avec la nevirapine les risques d'hypersensibilité et d'hépatotoxicité. Pour les femmes sans désir de grossesse, il faut être vigilant avec l'utilisation de contraceptifs à base d'oestrogènes ou traitements hormonaux substitutifs et vérifier les interactions potentielles car l'efficacité des oestrogènes oraux peut être diminuée avec les IP/ritonavir et les INNTI ou la toxicité peut être majorée (risque thromboembolique).

**Dépistage pendant la primo-infection** : la recommandation en 2017 est d'instaurer une trithérapie ténofovirDF/emtricitabine + darunavir/ritonavir ou dolutégravir le plus tôt possible en l'absence de maladie rénale. Le schéma thérapeutique sera ensuite adapté en fonction du profil de résistance avec par exemple un schéma simplifié.

**Immunodépression profonde (CD4<200/mm<sup>3</sup>) et sans infection opportuniste** : les recommandations sont les mêmes que pour les patients asymptomatiques tout en sachant qu'un niveau bas de CD4 est souvent associé à une charge virale élevée.

**Lors du diagnostic avec traitement d'une infection opportuniste majeure** : les recommandations reposent sur les mêmes critères en prenant en compte la charge virale, le taux de CD4 ainsi que les interactions médicamenteuses possibles avec le traitement de l'infection opportuniste. Si l'infection opportuniste est la tuberculose traitée par rifampicine, les recommandations pour le 3<sup>ème</sup> agent sont les suivantes : efavirenz (36) , raltégravir (37) à dose standard ou le dolutégravir à double dose. Si le darunavir est prescrit, la rifampicine doit être remplacée par la rifabutine à dose réduite (150mg tous les 2 jours) et cette pratique est donc à éviter. Les autres traitements ne sont pas recommandés en raison d'une forte réduction des concentrations et donc un risque d'inefficacité virologique en association avec la rifampicine ou la rifabutine. Pour les autres infections opportunistes, les recommandations sont les mêmes que celles pour les patients immunodéprimés tout en étant vigilant sur les risques d'interactions médicamenteuses avec une indication de dosage des concentrations des antirétroviraux pour adapter les doses si besoin.

Pour les **patients hémophiles** il n'y a pas de recommandations particulières.

Concernant les patients qui reçoivent une **chimiothérapie anticancéreuse**, la prise en charge thérapeutique ne doit pas être retardée mais elle doit prendre en compte les possibles interactions médicamenteuses entre les molécules ARV et la chimiothérapie anticancéreuse.

**Patients transplantés ou candidats à une transplantation** : la situation la plus courante est celle où un patient sous antirétroviraux a besoin d'une transplantation. Les 2 points importants sont le risque pour l'organe transplanté (exemple du ténofovir DF et le risque d'insuffisance rénale chez le patient transplanté rénal) et l'existence de nombreuses interactions entre les immunosuppresseurs et les ARV. L'essai ANRS LIVERAL a montré une persistance de la réponse virologique et une bonne tolérance du raltégravir chez des patients en attente de transplantation hépatique. L'étude ANRS TREVE qui a étudié le raltégravir chez des patients insuffisants rénal candidat à la transplantation et a conclu que les taux de rejet aigu étaient faibles après transplantation rénale chez les PVVIH traitées par un régime à base de raltégravir.

Pour les patients avec une **insuffisance rénale**, des recommandations d'adaptation de dose ont été faite pour les molécules éliminées par voie rénale : (19)

## Adaptation des doses des antirétroviraux en fonction de la clairance de la créatinine

(mise à jour 21 septembre 2015, d'après RCP et recommandations US d'avril 2015\*)

Médicament et posologie recommandée pour une clairance de la créatinine $\geq 50$ mL/min	Si nécessaire, adaptation de posologies recommandées			
Abacavir 600 mg/24h	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
Emtricitabine 200 mg/24 h	<b>Clcr 30-49 mL/min</b> 200 mg/48h	<b>Clcr 15-29 mL/min</b> 200 mg/48h	<b>Clcr &lt;15 mL/min</b> 200 mg/72h	<b>HD</b> 200 mg après chaque séance
Lamivudine 300 mg/24 h	<b>Clcr 30-49 mL/min</b> 150 mg/24h	<b>Clcr 15-29 mL/min</b> 150mg puis 100mg/24h	<b>Clcr 5-14 mL/min</b> 150mg puis 50mg/24h	<b>&lt;5mL/min ou HD</b> 50 mg puis 25 mg/24h ou 25 mg en fin de séance HD
TénofovirDF 300 mg/24h	<b>Clcr 30-49 mL/min</b> 300 mg/48h	<b>Clcr 10-29 mL/min</b> 300mg 2fois/sem	<b>Clcr &lt;10 mL/min</b> Non recommandé	<b>HD</b> 300 mg tous les 7 jours après une séance
Zidovudine 300mg/12h	Pas d'adaptation de posologie		<b>Clcr &lt;15 mL/min</b> 300 mg/24h	<b>HD</b> 300 mg après chaque séance
Efavirenz, névirapine, étravirine, rilpivirine	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
Inhibiteurs de protéase	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
Raltegravir 400 mg/12h	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
Dolutegravir 50 mg/24h	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
<b>Coformulations posologie 1 cp/24h</b>				
<b>Sauf indications contraires, non recommandées si clairance de la créatinine &lt;50 mL/min</b>				
Abacavir+lamivudine	Dissocier pour adapter la posologie de lamivudine en respectant les recommandations ci-dessus			
TénofovirDF+emtricitabine	<b>Clcr mL/min 30-49</b> 1cp/48h	<b>Clcr &lt;30 mL/min ou HD</b> : forme combinée non recommandée Administer séparément emtricitabine et ténofovirDF en respectant les recommandations ci-dessus		
Efavirenz+tenofovirDF+emtricitabine	Dissocier et adapter les posologies de tenofovir et emtricitabine selon les recommandations ci-dessus			
Rilpivirine/tenofovir/emtricitabine	Dissocier et adapter les posologies de tenofovir et emtricitabine selon les recommandations ci-dessus			
Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine Non recommandé si DFG< 70mLmin	Arrêt si DFG<50mL/min			
Dolutegravir/abacavir/lamivudine	Dissocier et adapter les posologies de lamivudine selon les recommandations ci-dessus			

Clcr=clairance de la créatinine ; HD=hémodialyse ; DFG=débit de filtration glomérulaire

\*Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, annexe B, tableau 7, pages 14 à 20 : <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/vguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>

Figure 10 : recommandations d'adaptation de dose pour les molécules éliminées par voie rénale (19)

**Patients avec un risque cardiovasculaire élevé :** un lien entre l'exposition à certaines molécules antirétrovirales (lopinavir/ritonavir, abacavir) et une augmentation du risque d'infarctus du myocarde a été mis en évidence par plusieurs études observationnelles.

Une augmentation du risque cardiovasculaire avec le darunavir/ritonavir a aussi été montré à partir de données issues de la cohorte D:A:D (Ryom L, CROI 2017, Abs. 128LB). Cependant, lorsqu'il existe un surrisque il est lié à une exposition cumulative et prolongée et il est compliqué d'en tirer des recommandations pour choix de premier traitement chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

**Patients à risque hépatique :** on parle ici des patients coinfectés par l'hépatite B ou C. Le risque d'hépatotoxicité est plus présent avec les INNTI de 1<sup>ère</sup> génération et les IP. Les recommandations sont de choisir le traitement pour son efficacité et non pour son hépatotoxicité même si elle est à prendre en compte dans le choix. Chez les patients cirrhotiques, le suivi thérapeutique pharmacologique et enzymatique hépatique est indispensable. Pour les patients coinfectés hépatite B, le traitement doit être composé de ténofovir/lamivudine ou emtricitabine pour leur activité anti-VHB sauf contre-indication. Pour les patients coinfectés hépatite C, le traitement devra être choisi en fonction des interactions attendues.

**Patients qui utilisent des drogues injectables ou des produits de substitution :** il y a un risque d'interactions pharmacologiques entre les molécules anti rétrovirales et les drogues et produits de substitution qui doit être pris en considération pour le choix du traitement ARV. Les molécules inductrices enzymatiques comme efavirenz, névirapine peuvent sous doser les morphiniques et il faudra donc augmenter les dosages de ces derniers. Les molécules inhibitrices enzymatiques comme le ritonavir, le cobicistat, les IP peuvent entraîner des surdosages de produits comme l'ectasy, le GHB ou certaines benzodiazépines. (38)

b. Recommandations de l'European AIDS Clinical Society (EACS)

L'EACS rédige des recommandations de prise en charge des personnes vivant avec le VIH en Europe. Ces guidelines sont mises à jour chaque année et utilisées par les cliniciens en France et les dernières recommandations datent de novembre 2020. (39)

i. Chez les patients naïfs

Regimen	Main requirements	Additional guidance (footnotes)
<b>Recommended regimens</b>		
<b>2 NRTIs + INSTI</b>		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) II (Weight increase (DTG))
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DTG		III (Weight increase (DTG, TAF)) IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)
TAF/FTC/BIC		II (Weight increase (BIC))
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + RAL qd or bid		IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) V (RAL: dosing)
<b>1 NRTI + INSTI</b>		
3TC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL	
<b>Alternative regimens</b>		
<b>2 NRTIs + NNRTI</b>		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DOR or TDF/3TC/DOR		IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VI (DOR: HIV-2)
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + RPV or TAF/FTC/RPV or TDF/FTC/RPV	CD4 count > 200 cells/ $\mu$ L HIV-VL < 100,000 copies/mL Not on proton pump inhibitor With food	IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VII (RPV: HIV-2)
<b>2 NRTIs + PI/r or PI/c</b>		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DRV/c or DRV/r or TAF/FTC/DRV/c	With food	IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VIII (DRV/r: cardiovascular risk)
<b>Other combinations</b>		
<b>2 NRTIs + INSTI</b>		
ABC/3TC + RAL qd or bid	HBsAg negative HLA-B*57:01 negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) V (RAL: dosing)
TDF/FTC/EVG/c or TAF/FTC/EVG/c	With food	IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity) IX (EVG/c: use in renal impairment)
<b>2 NRTIs + NNRTI</b>		
ABC/3TC + EFV	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative HIV-VL < 100,000 copies/mL At bed time or 2 hours before dinner	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) X (EFV: neuro-psychiatric adverse events. HIV-2 or HIV-1 group 0)
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + EFV or TDF/FTC/EFV	At bed time or 2 hours before dinner	IV TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) X (EFV: neuro-psychiatric adverse events. HIV-2 or HIV-1 group 0)
<b>2 NRTIs + PI/b</b>		
ABC/3TC + ATV/c or ATV/r	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative HIV-VL < 100,000 copies/mL Not on proton pump inhibitor With food	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) XI (ATV/b: renal toxicity, hyperbilirubinemia)
ABC/3TC + DRV/c or DRV/r	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative With food	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) VIII (DRV/r: cardiovascular risk)
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + ATV/c or ATV/r	Not on proton pump inhibitor With food	IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) XI (ATV/b: renal toxicity, hyperbilirubinemia)
<b>1 INSTI + PI/b</b>		
RAL 400 mg bid + DRV/c or DRV/r	HBsAg negative HIV-VL < 100,000 copies/mL CD4 > 200 cells/ $\mu$ L With food	VIII (DRV/r: cardiovascular risk)

Figure 11 : Recommandations d'instauration de traitement de l'EACS pour les patients naïfs (39)

Les recommandations de l'EACS sont proches de celles du groupe d'experts et sont classées en trois catégories selon le niveau de recommandation : traitements recommandés, traitements alternatifs et autres combinaisons.

#### Traitements recommandés :

On retrouve l'association de 2 INTI et en 3<sup>ème</sup> agent certains inhibiteurs d'intégrases.

Les mêmes associations que le groupe d'expert sont décrites sauf quelques modifications suite aux résultats de nouvelles études qui n'étaient pas publiées lors de la rédaction du rapport Morlat :

- TAF/emtricitabine + elvitégravir qui est dans la catégorie autres combinaison dans ces recommandations
- Ajout de l'association TAF/emtricitabine et TDF/lamivudine avec le dolutégravir (le dolutégravir est dans les recommandations des experts sous une autre trithérapie)
- Ajout du raltégravir en association avec TAF/emtricitabine ou TDF/emtricitabine ou TDF/lamivudine (le raltégravir est dans les recommandations des experts sous une autre trithérapie)
- Ajout du bictégravir associé au TAF/emtricitabine
- Ajout de la bithérapie lamivudine/dolutégravir pour les patients sans co-infection à l'hépatite B et avec une CV < 500 000 copies/ml

#### Traitements alternatifs :

On retrouve dans cette catégorie, l'association de deux INTI ainsi qu'en 3<sup>ème</sup> agent des INNTI ainsi que des IP associé au ritonavir ou cobicistat.

**INNTI en 3<sup>ème</sup> agent :** ce sont les mêmes associations recommandées que les experts avec ajout de :

- TDF/lamivudine + rilpivirine (la rilpivirine est dans les recommandations des experts mais sous une autre trithérapie)
- La doravirine associée au TAF/emtricitabine ou TDF/emtricitabine ou TDF/lamivudine

**IP + booster en 3<sup>ème</sup> agent :** ce sont les mêmes associations recommandées que les experts avec ajout de :

- Darunavir associé à d'autres molécules en plus que dans les recommandations des experts : il est ici recommandé en association avec TAF/emtricitabine et TDF/lamivudine en mangeant

### Autres combinaisons :

Dans cette partie on retrouve des associations qui ne sont pas présentes dans les recommandations des experts :

2 INTI + inhibiteur de l'intégrase :

- Abacavir/lamivudine associé au raltégravir pour les patients non co-infectés par l'hépatite B et HLA-B\*57 :01 négatifs
- TDF/emtricitabine/elvitégravir

2 INTI + INNTI :

- Abacavir/lamivudine + efavirenz pour les patients non co-infectés par l'hépatite B et HLA-B\*57 :01 négatifs, avec une CV < 100 000 copies/ml
- TAF ou TDF/emtricitabine ou TDF/lamivudine + efavirenz

2 INTI + IP/booster :

- Abacavir/lamivudine + atazanavir boosté pour les patients non co-infectés par l'hépatite B et HLA-B\*57 :01 négatifs, avec une CV < 100 000 copies/ml et sans co-administration d'IPP
- Abacavir/lamivudine + atazanavir boosté pour les patients non co-infectés par l'hépatite B et HLA-B\*57 :01 négatifs, avec une CV < 100 000 copies/ml
- TAF ou TDF/emtricitabine ou TDF/lamivudine + atazanavir boosté sans co-administration d'IPP

1 inhibiteur d'intégrase + 1 IP boosté :

- Raltégravir 400mg 2 fois par jour + darunavir boosté pour les patients non co-infectés par l'hépatite B et HLA-B\*57 :01 négatifs, avec une CV < 100 000 copies/ml et un taux de CD4 > 200/mm<sup>3</sup>.

### *ii. Populations particulières*

#### **Femmes désirant une grossesse ou enceintes :**

L'EACS a listé les molécules non recommandées pour les femmes désirant être enceinte ou qui tombent enceintes sous anti rétroviraux : (39)

Table 1. Antiretroviral drugs not recommended in women who wish to conceive

DRUG	Reason
<b>INSTI</b>	
DTG	Higher risk of neural tube defects if used preconception. Should be switched to another drug

Table 2. Antiretroviral drugs not recommended in women who become pregnant while on ART

DRUG	Reason
<b>INSTI</b>	
RAL qd	Insufficient data about safety and efficacy in pregnancy
BIC	Insufficient data about safety and efficacy in pregnancy
DTG	Higher risk of neural tube defects if used periconception
EVG/c	Lower levels during pregnancy
<b>NNRTI</b>	
DOR	Insufficient data about safety and efficacy in pregnancy
<b>PI</b>	
ATV/c	Lower levels during 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> trimester
DRV/c	Lower levels during 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> trimester
<b>OTHER</b>	
COBI	Low levels during 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> trimester of pregnancy, subtherapeutic levels of boosted drug should be expected

Figure 12 : molécules non recommandées pour les femmes désirant être enceinte ou enceintes (39)

Selon l'EACS, les femmes enceintes doivent initier leur traitement le plus rapidement possible et doivent être suivies tous les mois ou deux fois par mois selon l'adhérence au traitement et le délai de la suppression virologique et aussi près que possible de la date d'accouchement planifiée. Les patientes positives au VIH doivent être testées tous les deux mois de grossesse y compris à 36 semaines de gestation.

Les traitements les plus recommandés chez une patients naïve enceinte sont les suivant :

Regimen	Main requirements	Additional guidance (footnotes)
<b>Recommended regimens</b>		
<b>2 NRTIs + INSTI (PREFERRED)</b>		
ABC/3TC + DTG or ABC/3TC/DTG	DTG not recommended in first 8 weeks of pregnancy HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, may delay starting ART) II (DTG: neural tube defects risk during periconception)
TDF/FTC or TDF/3TC or TAF/FTC + DTG	DTG not recommended in first 8 weeks of pregnancy TAF/FTC+DTG not recommended in first 14 weeks of pregnancy	II (DTG: neural tube defects risk during periconception) III (Tenofovir salts) IV (TAF & pregnancy)
TDF/FTC or TDF/3TC + RAL 400 mg bid		III (Tenofovir salts) V (RAL in pregnancy, bid dosing)
<b>2 NRTIs + PI/r</b>		
TDF/FTC or TDF/3TC + DRV/r 600 mg/100 mg bid	With food	III (Tenofovir salts) VI (DRV dosing) VII (COBI boosting)

Figure 13 : molécules recommandées pour les femmes naïves enceintes (39)

On retrouve aussi ces traitements pour lesquels la sécurité pendant la grossesse a été également montré :

Alternative regimens		
<b>2 NRTIs + INSTI</b>		
ABC/3TC + RAL 400 mg bid	HBsAg negative HLA-B*57:01 negative	I (ABC: HLA-B*57:01, may delay starting ART) V (RAL in pregnancy, bid dosing)
<b>2 NRTIs + NNRTI</b>		
ABC/3TC + EFV	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative HIV-VL < 100,000 copies/mL At bed time or 2 hours before dinner	I (ABC: HLA-B*57:01, may delay starting ART) VIII (EFV HIV-2 & group O)
TDF/FTC or TDF/3TC + EFV or TDF/FTC/EFV	At bed time or 2 hours before dinner	III (Tenofovir salts) VIII (EFV HIV-2 & group O)
TDF/FTC or TDF/3TC + RPV or TDF/FTC/RPV	CD4 count > 200 cells/ $\mu$ L HIV-VL < 100,000 copies/mL Not on proton pump inhibitor With food	II (Tenofovir salts) IX (RPV exposure during 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> trimester, HIV-2) X (Interactions)
<b>2 NRTIs + PI/r</b>		
ABC/3TC + ATV/r	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative HIV-VL < 100,000 copies/mL Not on proton pump inhibitor H2 blockers timing recommended With food	I (ABC: HLA-B*57:01, may delay starting ART) VII (COBI boosting) X (Interactions) XI (maternal hyperbilirubinemia)
TDF/FTC or TDF/3TC + ATV/r	Not on proton pump inhibitor H2 blockers timing recommended With food	VII (COBI boosting) X (Interactions) XI (maternal hyperbilirubinemia)
ABC/3TC + DRV/r 600 mg/100 mg bid	HLA-B*57:01 negative and HBsAg negative With food	I (ABC: HLA-B*57:01, may delay starting ART) VI (DRV dosing) VII (COBI boosting)
<b>Other drugs not recommended as initial therapy for PLWH but with evidence of safety during pregnancy</b>		
AZT		XII (access) XIII (toxicity)
LPV/r	Dose increase recommended in third trimester of pregnancy	XII (access) XIV (LPV/r toxicity)

Figure 14 : molécules dont la sécurité pendant la grossesse a été montrée (39)

**Co-infection avec la tuberculose :** les recommandations sont les mêmes que celles du groupe d'expert avec en plus la recommandation de l'utilisation de l'atazanavir ou le lopinavir en association avec deux INTI lorsque le traitement pour la tuberculose est la rifabutine.

L'EACS a également rédigé des recommandations pour les patients avec des infections opportunistes, avec des comorbidités telles que les insuffisants hépatique ou rénale ou encore sur les interactions médicamenteuses mais ces parties ne seront pas développés ici.

#### 4. Les résistances

En 1989, la résistance à un antirétroviral a été rapportée pour la première fois chez plusieurs patients sous zidovudine en monothérapie. (40) Depuis, la prise en charge s'est largement enrichie avec le développement de molécules robuste sur le plan de la résistance. Cependant la résistance aux antirétroviraux reste une cause de leurs échecs et les phénomènes de résistance croisée limitent l'utilisation de molécules actives de la même classe. La résistance croisée est une résistance qui est induite par une ou plusieurs mutations sélectionnées par un antirétroviral et qui va entraîner une résistance à plusieurs molécules de la même classe. (7) A cause de ces résistances croisées, les options thérapeutiques des patients sont réduites.

Le phénomène de résistance est lié à la sélection de mutations au niveau des gènes qui codent pour les enzymes cibles des antirétroviraux (gènes codant pour la transcriptase inverse, l'intégrase ou encore la protéase) lorsque la réplication virale persiste en présence du traitement antirétroviral. Des facteurs pharmacologiques jouent un rôle dans la sélection de mutations de résistance : des concentrations suboptimales consécutives à des défauts d'observance ou des interactions médicamenteuse. Mais la sélection de mutations dépend aussi de la puissance du traitement antirétroviral ainsi que de la barrière génétique du virus vis-à-vis des différentes molécules. La barrière génétique se définit comme le nombre de mutations de résistance nécessaire pour rendre le virus résistant à un antirétroviral donné et la vitesse à laquelle ces mutations sont sélectionnées en cas de réplication virale sous cette molécule. La résistance à certaines molécules comme la névirapine ou la lamivudine par exemple, est dû à la présence d'une seule mutation dans le gène de la transcriptase inverse. Il s'agit d'une faible barrière génétique à la résistance. En ce qui concerne les inhibiteurs de protéase, il faut qu'il y ait plusieurs mutations qui se sont accumulées pour avoir une résistance, les mutants résistants émergent donc plus lentement. C'est ici une barrière génétique élevée à la résistance. La barrière thérapeutique à la résistance est une notion plus globale et concerne la combinaison de molécule utilisées, elle comprend les critères virologiques (barrière génétique à la résistance) et pharmacologique (demi-vie des molécules) ainsi que la puissance antirétrovirale de la combinaison.

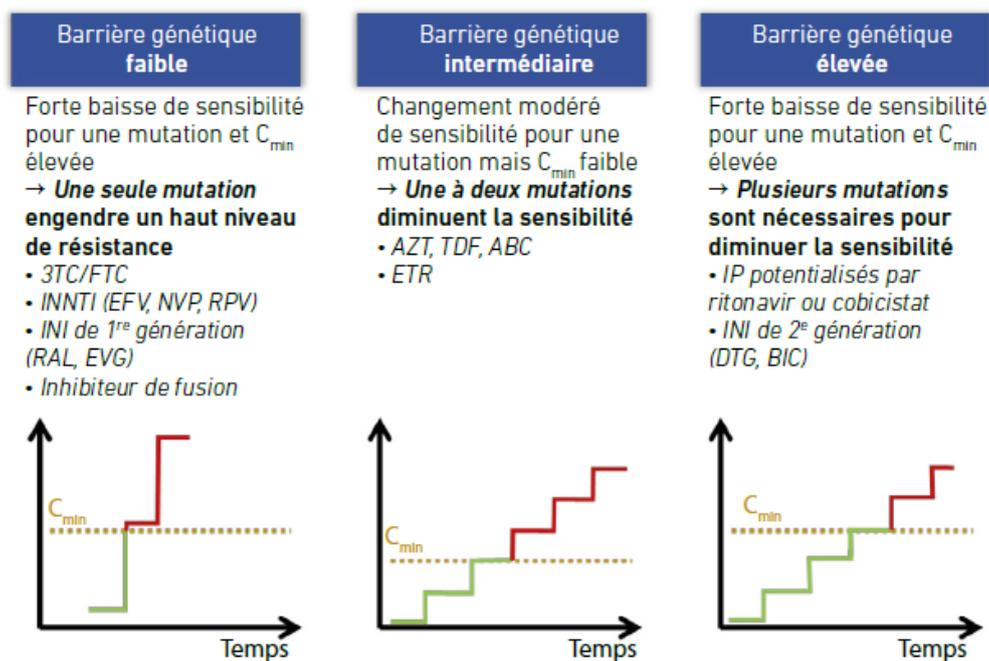


Figure 15 : principe de la barrière génétique à la résistance d'un anti-rétroviral (7)

Cette sélection est possible dû à la grande diversité génétique du VIH chez une même personne. Cette diversité génétique du VIH, représentée par la quasi-espèce virale vient des erreurs de la transcriptase inverse, des processus de recombinaison rétrovirale et de la multiplication virale car chez une personne infectée non traitée, le virus produit 10 milliards de virions chaque jour.

A l'instauration du traitement, des mutants résistants sont donc prés existants et ces mutations entraînent des modifications dans la structure des cibles des traitements, leur interaction est donc perturbée et empêche les antirétroviraux d'agir. Les virus qui ont des mutations sélectionnées par les antirétroviraux peuvent se multiplier en présence du traitement mais ont une capacité répliquative diminuée.

Dans la pratique clinique, les tests de résistances génotypiques aux antirétroviraux ont montré leur utilité pour optimiser le choix du traitement ultérieur. Il est recommandé de réaliser un test génotypique de résistance lors du diagnostic du VIH, avant l'instauration du traitement et en cas d'échec virologique sous antirétroviraux. Ces tests génotypiques permettent de détecter les mutations présentes dans les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase, de l'intégrase, de la gp41 et de la boucle V3. Il est recommandé de réinterpréter les tests génotypiques antérieurs avec les algorithmes les plus récents, on appelle cela le génotype cumulé.

L'interprétation des résultats des test génotypiques de résistance est complexe dû à la diversité des mutations ainsi que de leurs associations et nécessite le recours à des algorithmes élaborés pour chaque antirétroviral. Ces algorithmes d'interprétation doivent être cliniquement validés pour être pertinents et utilisés. Ils reposent sur des études de corrélation entre le profil de résistance et la réponse virologique vis-à-vis de la molécule analysée. Ils permettent de déduire les molécules qui peuvent être actives sur les patients en fonction des mutations détectées

Ces algorithmes sont en constante évolution afin d'améliorer la valeur prédictive au regard des nouvelles connaissances. (41) Par exemple le groupe Résistance de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) AC11 réalise des algorithmes très utilisés par les cliniciens qui évoluent en fonction des données disponibles et réactualisés tous les 6 à 12 mois. Ces algorithmes sont disponibles sur le site : <http://www.hivfrenchresistance.org/>.

**ANRS - AC 43: RESISTANCE GROUP  
GENOTYPE INTERPRETATION: PROTEASE INHIBITORS**

	Mutations associated with resistance	Mutations associated with « possible resistance »
LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> <li>At least 4 mutations among: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [1, 2, 3, 13]</li> <li>I47A [8, 9]</li> <li>L76V [11, 12]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 mutations among: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [1, 2, 3, 13]</li> </ul>
ATV/RTV 300/100 mg QD	<ul style="list-style-type: none"> <li>I50L [4]</li> <li>N88S [20,21,22]</li> <li>At least 3 mutations among: L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, A71V/T, I84V, I85V, L90M [5, 7, 14, 23]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 mutations among: L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, A71V/T, I84V, I85V, L90M [5, 7, 14, 23]</li> </ul>
TPV/RTV 500/200 mg BID	<ul style="list-style-type: none"> <li>At least a score of + 3*: M36I/L/V – F53L/W/Y + Q58E + H69I/K/N/Q/R/Y + L89I/M/R/T/V [6, 15]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A score of + 2*: M36I/L/V – F53L/W/Y + Q58E + H69I/K/N/Q/R/Y + L89I/M/R/T/V [6, 15]</li> </ul>
DRV/RTV** 600/100 mg BID  800/100 mg QD	<ul style="list-style-type: none"> <li>At least 4 mutations among: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V [10, 16, 17, 18, 19]</li> <li>At least 2 mutations among: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V [10, 16, 17, 18, 19]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 mutations among: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V [10, 16, 17, 18, 19]</li> </ul>

LPV: lopinavir, ATV: atazanavir, TPV: tipranavir, DRV: darunavir, RTV: ritonavir

For indinavir, saquinavir, nelfinavir and fosamprenavir refer to previous rules (See Archives, September 2017, version 27)

\* Insufficient data for HIV-1 subtype non-B

\*\* Please note that rules are different for DRV/RTV 600/100 mg BID and 800/100 mg QD  
For DNA provirus, impact of stop codons and G to A mutations on ARV resistance is unknown

Figure 16 : exemple d'algorithme ANRS : algorithme pour le groupe les inhibiteurs de protéase (41)

Voici comment ces algorithmes doivent être lu : par exemple sur la première ligne qui concerne le lopinavir on voit qu'il faut au moins 4 mutations parmi celles listée pour avoir une résistance au traitement. En revanche la présence de la mutation I47A seule induit une résistance au traitement.

Le succès virologique du traitement antirétroviral est présent chez 90% des patients traités dans les pays du nord mais la prise en charge des patients en multi-échecs thérapeutique est complexe et très spécialisée. Au Nord, la prévalence de la résistance est stable mais dans de nombreux pays du Sud l'apparition de résistances du VIH à certaines molécules est en forte augmentation. L'accès de ces pays aux techniques de quantification de la charge virale et de détection des mutations doit être favorisée dans ces pays pour le suivi des patients traités car si ce phénomène n'est pas contrôlé, le progrès dans la lutte contre la pandémie est compromis.

## IV. Les traitements de longue durée

### 1. Besoin actuel

Les traitements antirétroviraux actuels sont efficaces puisqu'ils suppriment la réplication du VIH, préservent ou rétablissent le nombre de cellules CD4 et la fonction immunitaire, réduisent la morbidité et la mortalité, et prolongent désormais la survie pour atteindre essentiellement celle de la population générale. (42) (43) Les schémas thérapeutiques actuels, permettent un traitement oral en un seul comprimé, une fois par jour et ces schémas entraînent une suppression virologique chez plus de 80 % des patients infectés par le VIH, tant dans les essais cliniques que dans les cohortes cliniques. (42)

L'un des principaux facteurs empêchant un succès plus généralisé du traitement oral est l'adhésion sous-optimale. En effet la prise quotidienne des traitements peut être contraignante par exemple dans des situations où l'auto-administration de médicaments par voie orale peut être difficile en raison d'une maladie gastro-intestinale, neurologique ou psychiatrique. De plus, le traitement peut également être oublié occasionnellement voire régulièrement par exemple lors d'un déplacement professionnel ou en vacances. Les défauts d'observance sont absolument à éviter puisqu'ils entraînent des concentrations suboptimales des antirétroviraux et donc la sélection de mutations résistantes aux traitements. Lorsque cela se passe, les patients n'ont plus une charge virale indétectable, doivent changer de traitement et leurs options thérapeutiques deviennent limitées puisque le virus est résistant à des molécules voire des classes de molécules.

Aujourd'hui le développement de traitements à longue durée d'action a pour objectif d'espacer la prise quotidienne de comprimés. Que ce soit sous forme d'une prise orale hebdomadaire ou d'une formule injectable mensuelle voire bi-annuelle, les compagnies pharmaceutiques innovent pour proposer un large éventail de possibilités aux personnes vivant avec le VIH sous traitement. Ceci permet l'individualisation des traitements, l'amélioration de la qualité de vie des patients mais rassure également les patients et les médecins.

Des résultats encourageants concernant l'observance proviennent de l'étude de phase IIb LATTE-2 (NCT02120352) évaluant le cabotégavir-rilpivirine, une association de molécules à longue durée d'action en injectable pour le traitement du VIH, où 99 % des participants ont préféré poursuivre le traitement injectable contre 78 % sous traitement oral. (44)

Les nouvelles molécules sur le marché mais également les molécules en développement vont jouer un rôle indispensable dans un contexte de résistance

multiple. Les patients qui sont résistants à plusieurs molécules et dont les options thérapeutiques restantes sont faibles ont besoin de ces nouvelles molécules pour lesquelles le VIH est sensible.

Le développement de plusieurs molécules à action prolongée va maintenant être décrit.

## 2. Nouveaux traitements à longue durée d'action en développement

L'ibalizumab vu précédemment fait partie des traitements à longue durée d'action puisqu'il est administré en injections bi mensuelles mais il est indiqué en associations avec d'autres molécules antirétrovirales.

Dans cette partie d'autres molécules à longue durée d'actions vont être traitées.

### a. Islatravir

#### i. Mécanisme d'action

L'un des antirétroviraux oraux à action prolongée les plus prometteurs est l'islatravir appelé également le MK8591. C'est un inhibiteur nucléosidique de la translocation de la transcriptase inverse (INTTI). (45) Il inhibe la transcriptase inverse non seulement par terminaison de chaînes, comme c'est habituellement le cas avec les autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse mais également par une inhibition de la translocation et par terminaison de chaîne retardé. (7)

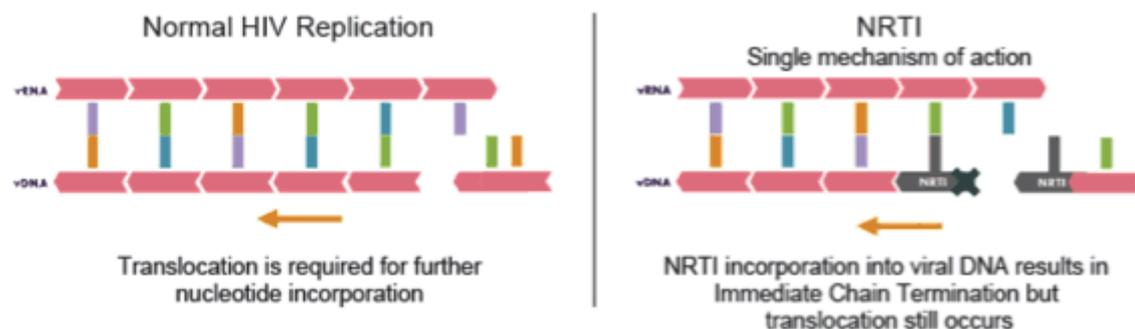


Figure 17 : mécanisme d'action des INTI (46)

On retrouve ci-dessus, à gauche la réplication sans inhibiteur avec la chaîne d'ARN viral en rose en haut et en bas l'ADN pro virale en formation. Les bases sont ajoutées à la chaîne à gauche grâce au groupement 3'OH de la base précédente puis les bases s'accumulent et se décalent au fur et à mesure sur la droite pour laisse place aux autre bases arrivantes. Il s'agit de la translocation représentée par la flèche orange. Avec les INTI, schématisé à droite de la figure, les bases sont incorporées dans l'ADN proviral mais les INTI n'ont pas de groupement 3'OH, les bases qui suivent ne peuvent donc plus être incorporées et il y a un effet de terminaison de chaîne direct.

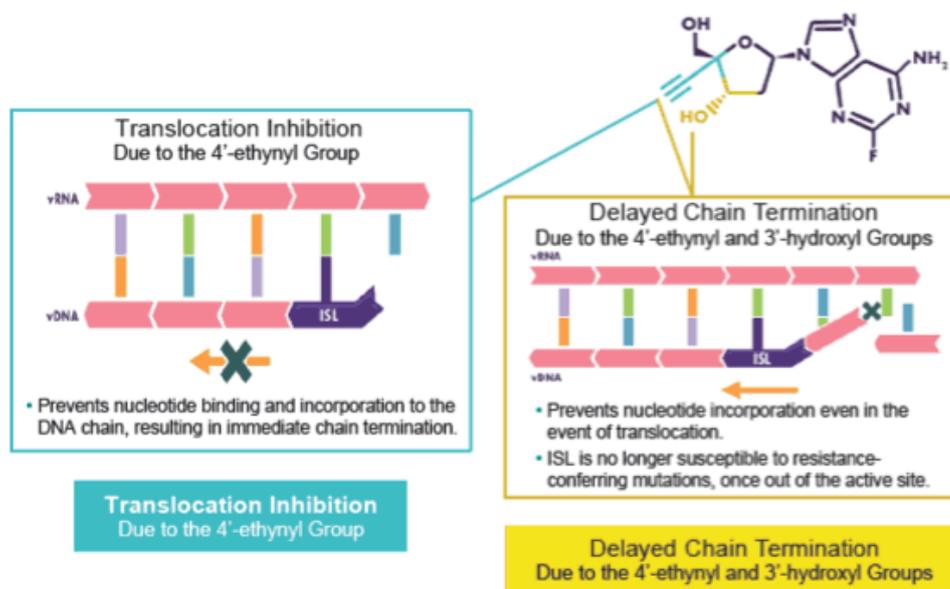


Figure 18 : mécanisme d'action de l'islatravir (46)

Sur la figure ci-dessus, est décrit le mécanisme d'action de l'islatravir. Tout d'abord à la différence des autres INTI, il possède un groupement 3'OH, il va donc ressembler au substrat naturel de la transcriptase inverse et être incorporé préférentiellement. L'islatravir va avoir 2 mécanismes d'action bien distincts. Le premier en bleu : le groupement 4' ethynyl va permettre à l'islatravir d'avoir une puissante interaction avec la poche hydrophobique du site actif de la transcriptase inverse. Cette interaction va être tellement puissante que l'islatravir va rester attaché à la transcriptase inverse et ne va pas se décaler vers la gauche. C'est donc une inhibition de la translocation avec un effet de terminaison de chaîne immédiate. L'islatravir a un deuxième mécanisme d'action schématisé en jaune sur la figure : grâce à son groupement 3'OH, l'islatravir ressemble au substrat naturel et donc dans de rares cas, un nouveau nucléotide peut venir se fixer pour continuer l'assemblage mais grâce au groupement ethynyl, il y a une distorsion de la structure du complexe de réplication et un encombrement stérique et donc un effet de terminaison de chaîne retardée car il n'y a plus de place pour l'incorporation de nouveaux nucléotides.

## ii. Propriétés

L'islatravir est une molécule puissante puisqu'elle est 10 fois plus puissante que tous les traitements antirétroviraux approuvés contre le virus sauvage, en effet il agit à des concentrations au moins 10 fois plus faibles que le TAF, l'AZT ou 3TC (CI50 = 0,2 nM). De plus la réduction moyenne de la charge virale était de -1,2 Log 7 jours après la prise de 0,5 mg et de -1,6 log 10 jours après la prise de 10 mg et 30mg en monothérapie. Cette propriété lui permet d'être utilisé en bithérapie. (47)

Concernant son profil de résistance, le MK-8591 est actif sur les VIH-1, VIH-2 et sur des souches porteuses de mutations de résistance aux INTI. Il possède un quotient inhibiteur élevé même sur les souches M184I/V, TAMs, K65R et K70E, même en présence de certaines mutations associées à une réduction de l'IC50 (M184I/V). Cette propriété lui donne la possibilité de traiter des patients en échec et avec des résistances à d'autres ARVs. (48)

L'islatravir a une longue demi-vie d'environ 50-60 heures et la demi-vie intra-cellulaire du composé actif (l'islatravir triphosphorylé) est de l'ordre de 100-120 heures. (49) Il n'y a pas d'effet de l'alimentation sur l'islatravir. Il peut être administré en per os 1 fois par jour ou de manière moins fréquente en 1 fois par semaine ou une fois par mois ou par voie parentérale (implant) en traitement et prophylaxie. Il a également une bonne distribution dans les tissus clés comme rectaux vaginaux et lymphatiques.

Chez les participants sains de l'étude de phase I (n = 126), l'ISL a été généralement bien toléré lorsqu'il a été administré à des doses uniques allant jusqu'à 400 mg, à des doses quotidiennes allant jusqu'à 5 mg pendant 6 semaines et à des doses hebdomadaires allant jusqu'à 100 mg pendant 3 semaines. (47)

### iii. Développement clinique

Le développement de l'islatravir est intéressant, avec plusieurs études et très prometteur.

Une étude de phase 2b a d'abord été réalisée et les résultats que nous allons détailler sont disponibles.

### Etude de Phase 2b :

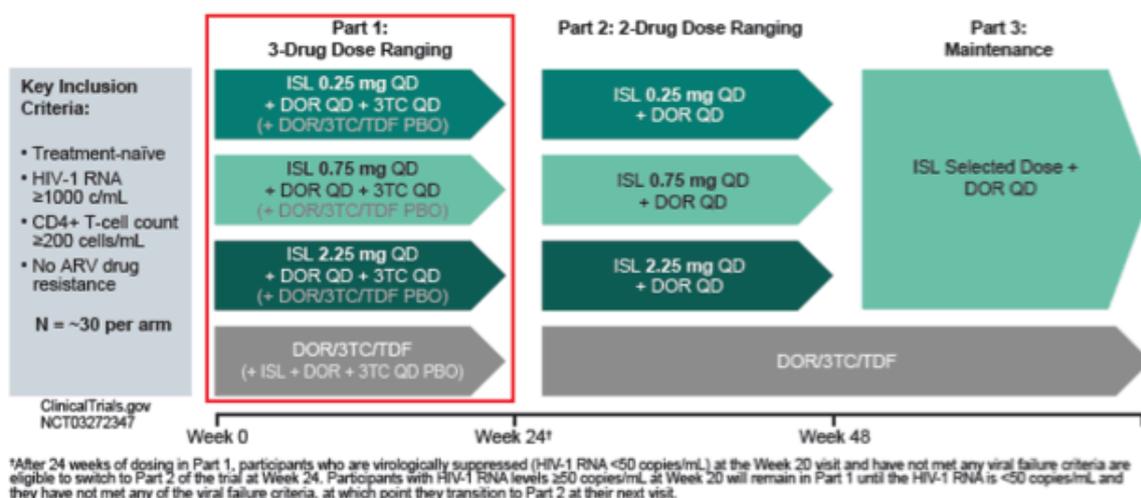


Figure 19 : design de l'étude de Phase 2b (46)

L'étude MK8591A-011 réalisée chez des patients naïfs a évalué différentes doses (0,25 mg qd, 0,75 mg qd, 2,25 mg qd) d'islatravir en association à la doravirine (DOR) et en comparaison avec la trithérapie TDF/3TC/DOR. (50) Les patients inclus étaient des adultes ( $\geq 18$  ans) n'ayant jamais été traités et présentant des concentrations plasmatiques d'ARN du VIH-1 d'au moins 1000 copies par ml, un nombre de lymphocytes T CD4 d'au moins 200 cellules par ml et une clairance de la créatinine calculée d'au moins 50 ml/min.

Comme décrit sur la figure ci-dessus, les participants ont été répartis au hasard dans 4 bras pour recevoir un traitement oral avec une des trois doses d'islatravir (0,25 mg, 0,75 mg ou 2,25 mg) plus doravirine (100 mg) et lamivudine (300 mg) dans les 3 premiers bras ou dans le 4<sup>ème</sup> bras doravirine (100 mg) plus lamivudine (300 mg) plus fumarate de ténofovir disoproxil (TDF ; 300 mg) une fois par jour avec un placebo (partie 1 de l'étude).

Après au moins 24 semaines de traitement, les participants sous islatravir qui ont atteint une concentration d'ARN du VIH-1 inférieure à 50 copies par ml sont passés à un régime bivalent d'islatravir et de doravirine jusque-là 48<sup>ème</sup> semaine avec toujours les 3 doses en aveugle. (partie 2 de l'étude). A la 48<sup>ème</sup> semaine, la dose a été choisie et les 3 bras islatravir ont fusionné en 1 bras de bithérapie islatravir 0,75mg plus doravirine 100mg. (partie 3 de l'étude).

Les critères principaux étaient la proportion de patients avec une CV $<$ 50 c/ml à S24 et S48 (analyse US FDA snapshot) ainsi que le nombre de participants ayant subi des effets indésirables et le nombre de participants ayant abandonné l'étude en raison d'effets indésirables. Tous les participants ayant reçu au moins une dose de l'un des médicaments de l'étude ont été inclus dans les analyses.

## **Résultats :**

### Efficacité :

*A la semaine 24*, 90% des participants du groupe 0,25 mg d'islatravir, 100% des participants du groupe 0,75 mg d'islatravir, et 87 % des participants du groupe islatravir 2,25 mg ont atteint des concentrations d'ARN du VIH-1 inférieures à 50 copies par mL, par rapport à 87 % des 31 participants du groupe doravirine plus lamivudine plus TDF.

*A la semaine 48*, ces données étaient de 90 % sur dans le groupe 0-25 mg d'islatravir, 90 % dans le groupe 0-75 mg d'islatravir et 77 % dans le groupe 2-25 mg d'islatravir par rapport à 84 % dans le groupe doravirine plus lamivudine plus TDF.

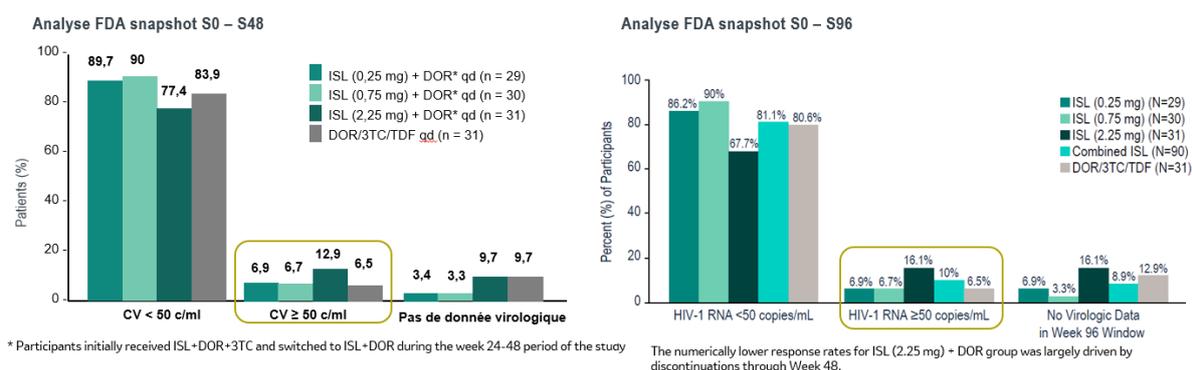


Figure 20 : efficacité virologique à la S48 et S96 (51)

L'efficacité virologique est donc confirmée à S24, S48 et maintenue jusqu'à S96 du switch vers ISL/DOR des patients initiant ISL/DOR/3TC, comparable à celle de DOR/3TC/TDF. Il y a eu une réduction de la CV à S24 : groupes ISL combinés réduction de -2,99 log<sub>10</sub> c/ml et groupe DOR/3TC/TDF réduction de -2,81 log<sub>10</sub> c/ml. Enfin, la réponse immunologique est comparable dans tous les groupes de traitement.(46)

### Sécurité :

Il n'y a pas de différence du taux d'incidence observé dans les groupes ISL, moins d'effets indésirables reliés aux traitements dans le groupe ISL vs DOR/3TC/TDF : en effet 73 % des participants des groupes islatravir combinés et 77 % de ceux du groupe doravirine plus lamivudine plus TDF ont signalé au moins un événement indésirable. Deux participants du groupe islatravir 2,25 mg et un participant du groupe doravirine plus lamivudine plus TDF ont abandonné l'étude en raison d'un événement indésirable. Aucun décès n'a été signalé jusqu'à la semaine 48. (50)

On peut en conclure que l'islatravir a une bonne tolérance aux différentes doses pendant 48 semaines. La majorité des effets indésirables était d'intensité modérée, transitoires et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement.

Ces résultats encourageants, soutiennent le lancement d'un vaste programme de développement de phases 3 chez une population diversifiée de patients VIH-1. La dose de 0,75 mg d'islatravir une fois par jour a été choisie comme dose pour les essais de phase 3 car la plus faible dose permettant d'avoir une activité antivirale à la fois sur les virus WT ainsi que sur ceux présentant les mutations les plus communes de la classe des NRTIs (y compris la M184V), après une dose unique.

**Programme Illuminate** : ce programme a pour objectif d'étudier l'islatravir en association avec la doravine en une prise par jour dans plusieurs études de phase III : (52)

- Etude MK8591A-019 : évaluation de l'activité antirétrovirale, de la tolérance et de la sécurité de la bithérapie chez des patients lourdement traités en une prise/jour chez des patients infectés par le VIH-1 avec un lourd historique thérapeutique. L'étude est en cours de recrutement.
- Etude MK8591A-020 : évaluation de l'activité antirétrovirale, de la tolérance et de la sécurité de la bithérapie vs Biktarvy® (bictégravir/emtricitabine/TAF) en une prise/jour chez des patients infectés par le VIH-1, naïfs. L'étude est en cours de recrutement.
- Etude MK8591A-017 : évaluation en ouvert du switch vers la bithérapie en une prise/jour chez des patients infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés. Le recrutement est terminé.
- Etude MK8591A-018 : évaluation en double aveugle du switch de patients sous Biktarvy® (bictégravir/emtricitabine/TAF) vers la bithérapie en une pris/jour chez des patients infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés. Le recrutement est terminé.

**Programme Imagine** : évaluation de l'association de l'islatravir avec le MK8507 dans une étude de phase 2b, randomisée, contrôlée par traitement actif, en double aveugle. Le switch vers ISL+MK-8507, une fois par semaine chez les adultes atteints du VIH-1 virologiquement contrôlés sous Biktarvy®, une fois/jour est évalué. Le recrutement de cette étude est terminé.

Le MK-8507 est un nouvel inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) en cours de développement clinique en tant que traitement oral en une prise/semaine de l'infection par le VIH-1. Pour appuyer la mise au point du MK-8507, des essais in vitro ont été effectués pour évaluer son profil virologique et comparer son activité à celle des INNTI approuvés en clinique. Il est puissant et présente une activité contre les variants courants associés à la résistance aux INNTI. Il possède une activité antivirale et un profil de résistance similaire à celui de la doravirine et distinct de celui de l'éfavirenz. (53)

Pour résumer, l'islatravir est une molécule prometteuse avec notamment la prise en 1 fois/ semaine, et apporterait une amélioration de la qualité de vie des patients en simplifiant le schéma thérapeutique et limiterait les défauts d'observance et l'émergence de mutations résistantes. Il est également en développement en traitement préventif notamment en prise mensuelle dans 2 études cliniques (MK8591-024 et MK8591-022) ainsi que sous forme d'implant (MK8591-043). Sa longue demi-vie pourrait aussi permettre son utilisation en implant annuel puisqu'une étude de phase 1 a déjà été réalisée pour évaluer la sécurité et la tolérance de cette nouvelle formulation et les résultats étaient positifs sur la tolérance mais également sur les concentrations de médicaments dans le sang. (54) (55)

#### a. Cabotégravir et Rilpivirine

Cette bithérapie associe le cabotégravir, un inhibiteur de l'intégrase analogue structural du dolutégravir ainsi que la rilpivirine, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Vocabria (comprimés de cabotégravir) et Rekambys (comprimés de rilpivirine) ont obtenu l'AMM le 17 décembre 2020 par procédure centralisée uniquement en association, dans « le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI) » (56) comme schéma complet de traitement de courte durée de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes présentant une suppression virologique stable (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mL) :

- Comme traitement préliminaire par voie orale afin d'évaluer la tolérance du patient à l'égard du cabotégravir avant d'amorcer le traitement par Cabenuva;
- Comme traitement de relais à prise orale en cas d'omission d'une injection de Cabenuva

Cabenuva (cabotégravir en suspension injectable à libération prolongée et rilpivirine en suspension injectable à libération prolongée) est indiqué comme schéma de remplacement au schéma antirétroviral curant pour le traitement du VIH-1 des adultes avec une suppression virologique stable (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mL).

Cette indication est une grande avancé pour l'optimisation thérapeutique et la simplification de la prise en charge des schémas thérapeutiques des personnes vivant avec le VIH car l'association est la première bithérapie injectable à libération prolongée disposant d'une AMM dans le traitement du VIH-1.

Le schéma posologique de ce traitement comprend trois phases :

- ✓ **Une phase d'instauration par voie orale** : d'une durée d'un mois, afin d'évaluer la bonne tolérance, avec la prise concomitante d'un comprimé de cabotégravir 30 mg (VOCABRIA) et d'un comprimé de rilpivirine 25 mg (EDURANT1)
- ✓ **Une phase d'instauration des injections** : 1ères injections (doses de charge), une ou deux administrations à 1 mois d'intervalle selon le schéma d'entretien envisagé
- ✓ **Une phase d'entretien** : deux schémas posologiques possibles laissés au choix du prescripteur, soit des injections espacées d'1 mois, soit des injections espacées de 2 mois.

Le temps de demi-vie sérique du cabotégravir est de 3h en prise orale et de 7 jours en injectable et celui de la rilpivirine est de 4h en prise orale et de 3 à 4 jours en injectable.

Les injections (une injection de chaque molécule lors de chaque administration) se font par voie intramusculaire (IM) au niveau de chaque muscle fessier et doivent être réalisées lors de la même visite par un professionnel de santé. (56)

Les 2 études de phase III qui ont permis la mise sur le marché de cette bithérapie sont les études :

- **ATLAS** : étude de phase III de non-infériorité évaluation la bithérapie en traitement de maintenance de la suppression virale chez des patients positifs au VIH-1
- **FLAIR** : étude de phase III de non-infériorité évaluant la bithérapie après induction orale de trithérapie chez des patients positifs au VIH-1 et naïfs de traitement.

i. *Etude ATLAS*

Design :

L'objectif de cette étude était de démontrer, chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés par une trithérapie orale de première ligne, la non-infériorité du passage à la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP administrée une fois par mois par rapport à la poursuite de la trithérapie orale.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Charge virale ARN VIH-1 plasmatique <50 copies/mL
- Traitement ARV continu depuis  $\geq 6$  mois (traitement initial ou 2<sup>nd</sup> traitement).  
Ce traitement devait inclure 2 INTI et en 3<sup>ème</sup> molécule un :
  - o INI à l'exception de ABC/DTG/3TC,
  - o Ou INNTI,
  - o Ou IP boosté (ou atazanavir non boosté)

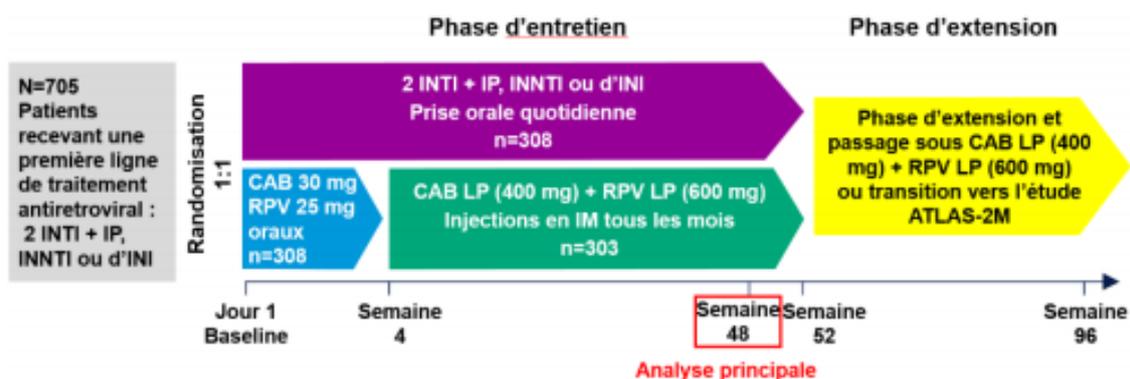


Figure 21: design de l'étude ATLAS (56)

L'étude s'est déroulée en 4 phases (voir figure ci-dessus) :

- Phase de sélection (35 jours) avec randomisation à J1
- Phase d'entretien de J1 à la semaine 52 : phase d'évaluation principale.
- Phase d'extension en ouvert à partir de la semaine 52 : facultative, ouverte aux patients ayant terminé la phase d'entretien et contrôlés virologiquement, pour recevoir la bithérapie IM CAB LP + RPV LP.

Le critère de jugement principal était le suivant : la proportion de patients en échec virologique à la semaine 48, évaluée par un algorithme MSDF (Missing, Switch, Discontinuation equals Failure) selon l'analyse statistique « snapshot » (population ITT-E).

Étaient considérés en échec virologique les patients :

- Avec une charge virale ARN VIH-1  $\geq 50$  copies/mL à la semaine 48 ;
- Ayant arrêté l'étude pour manque d'efficacité ou ;
- Ayant arrêté l'étude pour une autre raison et ayant une charge virale ARN VIH-1  $\geq 50$  copies/mL ou ;
- Ayant changé de traitement antirétroviral.(56)

### Résultats :

Concernant l'efficacité, à la semaine 48 : non infériorité de la bithérapie (92,5% vs 95,5%, IC95% -6,7% à 0,7%) concernant les données d'efficacité donc atteinte de la charge virale  $<50$  copies/ml en intention de traitement. Et l'absence de réponse (défini par une CV  $>50$  copies/ml) a été observée chez 1,6% et 1,0% des patients respectivement pour la bithérapie et la trithérapie.

Pour les résultats concernant la tolérance, l'arrêt du traitement à la suite des effets indésirables a eu lieu chez 5% des patients sous bithérapie et 2% des patients sous trithérapie à 48 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents qui ont conduit à l'arrêt de la thérapie injectable étaient la douleur au point d'injection, les céphalées et l'hépatite virale. (57)

#### *ii. Etude FLAIR*

### Design :

L'objectif principal de l'étude était de démontrer, chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral virologiquement contrôlés après 20 semaines de traitement par la trithérapie orale ABC/DTG/3TC (abacavir/dolutégravir/lamivudine), la non-infériorité du passage à la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP administrée une fois par mois par rapport à la poursuite de cette trithérapie orale.

Les principaux critères d'inclusions étaient les suivant :

- Charge virale ARN VIH-1 plasmatique  $\geq 1\ 000$  copies/mL
- Naïf de traitement par ARV, défini par une exposition  $\leq 10$  jours pour tout ARV précédemment reçu

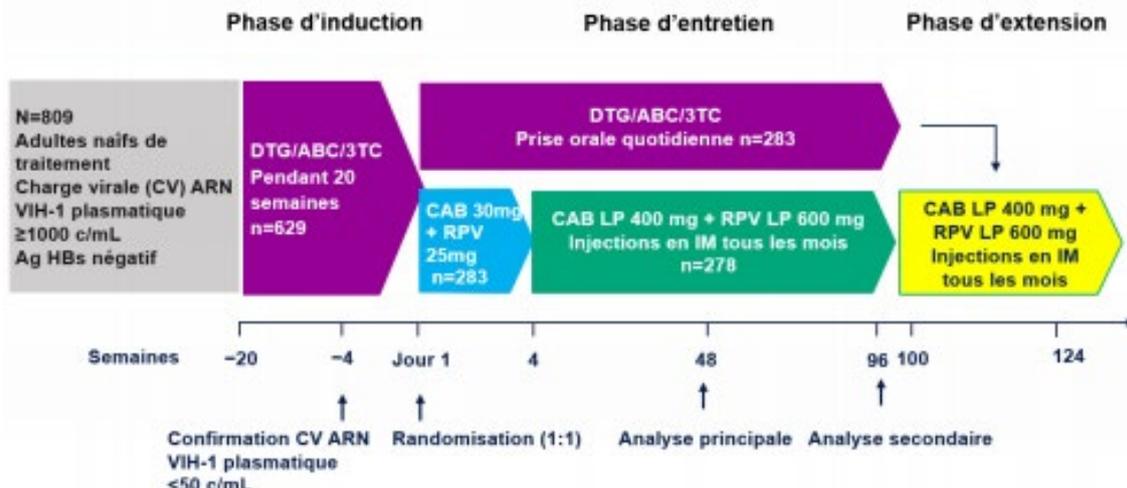


Figure 22 : design de l'étude FLAIR (56)

L'étude s'est déroulée en 4 phases (voir figure ci-dessus) :

- Phase de sélection (35 jours)
- Phase d'induction orale (trithérapie orale) : de la semaine -20 à J1. La semaine -20 correspondait à l'inclusion dans l'étude et J1 à la randomisation et au début de la phase d'entretien
- Phase d'entretien : de J1 à la semaine 100. Seuls les patients avec une charge virale ARN VIH-1 plasmatique <math>< 50\text{ copies/mL}</math> à la semaine - 4 étaient éligibles.
- Phase d'extension en ouvert à partir de la semaine 100 : facultative, ouverte aux patients ayant terminé la phase d'entretien et contrôlés virologiquement. (56)

Les critères de jugement principaux étaient les mêmes que pour l'étude ATLAS.

### Résultats :

Pour l'efficacité, la non-infériorité de la bithérapie vs la trithérapie a été observée à la semaine 48 et la semaine 96 concernant l'atteinte de la charge virale <math>< 50\text{ copies/mL}</math> en intention de traitement. (Semaine 48 : 93,6% vs 93,3%, IC95% -3,7% à 4,5% et semaine 96 : 86,6-89,4%). L'absence de réponse définie comme une CV > 50 copies/ml a été observée chez 2,1% et 2,5% des patients, respectivement pour la bithérapie et la trithérapie per os à la semaine 48 et 3,2% et 2,5% à la semaine 96.

Une 3<sup>ème</sup> étude de phase 3 a permis de soutenir et appuyer la demande d'AMM de la nouvelle bithérapie : l'étude ATLAS-2M.

iii. Etude ATLAS-2M

L'objectif de cette étude était de démontrer la non-infériorité d'un traitement par la bithérapie par voie IM CAB LP+ RPV LP administré une fois tous les 2 mois versus une fois par mois, chez des patients virologiquement contrôlés.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Charge virale ARN VIH-1 plasmatique < 50 copies/mL
- Patient n'ayant pas participé à l'étude ATLAS :
  - o Traitement ARV continu depuis ≥ 6 mois (traitement initial ou 2<sup>nd</sup> traitement), qui devait inclure 2 INTI + INI ou INNTI ou IP boosté (ou atazanavir non boosté)
  - o ≥ 2 mesures de charge virale ARN VIH-1 plasmatique < 50 copies/mL dans les 12 mois précédant l'inclusion.
- Patient ayant participé à l'étude ATLAS : traitement par CAB LP + RPV LP/1 mois ou trithérapie orale pendant ≥ 52 semaines dans l'étude ATLAS(56)
- 

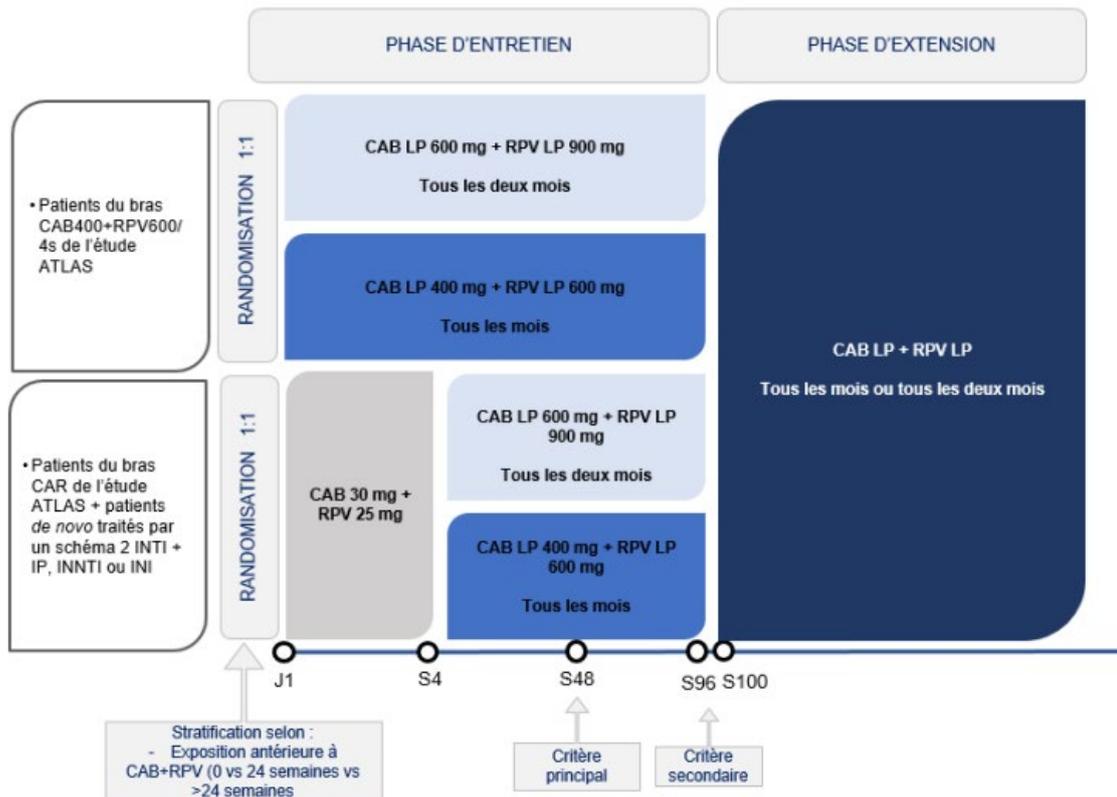


Figure 23 : design de l'étude ATLAS-2M (56)

L'étude était composée de 2 bras chacun divisés en 2 bras :

- Patients issus du groupe bithérapie CAB LP + RPV LP/1 mois de l'étude ATLAS randomisés en 2 groupes : bithérapie tous les mois ou tous les 2 mois
- Patients issus du groupe de la trithérapie de l'étude ATLAS ou naïfs randomisés également en deux groupes : bithérapie tous les mois ou tous les 2 mois avec une phase d'instauration.

Ensuite pour tous les patients, la phase d'extension en ouvert à partir de la semaine 52 : elle était facultative, ouverte aux patients ayant terminé la phase d'entretien de 96 semaines et contrôlés virologiquement.

L'objectif principal de l'étude était la proportion de patients en échec virologique à la semaine 48 évaluée par un algorithme MSDF (analyse ITT-E) selon l'analyse statistique « snapshot »

### Résultats :

A la semaine 48, l'atteinte d'une charge virale indétectable a été atteinte pour 94,3% des patients dans le groupe de la bithérapie injectée tous les deux mois et 93,5 % des patients dans le groupe a la posologie de 1 fois par mois. Concernant l'absence de réponse (CV  $\geq$  50 copies/ml), elle a été observée chez 1,7% des patients du groupe Q8sem et 1,0% des patients du groupe Q4sem.

Concernant la tolérance, après 48 semaines de traitement, l'incidence des EI a été comparable entre les deux groupes de traitement : 91% dans le groupe CAB LP + RPV LP/2 mois versus 92% dans le groupe CAB LP + RPV LP/1 mois. (56)

Cette bithérapie est révolutionnaire dans la prise en charge du VIH et va très certainement soulager et améliorer la vie de beaucoup de patients. Le profil de patient éligible à cette thérapie sera néanmoins à choisir avec précaution. Par exemple il peut être risqué d'instaurer ce traitement à un patient qui est connu pour être perdu vu régulièrement et qui risquerait de ne pas venir aux visites pour les injections. Par ailleurs d'autres patients préféreront rester sur un traitement per os plutôt que l'injectable. Le patient doit être acteur dans la prise de décision du choix de son traitement.

## b. Lénacapavir

### i. Mécanisme d'action

Le lécanapavir est le premier inhibiteur de capsid développé. Alors que la plupart des antirétroviraux agissent à une seule étape de la réplication du VIH, il a un mécanisme d'action original en inhibant la réplication du VIH à plusieurs stades de son cycle de vie.

En effet il va agir de 3 manières : (58)

- Aux premiers stades du cycle de vie du virus, le lécanapavir stabilise l'enveloppe de la capsid et inhibe le désassemblage de l'enveloppe, une étape essentielle à la réplication virale.
- Aux stades avancés du cycle de vie du VIH, le lécanapavir déforme le réseau de la capsid, ce qui entraîne des anomalies dans la structure du virus et il inhibe également la maturation du virus.

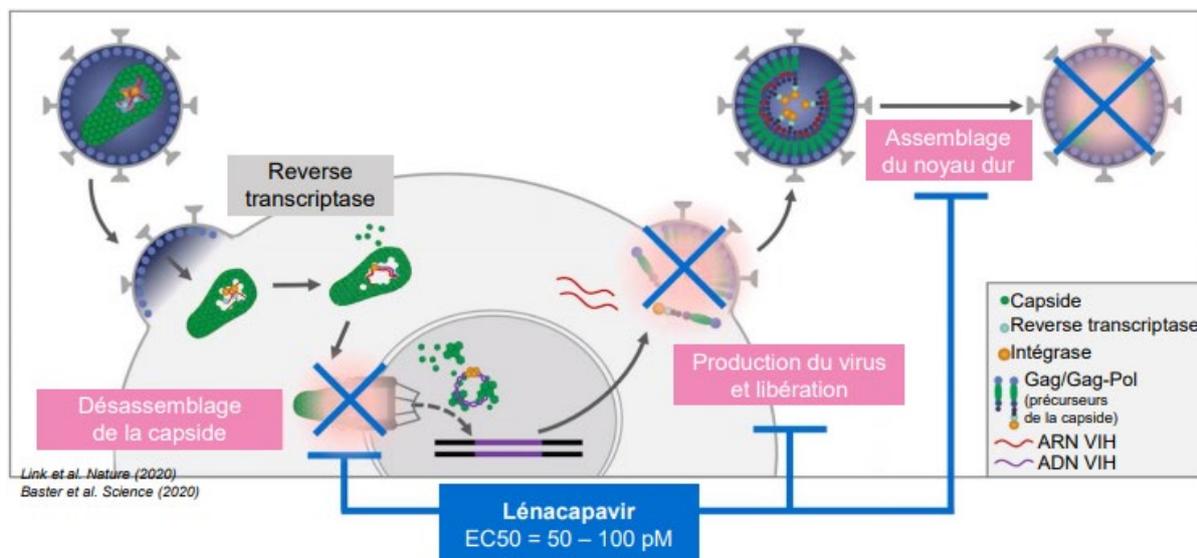


Figure 24 : Mécanisme d'action du lénacavir (58)

Les données in vitro indiquent que cet inhibiteur de capsid est cent fois plus puissant que les ARV couramment prescrits. Actif à de très faibles doses (de l'ordre du picomolaire), il présente une activité antivirale contre plusieurs souches virales résistantes à d'autres classes d'ARV. (59) Par ailleurs, il a une faible cytotoxicité sur des lignées de cellules humaines et cellules primaires (dont les hépatocytes). (60)

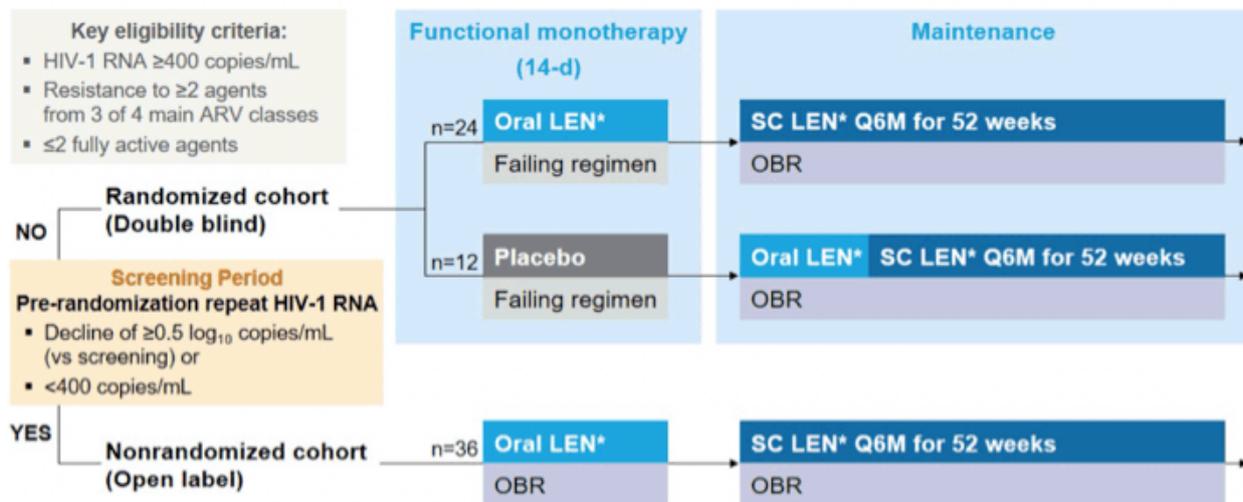
Il a un profil pharmacologique permettant son administration en sous cutanée et les études de phase I ont montrées une activité antivirale puissante et un schéma posologique allant jusque 2 prises par an soit 1 prise tous les 6 mois. (61)

ii. Développement clinique

Etude CAPELLA

Il s'agit d'une étude de phase 2/3 ayant pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du lénacavir chez les patients en échappement thérapeutique.

Les principaux critères d'inclusion étaient des participants qui devaient être sous traitement, avoir une charge virale supérieure à 400 copies, avoir des résistances à au moins deux molécules parmi toutes les classes de médicaments antirétroviraux (ARV) communément utilisées, et ne pouvoir compter que sur l'efficacité complète de deux molécules au total.



\*Oral LEN administered as 600 mg on Days 1 and 2, 300 mg on Day 8, SC LEN administered as 927 mg (2 x 1.5 mL) in the abdomen on Day 15.  
OBR, optimized background regimen (investigational agents, such as fostemsavir, were allowed; ATV, ATV/co, ATV/r, EFV, ETV, NVP, TPV were not allowed).

Figure 25: design de l'étude CAPELLA (62)

Dans CAPELLA, il y a une partie des patients en aveugle avec 2 groupes :

- Un groupe de 24 personnes a pris du lénacavir par voie orale pendant deux semaines, suivi d'une injection de lénacavir tous les six mois, plus le régime de base optimisé.
- Un deuxième groupe de 12 autres participants qui ont pris des pilules placebo pendant deux semaines, puis du lénacavir par voie orale pendant deux semaines supplémentaires, ainsi qu'un traitement de base optimisé, suivi de l'injection de lénacavir tous les 6 mois.

Il y a une deuxième partie de 36 patients en ouvert qui ont pris le lénacavir par voie orale pendant deux semaines, plus le régime de base optimisé dès le départ suivi d'une injection de lénacavir tous les six mois. Ce groupe de patients présentait une aggravation de la maladie plus rapide.

Au total, 72 personnes ont été recrutées dans cette étude.

Les premiers résultats, présentés lors de la CROI 2021, montraient que, dès les 14 premiers jours, 88% des participants avaient constaté une baisse d'au moins 0,5 logs de leur charge virale contre 17 % chez les personnes recevant le placebo. (63) A l'occasion de l'IAS 2021, le professeur Jean-Michel Molina (hôpital Saint-Louis, Paris) a présenté de nouveaux résultats mesurés juste après la seconde injection annuelle. Les données concernent 36 des 72 participants, celles et ceux qui recevaient de fait l'équivalent d'une monothérapie Lénacavir, puisque la combinaison ARV utilisée en parallèle étant malheureusement inefficace. Dans ce groupe, à la 26e semaine, 81% des participants ont une charge virale inférieure à 50 copies/ml et 89% une charge virale inférieure à 400 copies/ml. Ces résultats confirment l'intérêt de ce nouvel injectable pour les personnes en échappement. (64)

Concernant la sécurité du médicament, aucun événement indésirable grave, relié au médicament n'a été observé. Des effets indésirables faibles à modérés tels que des réactions au site d'injection : rougeur, gonflement et douleur ont été observés chez une partie des participants, mais se sont résorbés dans les deux semaines. La présence de nodules ou de petites bosses sous la peau au site d'injection ont été recensés chez 18 % des participants et 11 % présentaient une induration ou un durcissement des tissus. Celles-ci ont disparu après en moyenne 22 semaines pour les nodules et 10 semaines pour le durcissement.

### Etude CALIBRATE :

CALIBRATE est une étude de phase 2 en cours, ouverte, contrôlée versus molécule active chez les patients naïfs infectés par le VIH-1, conçue pour évaluer l'efficacité et le profil de tolérance des schémas thérapeutiques contenant du lénacapavir.

Les patients ont été randomisés dans 4 groupes :

- **Bras 1** : les patients ont reçu du lénacapavir par voie sous-cutanée toutes les 26 semaines, après une période d'introduction par voie orale, ainsi que de l'emtricitabine/tenofovir alafenamide (F/TAF) par voie orale tous les jours à partir du jour 1. A la semaine 28, les patients avec une CV < 50 copies/mL ont switché le F/TAF pour du TAF par voie orale tous les jours, tout en continuant à recevoir du lénacapavir.
- **Bras 2** : il s'agit du même schéma que le bras 1 mais à la semaine 28, les patients qui avaient une CV < 50 copies/ml ont switché sur du bictégravir par voie orale tous les jours, tout en continuant à recevoir du lénacapavir.
- **Bras 3** : les patients recevaient le lénacapavir oral quotidien avec le F/TAF.
- **Bras 4** : les patients recevaient bictégravir/F/TAF (B/F/TAF) par voie orale quotidiennement

L'objectif principal de cette étude et la proportion de patients avec une CV < 50 copies/ml à 54 semaines.

Des résultats préliminaires à la semaine 28 ont été présentés à l'IAS 2021 et décrivent des résultats encourageants pour le lénacapavir. En effet, selon l'analyse ITT, la charge virale était <50 copies/mL chez 94% (147/157) contre 100% (25/25) dans les groupes groupés lénacapavir vs contrôle respectivement. (65),,,,,,

Le lénacapavir a été généralement bien toléré. Les EI les plus fréquents observés à ce jour dans l'étude CALIBRATE chez les personnes ayant reçu du lénacapavir par voie sous-cutanée étaient des réactions au site d'injection, qui étaient généralement d'intensité légère. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient un gonflement du site d'injection (18 %) et un érythème (17 %). Il est important de noter qu'il n'y a eu aucun EI grave lié au médicament à l'étude. Deux participants ont abandonné l'étude en raison d'EI (tous deux dus à une légère induration au point d'injection). Un participant a présenté une résistance aux médicaments de l'étude apparue au cours du traitement. (66)

Ces résultats soutiennent l'évaluation en cours et la poursuite du développement du lénacapavir en association avec d'autres agents partenaires à action prolongée pour le traitement de l'infection par le VIH-1 comme par exemple l'islatravir décrit précédemment.

Au regard de ces données favorables, Gilead a soumis fin juin, une demande d'autorisation de mise sur le marché à l'agence américaine des médicaments (FDA). Une demande sera prochainement faite au niveau de l'agence européenne des médicaments (EMA). S'il est autorisé, il serait le premier traitement contre le VIH-1 en administrations bi-annuelle. (59) (66) Cette molécule est un espoir pour les patients lourdement traités et résistant mais également une avancée prometteuse en terme d'optimisation du schéma thérapeutique et d'amélioration de la qualité de vie des patients.

### c. VRC01

#### i. Mécanisme d'action et propriétés

Le VRC01 est un anticorps monoclonal neutralisant à large spectre contre le VIH que l'on appelle aussi bNAb pour *broadly neutralizing antibodies*. (7)

Les infections virales sont contrôlées grâce à la réponse immunitaire adaptative via les lymphocytes T cytotoxiques qui éliminent les cellules infectées. Cependant, les anticorps jouent un rôle complémentaire grâce à leur fonction effectrice via la cytotoxicité anticorps-dépendante. Les anticorps neutralisants ont un rôle important car ils contrôlent les infections via leurs fonctions effectrices et neutralisantes mais surtout ils protègent des réinfections car ils inhibent les étapes précoces de l'infection cellulaire des lymphocytes : ils inhibent l'interaction virus-récepteur, la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire par exemple. C'est cette activité neutralisante et qui fait partie de l'immunité humorale qui est recherchée lors de l'injection de vaccin par exemple contre la rougeole ou encore l'hépatite B.

Les anticorps ne sont pas forcément neutralisants. Les anticorps de liaison ou anticorps non neutralisant se lient spécifiquement à l'agent infectieux mais n'interfèrent pas avec sa capacité d'infection. Ils signalent aux cellules immunitaires que la particule étrangère a été ciblée puis elle est traitée et détruite par les cellules immunitaires recrutées.

Chez la plupart des individus, la réponse neutralisante est dite à spectre étroit car elle est capable de neutraliser uniquement les souches virales hébergées par l'individu. Mais certains patients (moins de 5%) développent des anticorps de très larges spectres appelés les anticorps bNAb qui sont capables de neutraliser un grand nombre de souches y compris de sous-types différents.

La stratégie est d'isoler ces anticorps monoclonaux humains à partir des lymphocytes B des sujets qui les produisent. L'obtention de ces anticorps bNAb a permis d'identifier les régions de l'enveloppe du VIH qui étaient ciblées. Elles sont 5, appelées sites de vulnérabilité et couvrent les régions conservées quel que soit le sous-type de VIH-1.

La cible du VRC01 est la glycoprotéine de surface gp120 du VIH qui est le site de liaison au CD4, appelé CD4bs pour *CD4 binding site*. Cette cible est visible sur la figure ci-dessous qui illustre un spicule de glycoprotéines de l'enveloppe du VIH avec en gris clair la gp120 externe et en gris foncé la gp41 transmembranaire. Les principaux bNAb sont indiqués au niveau de chacun des cinq sites de vulnérabilité d'une couleur différente.

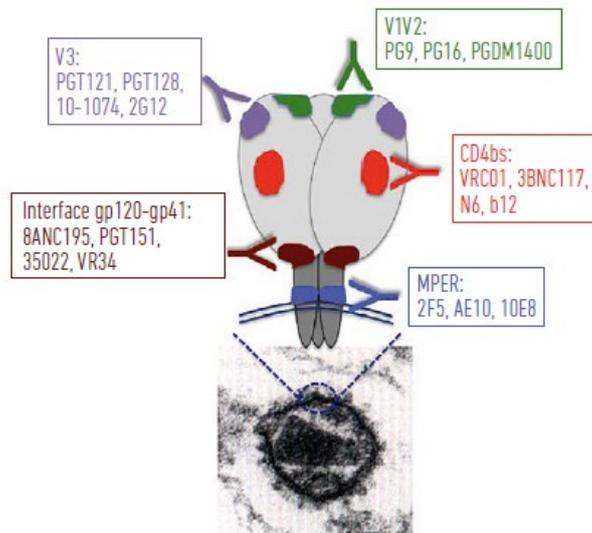


Figure 26 : cibles des bNAb sur l'enveloppe virale du VIH (7)

Le spectre d'activité (% de virus neutralisé à une concentration comprise entre 10 et 50 mg/mL) du VRC01 est efficace ainsi que sa CI50 comme illustré sur la figure ci-dessous. On voit également le spectre et la concentration CI50 pour les principaux autres bNAb. Les bNAb de 1ère génération (b12, 2G12, 2F5, 4E10) sont représentés par des cercles non remplis et les bNAb de 2e génération par des cercles colorés.

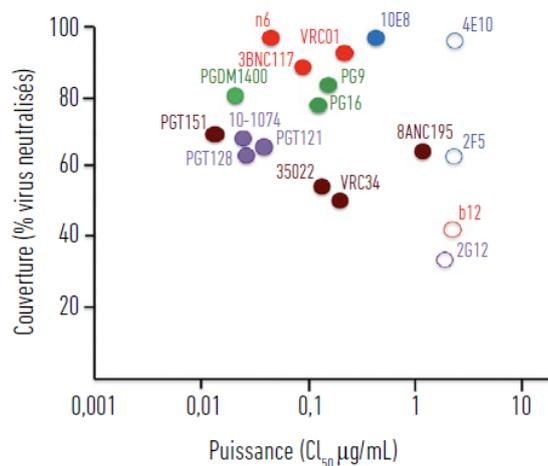


Figure 27: représentation du spectre d'activité (% de virus neutralisé à une concentration comprise entre 10 et 50 mg/mL) et de la concentration inhibitrice 50 moyenne (CI50) pour les principaux bNAb. (7)

Les études précliniques avec administration de bNAb seul ou en association ont montré une chute rapide de la charge virale plasmatique sous le seuil de détection, maintenue pendant plusieurs semaines correspondant à la durée de vie des immunoglobulines puis survenait un rebond viral soit lié à la concentration des anticorps devenue insuffisante ou soit à l'émergence de mutants d'échappement. Ces études confirment donc la sélection de mutants résistants en cas de monothérapie cependant ce qui est très intéressant c'est qu'à la différence des antirétroviraux, les bNAb diminuent de façon significative l'ADV viral associé aux cellules dans le sang mais aussi dans les ganglions et la muqueuse intestinale. Les bNAB ont donc une action sur le réservoir cellulaire. (7)

Face à ces résultats prometteurs, le VRC01 a été développé en clinique.

*ii. En clinique*

Etude de phase 2 en monothérapie :

Un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo a été réalisé en Thaïlande. Les participants admissibles étaient âgés de 20 à 50 ans, avaient commencé un traitement antirétroviral pendant une infection aiguë, prenaient un traitement antirétroviral depuis plus de 24 mois, avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml lors de trois mesures consécutives, avaient plus de 400 cellules CD4 par  $\mu$ L, et étaient généralement en bonne santé. (67)

Les participants éligibles ont été randomisés dans 2 bras pour recevoir le VRC01 (40 mg/kg) ou un placebo (solution saline) par voie intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à 24 semaines pendant l'interruption analytique, suivie d'une observation continue hors de tout traitement. L'interruption analytique du traitement antirétroviral est une caractéristique importante dans la recherche sur le VIH, qui cherche à obtenir une suppression virale soutenue en l'absence de traitement antirétroviral lorsque l'objectif est de mesurer les effets de nouvelles interventions thérapeutiques sur le délai de rebond de la charge virale.(68) Les participants ont été suivis de près et ont repris le traitement antirétroviral si leur charge virale atteignait 1 000 copies/ml.

Les objectifs principaux étaient d'évaluer la fréquence des effets indésirables graves et la proportion de participants avec moins de 50 copies/ml 24 semaines après l'interruption du traitement. Les analyses d'efficacité ont inclus tous les participants qui ont reçu au moins une dose complète du produit de l'étude, et les analyses de sécurité ont inclus tous les participants aux traitements de l'étude.

Entre le 8 août 2016 et le 9 janvier 2017, 19 hommes ont été répartis au hasard, 14 dans le groupe VRC01 et cinq dans le groupe placebo. Un participant du groupe VRC01 a reçu une perfusion partielle sans subir d'interruption de traitement. Les 18 autres participants ont tous reçu au moins une perfusion complète.

Aucun événement indésirable grave n'a été signalé dans les deux groupes. Un seul participant du groupe VRC01 a atteint le critère d'efficacité primaire de suppression virale 24 semaines après l'interruption du traitement antirétroviral. Les 17 autres ont repris leur traitement en raison d'un rebond virologique supérieur à 1000 copies/mlmL avant 24 semaines. Dans le groupe placebo, aucun patient n'a atteint le critère d'efficacité primaire.

Il est important de noter que les résultats ont été obtenus auprès d'une population de participants relativement petite et soigneusement sélectionnée, composée principalement d'hommes thaïlandais atteints du sous-type CRF01\_AE du VIH-1, et peuvent ne pas être généralisables à d'autres populations. Le nombre de participants randomisés était inférieur à celui visé, ce qui a réduit la puissance de l'étude pour détecter des effets significatifs.

La conclusion est que la monothérapie par VRC01 chez les personnes qui ont commencé un traitement antirétroviral pendant une infection aiguë par le VIH a été bien tolérée mais n'a pas augmenté de manière significative le nombre de participants présentant une suppression virale 24 semaines après l'interruption du traitement. En plus de la puissance, une autre limite de cette étude est qu'on ne connaît pas la dose idéale du VRC01, une dose plus élevée de VRC01 pourrait avoir une bonne tolérance et être efficace. L'analyse des résistances a également été faite dans cette étude et il n'y a pas eu d'émergence de résistance, donc cette étude a démontré qu'une interruption de traitement étroitement surveillée avec un seuil de charge virale bas pour la reprise du traitement antirétroviral peut être réalisée en toute sécurité pour évaluer l'impact des interventions thérapeutiques. Le développement futur du VRC01 et d'autres immunothérapies pour le VIH se fera dans le cadre de régimes combinés qui incluent plusieurs traitements dirigés contre des cibles thérapeutiques uniques.

Le choix a été fait d'associer le VRC01LS au 10-1074.

VRC01LS est une version modifiée de VRC01, conçue pour augmenter sa demi-vie sérique grâce à une affinité de liaison accrue avec le récepteur Fc néonatal. En phase I chez des adultes sains, VRC01LS était bien toléré lorsqu'il était administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée et sa demi-vie était plus de 4 fois supérieure à celle du VRC01. Son avantage sera l'utilisation de dose plus faible ainsi que des prises espacées.

10-1074 est un anticorps monoclonal à large spectre de 2<sup>ème</sup> génération comme le VRC01. Sa cible est cependant différente, il cible le site glycopeptidique localisé dans la région variable V3.

Après une étude de phase 1 pour évaluer si la bithérapie d'anticorps est tolérée et contrôle le VIH chez des patients sans ART (après avoir été stable ou ARV) une étude de phase 1/2 a été réalisée chez des enfants.

### Etude de phase 1/2 en combinaison :

Il s'agit de l'étude Tatelo, qui est une étude en ouvert, non randomisée évaluant l'impact des deux anticorps neutralisants, VRC01LS et 10-1074 sur le maintien de la suppression du VIH dans une cohorte d'enfants traités précocement au Botswana.

Les enfants devaient avoir entre 96 semaines à 5 ans à l'inclusion pour pouvoir participer à l'étude et avoir une charge virale < 40 copies/mL pendant au moins 24 semaines avant l'entrée.

Les objectifs principaux sont d'évaluer la fréquence des événements indésirables (EI) associés au traitement, la gravité des EI associés au traitement, la proportion d'enfants qui maintiennent une charge virale ARN plasmatique du VIH-1 inférieur à 400 copies/mL, après avoir commencé les perfusions de VRC01LS et de 10-1074 (mesuré jusqu'à la semaine 24) et la proportion d'enfants qui maintiennent leur ARN plasmatique du VIH-1 à moins de 40 copies/mL, après l'initiation des perfusions de VRC01LS et de 10-1074.

Cette étude se déroule en 2 parties :

Première partie avec évaluation de la pharmacocinétique et 2 bras :

- Bras 1 : 6 patients continuent leur traitement antirétroviral et reçoivent le VRC01LS aux semaines 0, 4 et 8 en intraveineux.
- Bras 2 : 6 patients continuent leur traitement antirétroviral et reçoivent le 10-1074 aux semaines 0, 4 et 8 en intraveineux.

Deuxième partie composée de 3 étapes :

- Etape 1 : les patients continuent de prendre leur traitement antirétroviral et reçoivent en plus le VRC01 + le 10-1074LS aux semaines 0, 4 et 8.
- Etape 2 : les patients qui sont toujours en suppression virale arrête leur traitement antirétroviral et continue le VRC01LS et le 10-1074 en maintenance pendant 24 semaines.
- Etape 3 : les anticorps sont arrêtés et les patients reprennent leur traitement antirétroviral.

Pour le moment seulement quelques résultats de la partie pharmacocinétique sont disponibles. Les perfusions IV de VRC01LS et de 10-1074 ont été bien tolérées en tant que bithérapie chez les enfants, et ont généré des concentrations similaires à celles suivant l'administration d'un seul bNAb. L'administration mensuelle de VRC01LS à 15 mg/kg et de 10-1074 à 30 mg/kg permet d'atteindre les concentrations cibles à l'état d'équilibre. (69)

Le développement du VRC01 et du VRC01LS ont été partiellement détaillé ci-dessus mais de nombreux autres bNAb sont actuellement en développement également.

De plus ces anticorps neutralisants sont également très étudiés en prévention pour la création d'un vaccin.

Les anticorps neutralisant à large spectre ont une longue demi-vie et répondent donc à l'objectif du long acting puisque les administrations espacées pourront être réalisées. Un avantage supplémentaire est que comparé aux ARV, ils inhibent l'infection de nouvelles cellules mais en plus de cela, ils éliminent les cellules infectées exprimant les antigènes viraux et atteignent donc les réservoirs. (7)

#### d. Autres molécules

D'autres molécules agissant en long acting sont également développées actuellement mais seront moins détaillées dans ce travail.

Il y a par exemple le **leronlimab**, un anticorps monoclonal (mAb) développé comme traitement d'entretien à action prolongée et agent unique. Également appelé le PRO 140 (anticorps monoclonal humanisé CCR5) il a démontré à travers 4 essais cliniques de phase 2 et 3, une puissante activité antivirale en tant qu'agent unique pendant plus de 4 ans en injection sous-cutanée (SC) hebdomadaire chez des patients infectés exclusivement par le VIH-1 de tropisme CCR5. Cette molécule présente une barrière génétique élevée pour bloquer l'entrée du VIH-1, une tolérance favorable et des interactions médicamenteuses et alimentaires limitées. (70) CytoDyn a déposé une demande d'homologation du leronlimab auprès de la FDA dans cette indication. (71)

Il y a également l'**UB-421**, un anticorps monoclonal qui se lie aux récepteurs CD4 pour bloquer l'entrée du VIH-1. D'après les données in vitro, il a une activité sur tous les isolats VIH testés et il présente une affinité de liaison au domaine 1 du CD4 50 à 100 fois plus élevée que la gp120 du VIH. Un essai ouvert de phase 2 chez 29 patients positifs au VIH contrôlés virologiquement a évalué, lors d'une interruption thérapeutique programmée, une monothérapie de UB-421 sous forme de 8 perfusions intraveineuses (cohorte 1 : 10 mg/kg toutes les semaines ou cohorte 2 : 25 mg/kg toutes les 2 semaines). Durant la phase de monothérapie, aucun participant n'a eu de rebond de CV supérieur à 400 c/ml ; 8 participants (28 %) ont eu des blips (entre 21 et 142 c/ml). Chez 5 participants ayant retardé la reprise thérapeutique, le rebond virologique est survenu entre 35 et 62 jours après la dernière dose d'UB-421. Les lymphocytes CD4 sont restés stables durant l'essai. Un rash a été constaté fréquemment (52 %) mais généralement transitoire et minime, ne conduisant à l'arrêt que dans un cas. Une étude de phase III va démarrer à plus grande échelle en décembre 2021 pour évaluer l'efficacité et innocuité de l'UB-421 en monothérapie en remplacement d'un traitement antirétroviral stable chez des adultes infectés par le VIH-1.

Les stratégies de long acting grâce aux molécules avec des longues demi-vie font rêver les médecins et les patients puisqu'elles permettent un allègement thérapeutique avec des prises de traitement espacées. Mais ces schémas thérapeutiques ont des limites et notamment d'un point de vue observance. En effet les oublis de doses peuvent être plus fréquents avec une prise hebdomadaire plutôt qu'une prise quotidienne. Un autre exemple de risque de non-observance, les traitements en injectables qui nécessitent des visites chez son médecin de ville ou à l'hôpital 1 fois par mois ou plusieurs fois par mois nécessitent de la part des patients d'être volontaires et conscients des déplacements supplémentaires et une bonne organisation. Une bonne réflexion sur le choix des patients pour ce type de traitement devra être faite.

## V. Conclusion générale :

Comme nous l'avons vu, le VIH est une maladie bien connue du monde médicale, qui touche encore de nombreux patients et est non curable ce qui implique que les patients atteints de cette maladie auront un traitement à vie.

Les molécules disponibles sont nombreuses, elles permettent l'individualisation du traitement mais elles sont également efficaces et généralement bien tolérées. Cependant il reste toujours un besoin médical que ce soit en termes de résistance, pardonance, tolérance ou encore d'allégement thérapeutique. C'est justement sur ce dernier point que le développement dans le VIH accentue ses recherches puisque presque tous les traitements antirétroviraux actuellement disponibles impliquent la prise d'un médicament au moins une fois par jour. L'allégement thérapeutique peut se traduire par la réduction du nombre de molécule donc par exemple avec le passage de trithérapie vers la bithérapie pour réduire les effets indésirables des antirétroviraux mais peut également se traduire par l'espacement des prises.

Cela est possible grâce aux molécules dites long-acting avec une longue demi-vie et permettent la prise de traitement par voie orale une fois par semaine, une fois par mois ou encore par voie injectable une fois par mois, tous les 6 mois voir annuelle. Ces molécules disponibles et en développement sont nombreuses et représente l'avenir afin de soulager et améliorer la qualité de vie des patients vivant avec le VIH.

Une autre stratégie d'allégement thérapeutique qui n'a pas été décrite ici est la stratégie dite 4D qui consiste en la prise de traitement pendant 4 jours par semaine à la place de 7 jours. Des résultats positifs sont déjà disponibles et rassurant sur cette pratique qui pourrait bientôt être recommandée et pratiquée en routine.

Le VIH reste un problème de santé publique et on peut se demander pourquoi un vaccin contre le VIH n'est toujours pas disponible alors qu'un vaccin contre le SARS-Cov 2 a été développé et mis à disposition des patients rapidement. Cela est principalement dû à deux caractéristiques propres au VIH. Tout d'abord, si pour le SARS-CoV-2 et les autres pathogènes pour lesquels il existe un vaccin (rougeole, etc.), notre corps est capable de produire des anticorps permettant de neutraliser naturellement ces infections, le VIH ne stimule pas de réponse immunitaire suffisante lorsqu'il nous infecte : voilà pourquoi personne ne guérit du VIH. Les chercheurs ne savent pas laquelle réaction immunitaire induire. Ils doivent également trouver une parade pour amener notre immunité à mobiliser ses troupes et parvenir à combattre tout de même efficacement le VIH. Cela est très long et la deuxième caractéristique est que le VIH mute sans cesse. Cette instabilité génétique est dû à la transcriptase inverse que nous avons décrite et qui introduit beaucoup d'erreurs dans son génome. De ce fait, les anticorps développés pour se défendre contre une des formes du VIH peuvent ne pas être efficaces contre une autre souche. Le schéma de vaccination classique consistant à induire la production d'anticorps contre une ou quelques souches d'un virus ne peut pas être efficace contre le VIH. D'où la nécessité de trouver une "astuce" pour arriver à un vaccin capable d'immuniser contre de nombreuses souches en même temps. Plusieurs essais cliniques ont été réalisés et sont en cours,

les résultats sont plutôt rassurants et les techniques utilisées sont sur la bonne voie mais il reste encore du chemin à parcourir avant d'avoir un vaccin efficace.

# Bibliographie

1. Le sida en dix grandes dates [Internet]. Sciences et Avenir. 2019 [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-sida-en-dix-grandes-dates\\_131939](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-sida-en-dix-grandes-dates_131939)
2. Hahn BH, Shaw GM, De KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science*. 2000;287(5453):607-14.
3. Le point sur l'origine du VIH et sa diffusion dans l'espèce humaine [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.pistes.fr/transcriptases/92\\_1309.htm](https://www.pistes.fr/transcriptases/92_1309.htm)
4. Huet T, Cheynier R, Meyerhans A, Roelants G, Wain-Hobson S. Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1. *Nature*. 1990;345(6273):356-9.
5. Le Sida : vingt ans après [Internet]. Planet-Vie. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/le-sida-vingt-ans-apres>
6.  Origine du virus de l'immunodéficience humaine - Définition et Explications [Internet]. Techno-Science.net. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Origine-du-virus-de-l-immunodeficiency-humaine.html>
7. Livre AfraVIH [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.livre-afra VIH.org/>
8. Raffi F, Hoen JRB. Le Meilleur de ... CROI 2009. 2009;210.
9. Murphy K, Weaver C. Janeway's immunobiology. Garland science; 2016.
10. Kuo H-H, Lichterfeld M. Recent progress in understanding HIV reservoirs. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(2):137.
11. Domingo E, Holland J. RNA virus mutations and fitness for survival. *Annu Rev Microbiol*. 1997;51(1):151-78.
12. Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med*. 1996;124(7):654-63.
13. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2016;16.
14. Carter CC, Onafuwa-Nuga A, McNamara LA, Riddell J, Bixby D, Savona MR, et al. HIV-1 infects multipotent progenitor cells causing cell death and establishing latent cellular reservoirs. *Nat Med*. 2010;16(4):446-51.
15. Dépister le VIH [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/vih/depistage>
16. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet [Internet]. [cité 27 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
17. Données épidémiologiques VIH/sida France 2019 | Sidaction - Recherche Google [Internet]. [cité 27 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=Donn%C3%A9es+%C3%A9pid%C3%A9miologiques+VIH%2Fs>

ida+France+2019+%7C+Sidaction&rlz=1C1GCEB\_enUS868US868&oq=Donn%C3%A9es+%C3%A9pid%C3%A9miologiques+VIH%2Fsida+France+2019+%7C+Sidaction&aqs=chrome..69i57.1204j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8

18. Bressy J. Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts [Internet]. Conseil national du sida et des hépatites virales. 2019 [cité 27 juill 2021]. Disponible sur: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>
19. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2018;27.
20. Thompson M, Lalezari JP, Kaplan R, Pinedo Y, Pena OAS, Cahn P, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in antiretroviral-experienced subjects: week 48 analysis of AI438011, a phase IIb, randomized controlled trial. *Antivir Ther*. 2017;22(3):215-23.
21. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J-M, Workman C, Tomažič J, et al. HLA-B\* 5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358(6):568-79.
22. Marcus JL, Neugebauer RS, Leyden WA, Chao CR, Xu L, Quesenberry Jr CP, et al. Use of abacavir and risk of cardiovascular disease among HIV-infected individuals. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71(4):413-9.
23. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *Aids*. 2007;21(10):1273-81.
24. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(1):43-52.
25. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *The Lancet*. 30 août 2003;362(9385):679-86.
26. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis*. 2011;204(8):1191-201.
27. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *Aids*. 2008;22(12):1389-97.
28. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Casetti I, Girard P-M, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *Aids*. 2009;23(13):1679-88.
29. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med*. 2014;161(7):461-71.
30. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, Van Lunzen J, Bloch M, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs.

efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. *Aids*. 2014;28(7):989-97.

31. Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *The Lancet*. 2012;379(9835):2439-48.
32. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina J-M, Gathe J, Ramanathan S, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2012;379(9835):2429-38.
33. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*. 2015;385(9987):2606-15.
34. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink H, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med*. 2017;18(1):56-63.
35. Peñafiel J, de Lazzari E, Padilla M, Rojas J, Gonzalez-Cordon A, Blanco JL, et al. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(6):1752-9.
36. Lortholary O, Roussillon C, Boucherie C, Padoin C, Chaix M-L, Breton G, et al. Tenofovir DF/emtricitabine and efavirenz combination therapy for HIV infection in patients treated for tuberculosis: the ANRS 129 BKVIR trial. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(3):783-93.
37. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):459-67.
38. Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010;7(3):152-60.
39. guidelines-10.1\_30032021\_1.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.1\\_30032021\\_1.pdf](https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.1_30032021_1.pdf)
40. Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science*. 1989;246(4934):1155-8.
41. Morand-Joubert L. Construction et validation des algorithmes de résistance du VIH aux antirétroviraux. *Virologie*. 2003;7(4):281-8.
42. Gulick RM, Flexner C. Long-acting HIV drugs for treatment and prevention. *Annu Rev Med*. 2019;70:137-50.
43. May MT, Gompels M, Delpech V, Porter K, Orkin C, Kegg S, et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 2014;28(8):1193.

44. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink H-J, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczak D, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017;390(10101):1499-510.
45. Long-Acting Antiretroviral Therapies for HIV Treatment and Prevention [Internet]. Contagion Live. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.contagionlive.com/view/long-acting-antiretroviral-therapies-for-hiv-treatment-and-prevention>
46. Tolerability, Safety, and Efficacy of Islatravir (MK-8591) at Doses of 0.25 to 2.25 mg QD, in Combination With Doravirine and Lamivudine Through 24 Weeks in Treatment-Naïve Adults With HIV-1 Infection [Internet]. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.natap.org/2019/IAS/IAS\\_15.htm](https://www.natap.org/2019/IAS/IAS_15.htm)
47. Markowitz M, Grobler JA. Islatravir for the treatment and prevention of infection with the human immunodeficiency virus type 1. *Curr Opin HIV AIDS*. 2020;15(1):27-32.
48. Grobler J, Huang Q, Hazuda D, Lai M. Efficacy of MK-8591 against diverse HIV-1 subtypes and NRTI-resistant clinical isolates. In JOHN WILEY & SONS LTD THE ATRIUM, SOUTHERN GATE, CHICHESTER PO19 8SQ, W ...; 2018.
49. Matthews RP, Schurmann D, Rudd DJ, Levine V, Fox-Bosetti S, Zhang S, et al. Single doses as low as 0.5 mg of the novel NRTTI MK-8591 suppress HIV for at least seven days. In 2017.
50. Molina J-M, Yazdanpanah Y, Afani Saud A, Bettacchi C, Chahin Anania C, DeJesus E, et al. Islatravir in combination with doravirine for treatment-naïve adults with HIV-1 infection receiving initial treatment with islatravir, doravirine, and lamivudine: a phase 2b, randomised, double-blind, dose-ranging trial. *Lancet HIV*. juin 2021;8(6):e324-33.
51. Islatravir in Combination With Doravirine Maintains HIV-1 Viral Suppression Through 96 Weeks [Internet]. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.natap.org/2020/GLASGOW/GLASGOW\\_11.htm](https://www.natap.org/2020/GLASGOW/GLASGOW_11.htm)
52. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
53. CROI 2021: Dosing for once-weekly oral ART: islatravir plus MK-8507 studies due to start in 2021 | HTB | HIV i-Base [Internet]. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://i-base.info/htb/40158>
54. Reformulated islatravir implant should provide PrEP for over a year [Internet]. aidsmap.com. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.aidsmap.com/news/mar-2021/reformulated-islatravir-implant-should-provide-prep-over-year>
55. Merck Presents Results from Phase 1 Trial Evaluating Investigational Islatravir Subdermal Implant for the Prevention of HIV-1 Infection at CROI 2021 [Internet]. Merck.com. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.merck.com/news/merck-presents-results-from-phase-1-trial-evaluating-investigational-islatravir-subdermal-implant-for-the-prevention-of-hiv-1-infection-at-croi-2021/>
56. VOCABRIA (cabotégravir) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3263063/fr/vocabria-cabotegravir](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263063/fr/vocabria-cabotegravir)

57. Cabotégravir (CBG) + Rilpivirine (RPV) [Internet]. Guide Thérapeutique VIH/VHC. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.guidetherapeutiquevih.com/medicament/cabotegravir-cbg-rilpivirine-rpv/>
58. Palich DR. CROI 2021 : restitution patients, inter-COREVIH. :12.
59. IAS 2021 : le Lenacapavir, une injection biannuelle pour contrer les multirésistances aux ARV [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://transversalmag.fr/articles-vih-sida/1622-ias-2021-le-lenacapavir,une-injection-biannuelle-pour-contrer-les-multiresistances-aux-arv>
60. Yant SR, Mulato A, Stepan G, Villasenor AG, Jin D, Margot NA, et al. GS-6207, a potent and selective first-in-class long-acting HIV-1 capsid inhibitor. In: Proceedings of the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA. 2019. p. 4-7.
61. RANA AI, CASTILLO-MANCILLA JR, TASHIMA KT, LANDOVITZ RL. Advances in Long-Acting Agents for the Treatment of HIV Infection. *Drugs*. avr 2020;80(6):535-45.
62. POTENT ANTIVIRAL ACTIVITY OF LENACAPAVIR IN PHASE 2/3 IN HEAVILY ART-EXPERIENCED PWH [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: [https://www.natap.org/2021/CROI/croi\\_47.htm](https://www.natap.org/2021/CROI/croi_47.htm)
63. POTENT ANTIVIRAL ACTIVITY OF LENACAPAVIR IN PHASE 2/3 IN HEAVILY ART-EXPERIENCED PWH [Internet]. CROI Conference. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://www.croiconference.org/abstract/potent-antiviral-activity-of-lenacapavir-in-phase-2-3-in-heavily-art-experienced-pwh/>
64. Efficacy and safety of long-acting subcutaneous lenacapavir in phase 2/3 in heavily treatment-experienced people with HIV: week 26 results (Capella study) [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: [https://www.natap.org/2021/IAS/IAS\\_29.htm](https://www.natap.org/2021/IAS/IAS_29.htm)
65. IAS 2021: lenacapavir studies show impressive results in naive, extensive drug resistance and potential as PrEP | HTB | HIV i-Base [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://i-base.info/htb/41003>
66. New Phase 3 Data Support the Sustained, Long-Acting Efficacy of Lenacapavir, Gilead's Investigational HIV-1 Capsid Inhibitor [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2021/7/new-phase-3-data-support-the-sustained-longacting-efficacy-of-lenacapavir-gileads-investigational-hiv1-capsid-inhibitor>
67. Crowell TA, Colby DJ, Pinyakorn S, Sacdalan C, Pagliuzza A, Intasan J, et al. Safety and efficacy of VRC01 broadly neutralising antibodies in adults with acutely treated HIV (RV397): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet HIV*. mai 2019;6(5):e297-306.
68. Julg B, Dee L, Ananworanich J, Barouch DH, Bar K, Caskey M, et al. Recommendations for analytical antiretroviral treatment interruptions in HIV research trials—report of a consensus meeting. *Lancet HIV*. 1 avr 2019;6(4):e259-68.
69. SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF VRC01LS AND 10-1074 AMONG CHILDREN IN BOTSWANA [Internet]. CROI Conference. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.croiconference.org/abstract/safety-and-pharmacokinetics-of-vrc01ls-and-10-1074-among-children-in-botswana/>

70. Leronlimab - Patient | NIH [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur:  
<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/drugs/leronlimab/patient>
  
71. PRO 140 SC: LONG-ACTING, SINGLE-AGENT MAINTENANCE THERAPY FOR HIV-1 INFECTION [Internet]. CROI Conference. [cité 31 août 2021]. Disponible sur:  
<https://www.croiconference.org/abstract/pro-140-sc-long-acting-single-agent-maintenance-therapy-hiv-1-infection/>

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2021/2022

**Nom :** Prévot  
**Prénom :** Eugénie

**Titre de la thèse :**

Le VIH de type 1, prise en charge thérapeutique actuelle et traitements futurs

**Mots-clés : VIH-1,**

VIH-1, histoire, virus, transmission, infection, clinique, dépistage, épidémiologie, traitements actuels, antirétroviraux, recommandations, simplification, qualité de vie, traitements longue-durée, long-acting, résistance.

---

**Résumé :**

Le VIH est une maladie bien connue du monde médicale, qui touche encore de nombreux patients et est non curable ce qui implique que les patients atteints de cette maladie auront un traitement à vie. Les molécules disponibles sont nombreuses, elles permettent l'individualisation du traitement mais elles sont également efficaces et généralement bien tolérées. Cependant il reste toujours un besoin médical que ce soit en termes de résistance, pardonance, tolérance ou encore d'allègement thérapeutique. C'est justement sur ce dernier point que le développement dans le VIH accentue ses recherches puisque presque tous les traitements antirétroviraux actuellement disponibles impliquent la prise d'un médicament au moins une fois par jour. L'allègement thérapeutique peut se traduire par la réduction du nombre de molécule donc par exemple avec le passage de trithérapie vers la bithérapie pour réduire les effets indésirables des antirétroviraux mais peut également se traduire par l'espacement des prises. Cela est possible grâce aux molécules dites long-acting avec une longue demi-vie et permettent la prise de traitement par voie orale une fois par semaine, une fois par mois ou encore par voie injectable une fois par mois, tous les 6 mois voir annuelle. Ces molécules disponibles et en développement sont nombreuses et représente l'avenir afin de soulager et améliorer la qualité de vie des patients vivant avec le VIH.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Pr Thierry DINE, Professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille, praticien hospitalier au centre hospitalier Loos-Haubourdin

**Directeur, conseiller de thèse :** Pr Bernard GRESSIER, professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Lille, praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentières

**Membres extérieurs :**

Dr Philippe MARIOT, Directeur Médical Délégué chez MSD et Infectiologue  
Dr Claire FLAMENT, Directrice Médicale Régionale chez MSD