



UNIVERSITE DE PARIS

Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie

Année Universitaire 2010-2011

N° / 19

**EFFICACITÉ VIROLOGIQUE DU DUO
RALTEGRAVIR-ÉTRAVIRINE CHEZ LES
IMMUNODÉPRIMÉS AU VIH DANS LE
SERVICE DE MÉDECINE INTERNE DU C.H.U
DE LA PITIÉ-SALPÊTRIÈRE.**

MEMOIRE

Présenté et soutenu le 18/04/ 2011 par

Dr MENTA Djénèbou TRAORE

Pour obtenir le grade de **SPECIALISTE EN MEDECINE INTERNE**

Jury:

Président du jury: Pr Serge Herson

Directeur de mémoire: Dr Anne Simon

Membres : Dr Manuela Bonmarchand

Dr Guillaume Breton

DEDICACES

&

REMERCIEMENTS

DEDICACES

Je dédie ce travail

- **Au bon Dieu, le tout puissant, pour m'avoir guidé pendant ces longues années d'étude.**

- **A mon Mari : Dr Menta Ichaka.**
Sans toi je n'y arriverai jamais.
Merci pour tout mon amour.

- **A tous ceux qui de près ou de loin ont participé à la réalisation de ce travail.**

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

- Au Pr Herson chef de service de médecine interne du GHU Pitié salpêtrière.

Cher maître, merci pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de participer à ce travail.

Votre rigueur dans le travail, vos qualités d'homme de science vont certainement contribuer à l'amélioration de ce modeste travail. Soyez rassuré de nos sincères remerciements et de notre extrême gratitude.

- Au Dr Anne Simon.

Cher maître c'est vous qui avez initié ce travail, et je vous remercie de me l'avoir confié pour le réaliser.

J'espère que cette étude répondra à vos attentes.

Veillez croire à l'expression de notre très haute admiration et de notre profond respect.

- Au Dr Manuela Bonmarchand

Votre dévouement et votre disponibilité vous honore. Merci pour toutes vos marques de sympathie et pour la bonne ambiance de travail qui a toujours régné entre nous.

Soyez rassuré de nos sincères remerciements et de notre extrême gratitude.

➤ Au Dr Guillaume Breton

Votre rigueur dans le travail, votre dévouement sans limite à l'égard des enfants, votre générosité sont des qualités que nous nous efforcerons d'approcher.

Recevez ici notre gratitude et notre attachement total.

REMERCIEMENTS

➤ Au Pr Hamar A Traore chef de service de médecine interne au CHU du Point G (Bamako) ainsi que tout son équipe :

Pr Kader A Traore

Pr Mamadou Dembélé

Pr Sidibé Assa Traoré

Dr Kaya Assétou Soucko

Dr Boubacar Diallo

Les mots ne peuvent exprimer avec exactitude notre profonde admiration et notre profond respect.

Vous nous avez suivi et guidé pas à pas durant toute notre formation.

Votre rigueur dans le travail, votre dévouement sans limite et votre générosité sont des qualités que nous nous efforcerons d'approcher.

Nous sommes aujourd'hui comblés d'une immense joie de vous connaître et d'être votre éternel disciple.

Nous vous remercions, cher Maître, pour la patience dont vous avez eu à notre égard durant toute notre formation.

Recevez ici notre gratitude et notre attachement total.

ABREVIATIONS

C.H.U : Centre hospitalo-universitaire,
CD4 : Lymphocytes T cd4,
INTI : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse,
INNTI : Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse,
IP : Inhibiteur de protéase,
TDF : Ténofovir,
FTC : Entricitabine,
LPV/r : Lopinavir/ ritonavir,
AZT : Zidovudine,
D4T : Stavudine,
DDI : Didanosine,
CDC : Center Disease Control,
VHB: Virus de l'hépatite B,
VHC: Virus de l'hépatite C,
HIVAN : néphropathie liée au VIH,
IF : inhibiteurs de la fusion,
INI : inhibiteurs de l'anti l'intégrase,
CV : Charge virale,
ARV : Antirétroviraux,
ABC : Abacavir,
3TC : Lamivudine,
EFV : Efavirenz,
ATV/r : Atazanavir/ ritonavir,
SQV/r: Saquinavir/ ritonavir,
DRV/r: Darunavir/ ritonavir,
FPV/r: Fosamprénavir/ ritonavir,
switch : changement de thérapeutique,
IQR : Intervalle inter quartile.

SOMMAIRE

I- INTRODUCTION

II- OBJECTIFS

III- GENERALITES

IV- METHODOLOGIE

V- RESULTATS

VI- COMMENTAIRES et DISCUSSION

VII- CONCLUSION et RECOMMANDATIONS

ANNEXES

INTRODUCTION & OBJECTIFS

INTRODUCTION :

En France le rapport 2008 s'alarmait de la vigueur persistante de l'épidémie de l'infection à VIH et alertait sur la nécessité d'adapter les stratégies de dépistage et de prévention à cette réalité.

En 2010, alors que 150 000 personnes sont infectées par le VIH en France, cette question reste d'actualité puisqu'il ne semble pas y avoir de diminution du nombre de nouvelles contaminations (7 000 à 8 000 par an), et il est inquiétant de constater que l'incidence de l'infection atteint 1 % chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, population dans laquelle le nombre de nouvelles contaminations est le plus élevé [1].

Un autre changement notable dans les recommandations émises en 2010 concerne le traitement antirétroviral. Le choix des médicaments s'est affiné, avec la mise à disposition de nouveaux médicaments et de nouvelles informations sur les médicaments déjà sur le marché.

Ces changements concernent d'une part l'élargissement des indications de mise au traitement, qui doit être dorénavant proposé à tout patient ayant un nombre de lymphocytes CD4 < 500/mm³ et d'autre part sur la simplification du traitement [1].

Plusieurs essais comparatifs ont montré l'efficacité de la Simplification par une association comportant 2 INTI + 1 INNTI, en termes d'amélioration des paramètres lipidiques [24, 25].

L'utilisation de l'association ténofovir/emtricitabine et d'efavirenz permet de proposer une association combinée dans un seul comprimé

Il n'y a pas d'étude de simplification par 2 INTI + étravirine. Une seule étude a évalué cette association versus une association de 2 INTI + IP chez les patients en échec virologique, résistants aux INNTI et naïfs d'IP. Cette étude a été prématurément arrêtée en raison de la survenue d'un nombre plus important d'échecs virologiques dans le groupe 2 INTI + étravirine que dans le groupe 2 INTI + IP [30]. Le virus d'une proportion importante de patients inclus dans cette étude était résistant aux INTI et INNTI.

La simplification d'une première trithérapie comportant un IP par une association comportant 2 INTI + 1 INNTI et plus précisément TDF/FTC et raltegravir offre un meilleur profil de tolérance, et diminue les risques d'interactions médicamenteuses.

Les essais SWITCHMRK 1 et 2 ont comparé, chez des patients en succès virologique sous un traitement comportant 2 INTI + LPV/r, la poursuite de ce

traitement au remplacement de LPV/r par raltegravir [31]. Il y a eu plus d'échecs virologiques dans le bras « changement » que dans le bras « maintien », et la non-infériorité de la stratégie de changement n'a pas été démontrée.

Nous avons choisi ces deux molécules pour une simplification thérapeutique ainsi qu'une stratégie thérapeutique non nucléosidique car l'administration des INTI au long cours sur des années s'accompagne d'effets secondaires au premier rang desquels les lipodystrophiques.

La lipoatrophie décrite depuis la fin des années 90 est le fait principalement des INTI. Les premières générations de cette classe d'antirétroviraux tels que la stavudine ou D4T, la didanosine (DDI), l'azidothymidine (AZT) ont été associées avec un risque élevé à la lipoatrophie [32-33].

La survenue d'une lipoatrophie dans près de 40% chez les patients sous D4T ou AZT, a conduit à ne plus recommander la stavudine en première ou seconde ligne thérapeutique [1]. Dans l'étude ACTG 5142, parmi les 753 patients n'ayant jamais été traités et recevant : 2 INTIs/lopinavir/r ou 2 INTIs/efavirenz ou efavirenz/lopinavir, le taux de lipoatrophie était de 26% chez les patients recevant de la stavudine, de 16% chez ceux recevant zidovudine, et de 8% parmi les patients sous tenofovir [34]. Les analogues non thymidines, tenofovir ou abacavir sont certes moins délétères sur le tissu adipeux périphérique, mais la proportion de patients ayant développé une lipoatrophie à 96 semaines est de 8% dans le bras tenofovir/emtricitabine/efavirenz et de 5% chez les patients traités par abacavir plus soit efavirenz ou atazanavir [35].

Le VIH étant une affection chronique, la lassitude du traitement et les effets secondaires cumulatifs peuvent aboutir à des mauvaises observances dans certains cas.

Raltegravir et étravirine ont une bonne tolérance clinique et biologique avec moins d'effets indésirables au niveau viscéral et moins d'interaction médicamenteuse.

Nous nous proposons de faire une étude sur l'efficacité virologique de l'association raltegravir-étravirine dans le service de médecine interne du CHU Pitié-salpêtrière.

Nous nous proposons d'intégrer le dosage lipidique pour évaluer l'évolution des paramètres lipidiques.

OBJECTIFS :

◆ Objectif général :

Evaluer l'efficacité virologique de l'association raltegravir-étravirine dans une stratégie de simplification thérapeutique de la prise en charge du vih.

◆ Objectifs spécifiques :

- * Déterminer les motifs du changement de protocole.
- * Evaluer l'évolution des paramètres lipidiques.

GENERALITES

GENERALITES :

➤ Épidémiologie de l'infection à VIH :

La description de l'épidémiologie de l'infection par le VIH repose en France sur plusieurs sources de données. Compte tenu d'une exhaustivité a été estimé à 152 000 en 2008 le nombre de personnes infectées par le VIH dont 50 000 ignorent leur statut ou ne sont pas suivis, avec le nombre de nouvelles contaminations estimé à 7000 à 8000/an sur une période de 2004-2007, 6500 en 2008 (2).

De nouvelles recommandations ont été faites en 2010 a savoir :

- La mise en œuvre d'une politique de dépistage permettant de traiter tous les patients qui relèvent de la recommandation de mise sous traitement (amélioration de la santé des patients et meilleurs contrôles de l'épidémie)
- Augmentation en parallèle de la capacité de prise en charge des personnes dépistées dans le système de soins

➤ Dépistage et nouvelles stratégies de prévention de la transmission du VIH :

Aujourd'hui, alors que des traitements efficaces sont disponibles, connaître son statut sérologique le plus tôt possible présente un intérêt individuel majeur, car une prise en charge précoce offre les meilleures chances d'être épargné par les conséquences de l'infection.

Cela présente aussi un intérêt collectif, car la connaissance de son statut permet d'adapter son comportement préventif et de réduire significativement le risque de transmission, d'autant plus qu'on bénéficie d'un traitement antirétroviral.

Aussi, si on souhaite voir diminuer les retards au diagnostic et à la prise en charge et le nombre de personnes infectées qui l'ignorent, il est indispensable de changer de paradigme, d'étendre la proposition de dépistage à l'initiative des soignants en généralisant l'offre à l'ensemble de la population indépendamment de toute notion d'exposition à un risque de transmission, et de renforcer les offres ciblées. (1)

L'activité de dépistage du VIH est globalement élevée en France : elle a très largement augmenté entre 2001 et 2005, en restant stable depuis, avec 5 millions de tests réalisés par an (soit près de 80 tests VIH réalisés pour 1 000 habitants) [3]. Mais les constats précédents indiquent que cette activité de dépistage, dans sa forme actuelle, ne permet pas de diagnostiquer suffisamment tôt l'ensemble

des personnes contaminées et par là d'assurer une prise en charge précoce. Un modèle d'analyse coût-efficacité a montré que l'intervention consistant à proposer un dépistage unique à l'ensemble de la population adulte est justifiée [4] ainsi que le serait une proposition périodique dans les populations les plus touchées (Homosexuels hommes, usagers de drogues et population de la Guyane) [5].

➤ **Traitement antirétroviral**

Objectifs du traitement antirétroviral :

À titre individuel, l'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression vers le Sida en maintenant ou en restaurant un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm³. Dans la cohorte COHERE, la mortalité des hommes ayant un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm³ depuis plus de trois ans est comparable à celle des hommes de la population générale (1).

Pour atteindre ce but, le traitement antirétroviral doit rendre la charge virale plasmatique indétectable (< 50 copies/mL), ce qui maximalise la restauration immunitaire et minimalise le risque de sélection de virus résistants.

Au plan individuel, si l'efficacité immunovirologique est l'objectif principal du traitement antirétroviral, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément :

- la meilleure tolérance possible, clinique et biologique, à court, moyen et long termes,
- l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie,
- la réduction de la transmission du VIH.

Par ailleurs, dans une perspective de prévention collective, des données nouvelles suggèrent que le traitement antirétroviral pourrait constituer un outil performant de réduction du risque de transmission du VIH. Plusieurs études observationnelles ont démontré la réduction du risque de transmission sexuelle du VIH chez les patients sous traitement antirétroviral.

Quand débiter un traitement antirétroviral ?

En 2010 on sait, d'une part, que l'élimination du VIH d'un organisme infecté n'est pas possible avec les moyens thérapeutiques actuellement disponibles et, d'autre part, que les interruptions de traitement antirétroviral sont délétères. L'introduction d'un traitement antirétroviral implique donc qu'il faudra le poursuivre indéfiniment.

Pour répondre à la question du moment le plus approprié pour débiter un traitement antirétroviral, il convient par conséquent de mettre en balance les bénéfices (diminution de la morbi-mortalité liée au VIH) et les inconvénients d'une exposition prolongée aux antirétroviraux, essentiellement les effets indésirables à long terme : chez les patients symptomatiques (infection opportuniste majeure, autre affection de la catégorie C de la classification CDC 1993 ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B) et chez les sujets asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 < 350 / mm³(1).

Il existe un faisceau d'arguments en faveur de l'introduction d'un traitement antirétroviral :

Chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500 / mm³

Plusieurs études de cohorte ont apporté des arguments en faveur de l'instauration d'un traitement antirétroviral à ce niveau de lymphocytes CD4, les bénéfices pouvant se traduire par une meilleure réponse virologique [6], une meilleure réponse immunologique [6] et dans certaines études par une réduction de morbidité [7] voire une amélioration de la survie [8, 9].

Par ailleurs, l'infection par le VIH, indépendamment du déficit immunitaire, y compris à des niveaux de lymphocytes CD4 > 350/mm³, est à l'origine d'un surrisque de morbidité et de mortalité (cancer, maladies cardio-vasculaires, troubles neuro-cognitifs) qui pourrait également justifier une introduction plus précoce du traitement antirétroviral [8, 10].

La probabilité de restauration des lymphocytes CD4 à des valeurs > 500/mm³ est plus grande si le traitement est entrepris au-dessus plutôt qu'en-dessous de 350 lymphocytes CD4/mm³. Même à un stade précoce de l'infection par le VIH, la morbidité et la mortalité de l'infection par le VIH sont plus élevés. Ils justifient que l'on puisse débiter un traitement chez des patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500/mm³ [11].

Si le nombre de lymphocytes CD4 est le principal élément de décision, il convient de prendre en compte également les éléments suivants :

- Le pourcentage de lymphocytes CD4

Un pourcentage de lymphocytes CD4 < 15 % des lymphocytes totaux est considéré comme une situation à risque d'infection opportuniste dont il faut tenir compte, même lorsque le nombre absolu des lymphocytes CD4 est >

200/mm³ [12]. La pente de décroissance des lymphocytes CD4 doit également être prise en compte.

- La charge virale plasmatique

La valeur pronostique de la charge virale plasmatique à l'instauration d'un traitement est moins importante que celle des lymphocytes CD4 lorsqu'elle est < 100 000 copies/ml. En revanche, plusieurs études de cohorte ont montré qu'une charge virale plasmatique élevée (en particulier > 100 000 copies/ml) est un facteur pronostique péjoratif quel que soit le taux de lymphocytes CD4 [13-14]

- L'âge du patient

La qualité de la réponse immunologique au traitement antirétroviral diminue avec l'âge et est significativement moins bonne après 60 ans [15]. La réponse clinique est également moins bonne chez les sujets de plus de 50 ans [16].

- Une co-infection virale (VHB, VHC)

Le choix de l'ordre d'introduction respective du traitement de l'hépatite chronique et du VIH doit être discuté

- En cas de néphropathie liée au VIH (HIVAN), l'introduction d'un traitement antirétroviral permet d'améliorer significativement le pronostic de la maladie rénale et l'existence d'une HIVAN constitue une indication de traitement antirétroviral à part entière, indépendamment de toute autre considération [17].

- Chez les femmes, les perspectives de grossesse doivent être évoquées afin de discuter des risques et contraintes de suivi d'une grossesse selon qu'elle débute avant ou après la mise sous antirétroviraux et dans la perspective du choix d'un traitement antirétroviral minimisant les risques d'embryo-foetotoxicité.

- L'adhésion et la préparation du patient au traitement. Elles sont essentielles dans le succès thérapeutique [18].

Tableau 1. Synthèse des recommandations quant au moment de l'instauration du premier traitement antirétroviral

Situation	Recommandation*
Patients symptomatiques (catégories B ou C), Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 < 350/mm ³ (ou < 15 %)	Débuter un traitement antirétroviral sans délai (A Ia)
Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500/mm ³	Débuter un traitement antirétroviral (BIIa), sauf si le patient exprime qu'il n'est pas prêt (BII)
Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 ≥ 500/mm ³	Données insuffisantes pour recommander l'instauration systématique d'un traitement antirétroviral (C) Il est toutefois possible de l'envisager dans les circonstances suivantes (BII) : – charge virale plasmatique > 100 000 copies/mL – baisse rapide et confirmée des lymphocytes CD4

	<ul style="list-style-type: none">- co-infection par le VHC ou par le VHB- âge > 50 ans- facteurs de risques cardio-vasculaires- souhait de réduction du risque de transmission sexuelle
--	--

* **Rappel** : niveaux de force et de preuve des recommandations :

- Niveau de force : A = élevé ; B = intermédiaire ; C = données insuffisantes pour émettre une recommandation
- Niveau de preuve : I = au moins un essai randomisé ; II = essai non randomisé, cohorte ou étude cas témoins ; III = avis d'experts

Schémas validés :

En 2010, de nombreux antirétroviraux sont disponibles, six classes médicamenteuses :

- inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) ;
- inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ;
- inhibiteurs de la protéase (IP) ;
- inhibiteurs de la fusion (IF) ;
- inhibiteurs du CCR5 ;
- inhibiteurs de l'intégrase (INI).

La trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI avec un 3e agent. Il existe de nombreuses options validées en termes d'efficacité immunovirologique.

Dans le choix du premier traitement, il faut prendre en compte d'autres éléments, tels que la tolérance immédiate, la tolérance à long terme, la simplicité de prise en fonction des conditions de vie des patients, et les conséquences d'un échec sur les options ultérieures.

Il faut par ailleurs avoir conscience que :

- aucun traitement ne peut être parfait pour tous les patients ;
- le premier traitement ne doit pas être considéré comme le traitement « de toute la vie ».

-Le choix des 2 INTI de la trithérapie :

Deux associations fixes se détachent des autres associations d'INTI qu'on peut proposer en première ligne en raison de leur efficacité, tolérance et simplicité d'emploi (1 comprimé par jour) : ténofovir + emtricitabine (Truvada®) et abacavir + lamivudine (Kivexa®).

Dans l'essai ACTG5202, pour lequel la recherche de l'allèle HLA B*5701 n'était pas un critère d'inclusion, ABC/3TC s'est avéré moins efficace que

TDF/FTC chez les sujets ayant une CV > 100 000 copies/ml, que ce soit en association avec ATZ/r ou EFV [19].

Dans cet essai, chez les sujets ayant une CV < 100 000 copies/ml, il n'y avait pas de différence entre ABC/3TC et TDF/FTC en termes d'efficacité virologique, que ce soit en association à ATV/r ou EFV. Le délai de survenue d'un effet indésirable était plus court avec ABC/3TC versus TDF/FTC, en association à EFV.

Le délai avant modification du traitement était plus court avec ABC/3TC que TDF/FTC en association à ATV/r ou EFV (majoritairement en raison d'HSR). On observait une augmentation des CD4 plus importante avec ABC/3TC que TDF/FTC, en association à EFV.

Dans l'essai ASSERT, ABC/3TC a été comparé à TDF/FTC en association avec efavirenz.

Il s'agissait d'un essai randomisé ouvert dont l'objectif principal était de comparer la tolérance rénale des deux traitements. L'efficacité virologique évaluée en ITT-TLOVR était moins bonne pour ABC/3TC que pour TDF/FTC. L'association **zidovudine + lamivudine** est celle pour laquelle on dispose de plus de données. Elle a démontré son efficacité et sa tolérance au sein de multiples trithérapies.

Elle existe sous la forme d'une association fixe (Combivir®) à la dose d'un comprimé 2 fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux de la zidovudine (intolérance digestive, anémie et cytotoxicité mitochondriale). La toxicité mitochondriale s'exprime cliniquement par une plus grande fréquence de lipoatrophie comparativement à l'association TDF/FTC [20]. Elle ne devrait plus être utilisée en première intention, sauf dans des cas particuliers (femme enceinte, recherche d'une bonne diffusion cérébro-méningée).

Toutes les autres associations de 2 INTI présentent un profil moins favorable, que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance, et ne doivent plus être choisies en première intention.

Il en est de même de la trithérapie fixe zidovudine/lamivudine/abacavir (Trizivir®).

Les INTI et plus particulièrement les analogues de la thymidine ont été associés à un risque élevé à la lipoatrophie.

De nombreuses études ont évalué l'impact de l'arrêt soit des analogues de la thymidine soit des INTI sur le tissu adipeux. Toutes ont mis en évidence une correction partielle de la lipoatrophie à l'arrêt des INTI et en particulier des analogues de la thymidine sans que l'on observe de différence sur la variation de la graisse périphérique entre la substitution des analogues de thymidine par abacavir ou ténofovir ou l'arrêt de tous les INTI. A l'arrêt de ces derniers, le

gain de tissu adipeux variait de 8% à 18% à 48 et à 96 semaines du changement selon les études [34].

L'essai MONOI ANRS 136 montre, sur une période d'un an, une récupération de la graisse périphérique (+300 g) et un moindre pourcentage de lipotrophie dans le bras monothérapeutique de darunavir (1,5 % dans le bras monothérapeutique darunavir/r versus 11 % dans le bras trithérapeutique darunavir/r) [36].

Le choix du 3e agent : IP/r vs INNTI vs INI

L'essai ACTG A5142 a comparé une trithérapie avec efavirenz avec une trithérapie avec lopinavir/ritonavir : le taux de réponse virologique était meilleur dans le bras efavirenz mais dans le bras lopinavir/r, il y avait une meilleure réponse immunologique, moins de résistance en cas d'échec et moins de lipodystrophie [21].

L'essai ACTG 5202 a comparé en double aveugle efavirenz avec atazanavir/r dans le cadre d'une trithérapie avec soit ABC/3TC soit TDF/FTC [19]. Chez les patients ayant une charge virale < 100 000 copies ARN-VIH/mL, il n'y a pas de différence d'efficacité virologique entre ATV/r et EFV, que ce soit en association avec TDF/FTC ou avec ABC/3TC. En association avec ABC/3TC, ATV/r est mieux toléré qu'EFV. En association avec TDF/FTC, l'augmentation des lymphocytes CD4 à S48 et S96 est meilleure avec ATV/r qu'avec EFV.

L'essai ARTEN a comparé en ouvert névirapine avec atazanavir/r dans le cadre d'une trithérapie avec TDF/FTC (Soriano, IAS 2009), dans le respect des recommandations d'utilisation de névirapine chez le patient naïf (CD4 < 250/mm³ chez les femmes et < 400/mm³ chez les hommes). En termes d'efficacité virologique, la non-infériorité de névirapine a été démontrée, que névirapine soit administrée deux fois par jour ou une fois par jour.

La tolérance de névirapine était globalement comparable à celle d'atazanavir/r, un peu meilleur en ce qui concerne le profil lipidique.

Le raltegravir est le premier représentant de la classe des inhibiteurs d'intégrase. Il ne nécessite pas d'administration de ritonavir mais doit être donné en deux prises par jour.

Le raltegravir à la dose de 400 mg deux fois par jour a été comparé à l'efavirenz en association avec TDF/FTC chez 566 patients naïfs dans le cadre de l'essai randomisé en double aveugle STARTMRK. La non-infériorité du raltegravir a été démontrée en termes d'efficacité virologique.

La tolérance du traitement avec raltegravir était significativement meilleure que celle du traitement avec efavirenz [22]. La rapidité de décroissance de la charge virale est plus importante avec raltegravir qu'avec efavirenz [22, 23].

Le risque de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique est plus important et plus rapide qu'avec un traitement comportant un IP/r. Par ailleurs, on manque encore de données sur la tolérance au long cours de raltegravir et son coût reste en juillet 2010 plus élevé que celui des autres 3es agents recommandés.

Pour l'ensemble de ces raisons, le raltegravir n'est pour l'instant pas recommandé de façon préférentielle pour un premier traitement antirétroviral. Il est possible de l'utiliser dans certaines situations, notamment chez les patients à haut risque cardio-vasculaire ou pour limiter le risque d'interactions médicamenteuses chez des patients recevant d'autres traitements.

Tableau 2. Choix préférentiel et alternatif pour un premier traitement antirétroviral

Choix préférentiels		
2 INTI	INNTI	Commentaires
TDF/FTCI	EFV 600 mg x 1	Faible barrière génétique d'EFV
2 INTI	IP/r	Commentaires
TDF/FTCI	ATV/r 300/100 mg x 1	
	DRV/r 800/100 mg x 1	
	LPV/r 400/100 mg x 2	ou LPV/r 800/200 mg x 1
ABC/3TC 2,3	ATV/r 300/100 mg x 1	
	LPV/r 400/100 mg x 2	
Autres choix possibles		
2 INTI	3e agent	Commentaires
TDF/FTCI	NVP 200 mg x 2	Si syndrome dépressif, contre-indication aux IP, CD4 < 400 chez l'homme, < 250 chez la femme – faible barrière génétique de NVP
	SQV/r 1 000/100 mg x 2	Faible risque coronarien, augmentation de l'espace QT
	RAL 400 mg x 2	Efficacité démontrée dans un essai randomisé, bonne tolérance, pas d'interactions médicamenteuses ; tolérance cardio-vasculaire <i>a priori</i> bonne mais

		recul limité, faible barrière génétique de RAL
ABC/3TC 2,3	EFV 600 mg x 1	Cette association comporte deux médicaments susceptibles d'entraîner un syndrome d'hypersensibilité – faible barrière génétique d'EFV
	DRV/r 800/100 mg x 1	L'association ABC/3TC + DRV/r n'a pas été évaluée dans un essai
	FPV/r 700/100 mg x 2	Efficacité et tolérance similaires à LPV/r
ZDV/3TC	IP/r	Intérêt de ZDV en cas de grossesse ou d'encéphalite VIH
	EFV 600 mg x 1	

Stratégies de simplification d'un traitement antirétroviral :

• Simplification par une association comportant 2 INTI + 1 INNTI.

Avant d'envisager cette simplification, il est indispensable de s'assurer que les médicaments qui seront associés à l'INNTI sont pleinement actifs en considérant les génotypes antérieurs (génotype cumulé) notamment celui réalisé avant la mise en route du traitement et toute l'histoire thérapeutique du patient. Le virus doit être considéré résistant à l'INNTI en cas de survenue d'un échec virologique sous INNTI dans le passé. Cette stratégie a été essentiellement validée chez les patients n'ayant pas d'antécédents d'échec virologique.

Plusieurs essais comparatifs ont montré l'efficacité de cette stratégie, en termes d'amélioration des paramètres lipidiques [24, 25]. L'utilisation de l'association ténofovir/emtricitabine et d'efavirenz permet de proposer une association combinée dans un seul comprimé.

L'utilisation des associations comportant la névirapine est associée à un meilleur profil lipidique que l'utilisation des associations comportant l'efavirenz (c'est-à-dire HDL-cholestérol, cholestérol total, triglycérides) [26, 27]. Le risque plus élevé de survenue d'effets indésirables hépatiques ou de réactions d'hypersensibilité avec la névirapine, constaté chez les patients naïfs de traitements antirétroviraux ayant des CD4 élevés (femmes ayant plus de 250 CD4/mm³ ou hommes ayant plus de 400 CD4/mm³), n'est pas retrouvé chez les patients prétraités ayant des CD4 élevés, en particulier si la charge virale est indétectable au moment de l'introduction de la névirapine [28, 29]. En cas d'échec, le risque d'émergence de résistance à l'ensemble des médicaments

d'une association comportant 2 INTI + 1 INNTI est élevé, compte tenu de la faible barrière génétique à la résistance de ce type d'association [25].

-Simplification par étravirine

Il n'y a pas d'étude de simplification par 2 INTI + étravirine. Une seule étude a évalué cette association versus une association de 2 INTI + IP chez les patients en échec virologique, résistants aux INNTI et naïfs d'IP. Cette étude a été prématurément arrêtée en raison de la survenue d'un nombre plus important d'échecs virologiques dans le groupe 2 INTI + étravirine que dans le groupe 2 INTI + IP [30].

Le virus d'une proportion importante de patients inclus dans cette étude était résistant aux INTI et INNTI. La simplification par une association de 2 INTI + étravirine ne doit donc pas être envisagée.

• Simplification par une association comportant 2 INTI + 1 INI (raltegravir).

La simplification d'une première trithérapie comportant un IP par une association comportant 2 INTI + 1 INI et plus précisément TDF/FTC et raltegravir offre un meilleur profil de tolérance, et diminue les risques d'interactions médicamenteuses.

Les essais SWITCHMRK 1 et 2 ont comparé, chez des patients en succès virologique sous un traitement comportant 2 INTI + LPV/r, la poursuite de ce traitement au remplacement de LPV/r par raltegravir [31]. Il y a eu plus d'échecs virologiques dans le bras « changement » que dans le bras « maintien », et la non-infériorité de la stratégie de changement n'a pas été démontrée.

Il apparaît que plus de la moitié des patients ayant présenté un échappement virologique après changement pour le raltegravir avait un antécédent d'échec virologique.

En l'absence d'autres essais cliniques, il est donc recommandé d'envisager le remplacement de l'IP/r par raltegravir uniquement en cas de survenue des complications (troubles métaboliques) ou dans le cadre de la gestion des interactions médicamenteuses. Avant de remplacer un médicament antirétroviral en cours par le raltegravir chez les patients dont la charge virale est bien contrôlée, il est recommandé de s'assurer que les médicaments qui seront associés au raltegravir sont pleinement actifs en considérant toute l'histoire thérapeutique du patient.

Gestion d'un traitement virologiquement efficace :

Chez des patients sous traitement antirétroviral en succès virologique (charge virale < 50 copies/mL), il est possible de substituer tout ou partie du traitement pour améliorer sa tolérance ou diminuer le nombre de prises. Il est toutefois

fortement recommandé de bien évaluer le rapport bénéfice-risque du changement de traitement, c'est-à-dire le bénéfice de la nouvelle association en termes de simplicité de prise, de tolérance, d'interaction médicamenteuse contre le risque de changer pour une association éventuellement insuffisamment validée avec la possibilité de survenue d'un échappement viral à court terme et des problèmes de toxicité à long terme. Ce rapport bénéfice-risque du changement de traitement n'est pas le même selon que le motif de changement de traitement est la survenue de complications ou d'intolérance ou l'optimisation d'un traitement bien toléré (1).

Nous avons choisi l'association raltégravir et étravirine pour une simplification thérapeutique ainsi qu'une stratégie thérapeutique non nucléosidique car l'administration des INTI au long cours sur des années s'accompagne d'effets secondaires au premier rang desquels les lipodystrophiques.

La lipoatrophie décrite depuis la fin des années 90 est le fait principalement des INTI. Les premières générations de cette classe d'antirétroviraux tels que la stavudine ou D4T, la didanosine (DDI), l'azidothymidine (AZT) ont été associés avec un risque élevé à la lipoatrophie [32-33].

La survenue d'une lipoatrophie dans près de 40% chez les patients sous D4T ou AZT, a conduit à ne plus recommander la stavudine en première ou seconde ligne thérapeutique [1]. Dans l'étude ACTG 5142, parmi les 753 patients n'ayant jamais été traités et recevant : 2 INTIs/lopinavir/r ou 2 INTIs/efavirenz ou efavirenz/lopinavir, le taux de lipoatrophie était de 26% chez les patients recevant de la stavudine, de 16% chez ceux recevant zidovudine, et de 8% parmi les patients sous tenofovir [34]. Les analogues non thymidines, ténofovir ou abacavir sont certes moins délétères sur le tissu adipeux périphérique, mais la proportion de patients ayant développé une lipoatrophie à 96 semaines est de 8% dans le bras tenofovir/emtricitabine/efavirenz et de 5% chez les patients traités par abacavir plus soit efavirenz ou atazanavir [35].

METHODOLOGIE

MATERIEL ET METHODES :

1 - Cadre de l'étude :

Notre étude s'est déroulée dans le service de Médecine interne du Centre hospitalo-universitaire de la Pitié-salpetière.

2 -Type d'étude :

Nous avons réalisé une étude pilote d'une période de 6 mois.

3- Population d'étude :

Elle est constituée de patients infectés par le VIH et suivis sous traitement.

4- Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans notre étude tous les patients VIH sous traitement de raltégravir-étravirine depuis au moins 3 mois.

5- Critères de non inclusion :

Tous les patients qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion n'ont pas été inclus dans l'étude.

6- Collecte de données :

Nous avons élaboré un questionnaire individuel pour tout patient afin de collecter les données.

6.1. Source des données :

Les données de la base de NADIS ont servi de source de données.

6.2. Quelques définitions :

* Echec thérapeutique :

- Une charge virale > 100 copies après 3 mois et > 50 copies à 6 mois de bithérapie.

- Discontinuité du protocole pour une raison ou une autre.

* Seuil de détectabilité :

- Charge virale <20 copics

6.3. Recueil des données :

Seront recueilli :

- Les données sociodémographiques : L'âge, le sexe,
- L'histoire du VIH : la date de diagnostic,
- L'histoire thérapeutique antirétrovirale : la date d'inclusion, la durée d'exposition aux ARV, les différents protocoles utilisés,
- L'histoire virologique VIH : la CV avant le switch, à 3 et 6 mois de suivi,
- L'histoire biologique : Le dernier bilan lipidique avant le switch sera comparé à celui réalisé entre 1 à 6 mois du suivi.

7. Analyse et traitement des données :

La saisie et l'analyse des données étaient effectuées sur le logiciel Excel.

RESULTATS

RESULTATS :

Dix patients ont été inclus dans notre étude sur une file active de 711 patients suivis dans le service de médecine interne à la date du 4 février 2011.

1- Données avant le changement de thérapeutique (switch) :

*L'âge médian des patients était de 46 ans avec un intervalle interquartile (IQR) entre [41-55].

* Le sex ratio était de 1,25 en faveur des hommes.

*La durée médiane de l'affection à VIH était de 15 ans avec un IQR [10-21].

*La durée médiane du traitement ARV avant le switch (changement de protocole) était de 14 ans avec un IQR [9-17].

*10 % des patients avaient de l'étravirine et 20 % du raltegravir au moment du switch.

*La durée d'exposition aux ARV était de :

- 5 ans avec IQR [2,3-9] pour les IP,
- 3 ans avec IQR [0-5,8] pour les NNRTI,
- 10,3 ans avec IQR [4,6-14] pour les NRTI.

*Les motifs du switch étaient :

- Un échec virologique 40% (4 patients),
- une toxicité médicamenteuse 30% (3 patients) dont un cas de lipodystrophie,
- Une interaction médicamenteuse 20% (2 patients),
- Une simplification du traitement 10% (1 patients),

Tableau 1 : Répartition des patients selon la charge virale à Jo du changement de protocole thérapeutique

Charge virale (copies/ml)	Patients à Jo	Pourcentage
<20	5	50
20-99	4	40
100-999	0	0
1000-9999	1	10
Total	10	100%

90% des patients (n=9) avaient une CV inférieur à 100 copies dont 50% indétectables au début de l'étude.

Tableau 2 : Répartition des patients selon la durée de la bithérapie :

Mois	Nombre de Patients	%
3 mois	4	40
6 mois	6	60
Total	10	100%

Plus de la moitié des patients avaient 6 mois de suivi sous bithérapie soit 60% (n=6).

Le suivi médian était de 6 mois avec un IQR [3-6].

2- Après changement de thérapeutique (switch) :

Tableau 3 : Répartition des patients selon la charge virale.

Charge virale (copies/ml)	Suivi à JO N=10	suivi à 3 mois N=10	suivi à 6 mois N=6
<20	5(50%)	9(90%)	6(100%)
20-99	4(40%)	1(10%)	0
100-999	0 (0%)	0	0
1000-9999	1 (10%)	0	0

La moitié des patients avaient une CV indétectable au début du suivi.

A 3 mois 90% (n=9) avaient une CV indétectable et à 6 mois 100% (n=10) incluant le patient qui avait une CV détectable à moins de 100 copies à 3 mois.

Aucun échec thérapeutique n'a été observé au cours du suivi.

Aucun effet secondaire n'a été déclaré au cours du suivi.

Tableau 4 : Répartition des patients selon le bilan lipidique avant et après le switch.

	Triglycéride		LDLc		HDLc		Cholestérol total	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
N1	2,51		3,11		1,11		5,36	
N2	1,89		4,63		1,37		6,86	
N3	1,2	0,97	2,2	1,89	1,63	1,14	4,38	3,47
N4	1,58	1,44	3,73	1,18	1,14	1,27	5,59	4,97
N5	0,97	1,14	2,46	3,26	1,01	1,37	3,91	5,15
N6	1,09	1,45	2,95	4,08	1,27	1,17	4,71	5,91
N7	0,71		2,57		1,86		4,71	
N8	2,91	1,22	3,19	0,72	0,88	0,34	5,39	1,32
N9	1,49	3,16	3,13	0,91	1,14	0,31	4,95	1,85
N10	1,32	0,98	3,34	3,41	1,22	1,42	5,15	5,03

Le bilan lipidique étaient non fait chez 3 patients après le switch.

La médiane de triglycéride est de 1,4 mmol /l avec un IQR [1,1-1,8] avant le switch et de 1,2 mmol /l IQR [1-1,4] après le switch.

La médiane de LDLc est de 3,1 mmol /l avec un IQR [2,6-3,3] avant le switch et de 1,8 mmol /l IQR [1-3,3] après le switch.

La médiane de HDLc est de 1,1 mmol /l avec un IQR [1,1-1,3] avant le switch et de 1,1 mmol /l IQR [0,7-1,3] après le switch.

La médiane de cholestérol total est de 5 mmol /l avec un IQR [4,7-5,3] avant le switch et de 4,9 mmol /l IQR [2,6-5] après le switch.

COMMENTAIRES & DISCUSSION

COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS :

Il s'agit d'une étude pilote, se déroulant dans le service de médecine interne du CHU de la Pitié-Salpêtrière sur une période de 6 mois. Elle a concerné 10 patients sur 711 patients immunodéprimés au VIH en suivi régulier.

-Données :

Age

L'âge médian était de 46 ans avec un intervalle interquartile (IQR) entre [41-55].

Sexe

Le sexe masculin était le plus représenté avec un sex ratio de 1,25.

Traitement ARV

La durée médiane du traitement ARV avant le changement de protocole était de 14 ans avec un IQR [9-17].

Cela s'explique par le fait que ce sont des patients suivis pendant une longue période, avec plusieurs lignes thérapeutiques. Ce qui est favorable c'est qu'une grande proportion est naïve de ces molécules (40% étaient naïfs de NNRTI, 90% d'étravirine et 80% de raltegravir).

Le motif du switch:

Il était : un échec virologique dans 40% (n=4), une toxicité médicamenteuse dans 30 % (n=3) dont un cas de lipodystrophie, une interaction médicamenteuse dans 20% (n=2), une simplification du traitement dans 10% (n=1).

Le motif de switch est majoritairement un critère médicamenteux.

Suivi virologique :

Avant la bithérapie 50% (n=5) avaient une charge virale indétectable, 40% (n=4) étaient à moins de 100 copies et 10% (n=1) à plus de 1000 copies.

Le suivi médian était de 6 mois avec 100 % de CV indétectabilité à la fin du suivi.

A 3 mois de suivi 90% des patients (n=9) avaient une CV indétectables.

Aucun échec virologique n'a été observé au cours du suivi.

L'efficacité thérapeutique a été assez rapide et maintenu chez tous les patients sauf un seul qui avait moins de 100 copies à 3 mois puis indétectable au 6^e mois.

Ce ci est peut être due au fait que sa charge virale était un peu plus élevée que les autres au début de l'étude (CV=7770 copies/ml).

Tolérance

Aucun effet indésirable n'a été déclaré au cours de l'étude.

Une baisse des triglycérides, du cholestérol total et particulièrement du LDL cholestérol de 3,1 mmol/l avec un IQR [2,6-3,3] avant le switch et de 1,8 mmol/l IQR [1-3,3] après le switch peut être non significatif, mais qui est un indice très important de prévention du risque cardiovasculaire.

Difficulté de l'étude :

Notre seule difficulté a été le manque de paramètre lipidique chez certains patients.

CONCLUSION

&

RECOMMANDATIONS

Conclusion :

Nous avons élaboré cette étude pilote dans l'intérêt de faciliter le suivi thérapeutique au long cours du VIH en mettant l'accent sur la simplification du traitement et la stratégie sans INTI.

Cette stratégie semble bien tolérée et efficace car : aucun échec virologique n'a été observé au cours du suivi, l'efficacité thérapeutique a été rapide et maintenue, aucun effet indésirable n'a été déclaré. Une baisse des paramètres lipidiques en particulier du LDL cholestérol.

- ▶ **Nous suggérons au vu de ces résultats, l'élaboration d'une étude prospective d'une durée et de taille suffisante afin d'évaluer cette stratégie thérapeutique.**

ANNEXES

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : TRAORE épouse MENTA

PRENOM : DJENEBOU

TITRE: Efficacité virologique du duo raltegravir-étravirine chez les immunodéprimés au VIH dans le service de médecine interne du C.H.U de la Pitié-Salpêtrière.

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2010 – 2011

VILLE DE SOUTENANCE : Paris

PAYS D'ORIGINE : Mali

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la faculté de Médecine Pierre-Marie Curie du Paris.

SECTEUR D'INTERET : Médecine interne

RESUME

Il s'agit d'une étude de cohorte, se déroulant dans le service de médecine interne du CHU de la Pitié-Salpêtrière sur une période de 6 mois. Elle a concerné 10 patients sur 711 patients immunodéprimés au VIH en suivi régulier.

L'Objectif général consistait à évaluer l'efficacité virologique de l'association raltegravir-étravirine dans le cadre d'une simplification thérapeutique dans la prise en charge du vih.

L'âge médian était de 46 ans avec un intervalle interquartile (IQR) entre [41-55].

Le sexe masculin était le plus représenté avec un sex ratio de 1,25.

La durée médiane du traitement ARV était de 14 ans avant le changement de protocole avec un IQR [9-17].

Le motif du changement thérapeutique était : un échec virologique dans 40% (n=4), une toxicité médicamenteuse dans 30 % (n=3) dont un cas de lipodystrophie, une interaction médicamenteuse dans 20% (n=2), une simplification du traitement dans 10% (n=1).

Le suivi médian était de 6 mois avec IQR [3-6].

Avant la bithérapie, 40% (4 patients) avaient des CV indétectables, 50% (5 patients) étaient à moins de 100 copies et 10% (1 patient) à plus de 1000 copies.

Au bout de 3 mois de suivi tous les patients avaient une CV indétectables sauf un seul qui avait moins de 100 copies. A 6 mois toutes les CV étaient indétectables.

Aucun échec virologique n'a été observé au cours du suivi.

Une bonne tolérance a été observée chez tous les patients.

Une baisse des triglycérides, du cholestérol total et particulièrement du LDL cholestérol de 3,1 mmol/l avec un IQR [2,6-3,3] avant le switch et de 1,8 mmol/l IQR [1-3,3] après le switch.

MOTS CLES : Efficacité virologique, bithérapie raltegravir-étravirine, médecine interne, CHU Pitié-salpêtrière, Paris.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1- Recommandation du groupe des experts.

Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH.

3^e édition. Paris ; 2010.p.417.

2-Cazein F, Pillonel J, Imounga L et al. Surveillance du dépistage et du diagnostic de l'infection VIH et du Sida, France, 2008. BEHWeb 2009 (2). Disponible en ligne : www.invs.sante.fr/behweb/2009/02/r-1.htm.

3-Lanoy E, Mary-Krausc M, Tattevin P et al. ANRS CO04 French Hospital Database on HIV Clinical Epidemiological Group. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther*; 2007; 89-96.

4-Walensky RP, Weinstein MC, Kimmel AD et al. Routine human immunodeficiency virus testing: an economic evaluation of current guidelines. *Am J Med* ; 2005, 118: 292-300.

5-Haute Autorité de santé. Dépistage de l'infection par le VIH en France – Stratégies et dispositif de dépistage. Octobre 2009. Disponible en ligne : www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/argumentaire_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-49-13_375.pdf.

6- Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis*; 2007, 44 (3): 441-446.

7-Baker JV, Peng G, Rapkin J et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection [In Process Citation]. *AIDS*; 2008, 22 (7): 841-888.

8- Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*; 2008, 197 (8): 1133-1144.

9- The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals [In Process Citation]. *AIDS*; 2010, 24 (1): 123-137.

- 10- Guiguet M, Boue F, Cadranel J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*; 2009, 10 (12): 1152-1159.
- 11- Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis*; 2009, 48 (6): 787-794.
12. Moore DM, Hogg RS, Chan K, Tyndall M, Yip B, Montaner JS. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *AIDS*; 2006, 20 (3): 371-377.
13. Egger M, May M, Chêne G et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy : a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*; 2002, 360 (9327): 119-129.
14. Wood E, Hogg RS, Yip B et al. Higher baseline levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA are associated with increased mortality after initiation of triple-drug antiretroviral therapy. *J Infect Dis*; 2003, 188 (10): 1421-1425.
15. Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. *AIDS*; 2008, 22 (12): 1463-1473.
16. Greenbaum AH, Wilson LE, Keruly JC, Moore RD, Gebo KA. Effect of age and HAART regimen on clinical response in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS*; 2008, 22 (17): 2331-2339.
17. Atta MG, Gallant JE, Rahman MH et al. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*; 2006, 21 (10): 2809-2813.
- 18- Gebrekristos HT, Mlisana KP, Karim QA. Patients' readiness to start highly active antiretroviral treatment for HIV. *BMJ*; 2005, 331 (7519): 772-775.

19-Sax PE, Tierney C, Collier AC et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*; 2009, 361 (23): 2230-2240.

20-Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR et al. Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. *N Engl J Med* ; 2006, 354 (3): 251-260.

21-Riddler SA, Haubrich R, Di Rienzo AG et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*; 2008, 358 (20) : 2095-2106.

22- Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*; 2009, 374 (9692): 796-806.

23- Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection : results of a 48-week controlled study [epub ahead of print] [record supplied by publisher]. *J Acquir Immune Defic Syndr* ; 2007, 46 (2): 125-133.

24-Arranz Caso JA, Lopez JC, Santos I et al. A randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of switching from a protease inhibitor to nevirapine in patients with undetectable viral load [In Process Citation]. *HIV Med*; 2005, 6 (5): 353-359.

25. Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L et al. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial. *J Infect Dis*; 2005, 191 (6): 830-839.

26. van Leth F, Phanuphak P, Stoes E et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. *PLoS Med*; 2004; 1 (1): e19.

27. Parienti JJ, Massari V, Rey D, Poubeau P, Verdon R. Efavirenz to nevirapine switch in HIV-1-infected patients with dyslipidemia : a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*; 2007, 45 (2): 263-266.

28. Wit FW, Kesselring AM, Gras L et al. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naïve patients: the ATHENA cohort study [In Process Citation]. *Clin Infect Dis*; 2008, 46 (6): 933-940.
29. Mocroft A, Staszewski S, Weber R et al. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral-naïve and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4+ T-cell counts. *Antivir Ther*; 2007, 12 (3): 325-333.
30. Ruxrungtham K, Pedro RJ, Latiff GH et al. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naïve, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients : study TMC125-C227. *HIV Med*; 2008, 9 (10): 883-896.
31. Eron JJ, Young B, Cooper DA et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2) : two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*; 2010, 375 (9712): 396-407.
32. Saves M, Raffi F, Capeau J, et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002 May 15; 34(10):1396-405.
33. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon IJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000 Jul 7;14(10):1309-16.
34. Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS* 2009 Jun 1;23(9):1109-18.

35. GrMcComsey DK, E Daar, C Tierney, N Jahed, P Tebas, et al. Bone and Limb Fat Outcomes of ACTG A5224s, a Substudy of ACTG A5202: A Prospective, Randomized, Partially Blinded Phase III Trial of ABC/3TC or TDF/FTC with EFV or ATV/r for Initial Treatment of HIV-1 Infection. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2010, 106: 16-19.

36. M-A Valantin, P Flandre, S Kolta, C Duvivier, M Algarte Genin, D Ponscarne, et al. Fat Tissue Distribution Changes in HIV-infected Patients with Viral Suppression Treated with Darunavir/ritonavir (DRV/r) Monotherapy Versus 2 NRTI + DRV/r in the MONOI –ANRS 136 Randomized Trial: Results at 48 Weeks. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2010, 721:16-19.