

Facteurs associés à l'échec virologique sous DTG/3TC chez 6770 personnes vivant avec le VIH suivies dans la cohorte Dat'AIDS

L. Hocqueloux¹, C. Allavena², R. Palich³, J. Reynes⁴, A. Makinson⁴, J.-J. Parienti⁵

¹ CHU d'Orléans, ² CHU de Nantes, ³ CHU Pitié-Salpêtrière - Paris, ⁴ CHU de Montpellier, ⁵ CHU de Caen (France)

Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

- **Intervenant** : Hocqueloux Laurent
- **Titre** : Facteurs associés à l'échec virologique sous DTG/3TC chez 6770 personnes vivant avec le VIH suivies dans la cohorte Dat'AIDS

- Participation à des boards de ViiV Healthcare OUI NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement et d'inscription à des congrès par ViiV Healthcare OUI NON
- Investigateur principal d'études cliniques menées par ViiV Healthcare OUI NON

Contexte

- ❖ Bithérapie DTG/3TC : recommandée en 1^{ère} ligne et maintenance ¹
 - ❖ Rares échecs virologiques (EV) sous DTG/3TC (essais / cohortes)
=> manque de puissance pour identifier des facteurs de risque ²
 - ❖ Rôle d'une M184V/I préalable très discuté ³
- La cohorte Dat'AIDS collige les dossiers informatisés de > 89000 PVVIH (clinique, biologie, évènements, traitements)
=> peut répondre à ces questions

Objectifs de l'étude

□ Principal :

Décrire les facteurs associés à la survenue d'un échec virologique sous DTG/3TC en maintenance chez PVVIH adultes

□ Secondaires :

- Décrire les échecs virologiques (émergence résistance)
- Quel effet des mutations antérieures dans la reverse transcriptase (M184V/I ++) et l'intégrase ?
- Décrire l'après échec virologique

Patients et méthodes

- ❖ **Étude rétrospective incluant les PVVIH initiant DTG/3TC (1^{ère} fois) avec charge virale (CV) <50 copies/mL et ≥ 1 CV ultérieure**
- ❖ **Définition de l'échec virologique (avant/sous DTG/3TC) :**
 - 2 CV consécutives >50 copies/mL (ou 1 seule >200)
 - sans préjuger du maintien de la ligne
- ❖ **Cox multivariée pour identifier les variables associées à l'EV :**
 - âge, sexe, mode de contamination, origine géographique, nadir CD4, zénith CV, sous-type VIH, co-infection HBV/HCV, durée du VIH / indétectabilité, échec virologique avant DTG/3TC, mutations de résistance préalables, CD4 à J0...
- ❖ **Réinterprétation de tous les génotypes avec v35 de l'AC11**

Résultats (1) – Population de l'étude

- 6770 PVVIH en maintenance avec DTG/3TC (2015 – 2022)
- Fin du suivi au 31/12/2022

Age, ans (médiane, IQR)	53 (44-60)
Sexe M, %	72
Mode contamination HSH / HET / autre, %	48 / 41 / 11
Durée avec le VIH, ans (médiane, IQR)	15 (8-24)
Nadir CD4, par mm3 (médiane, IQR)	267 (150-397)
Origine géographique EUR / ASS / autre, %	65 / 17 / 18

Résultats (1) – Population de l'étude

- 6770 PVVIH en maintenance avec DTG/3TC (2015 – 2022)
- Fin du suivi au 31/12/2022

Age, ans (médiane, IQR)	53 (44-60)
Sexe M, %	72
Mode contamination HSH / HET / autre, %	48 / 41 / 11
Durée avec le VIH, ans (médiane, IQR)	15 (8-24)
Nadir CD4, par mm3 (médiane, IQR)	267 (150-397)
Origine géographique EUR / ASS / autre, %	65 / 17 / 18
ATCD d'échec virol. avant DTG/3TC, n (%)	2575 (38)

Résultats (1) – Population de l'étude

- 6770 PVVIH en maintenance avec DTG/3TC (2015 – 2022)
- Fin du suivi au 31/12/2022

Age, ans (médiane, IQR)	53 (44-60)
Sexe M, %	72
Mode contamination HSH / HET / autre, %	48 / 41 / 11
Durée avec le VIH, ans (médiane, IQR)	15 (8-24)
Nadir CD4, par mm3 (médiane, IQR)	267 (150-397)
Origine géographique EUR / ASS / autre, %	65 / 17 / 18
ATCD d'échec virol. avant DTG/3TC, n (%)	2575 (38)
Présence d'un génotype historique, n (%)	4633 (68)
- avec résistance certaine 3TC, n (%)	527/4633 (11,4)
- avec résistance certaine DTG, n (%)	30/4633 (0,6)

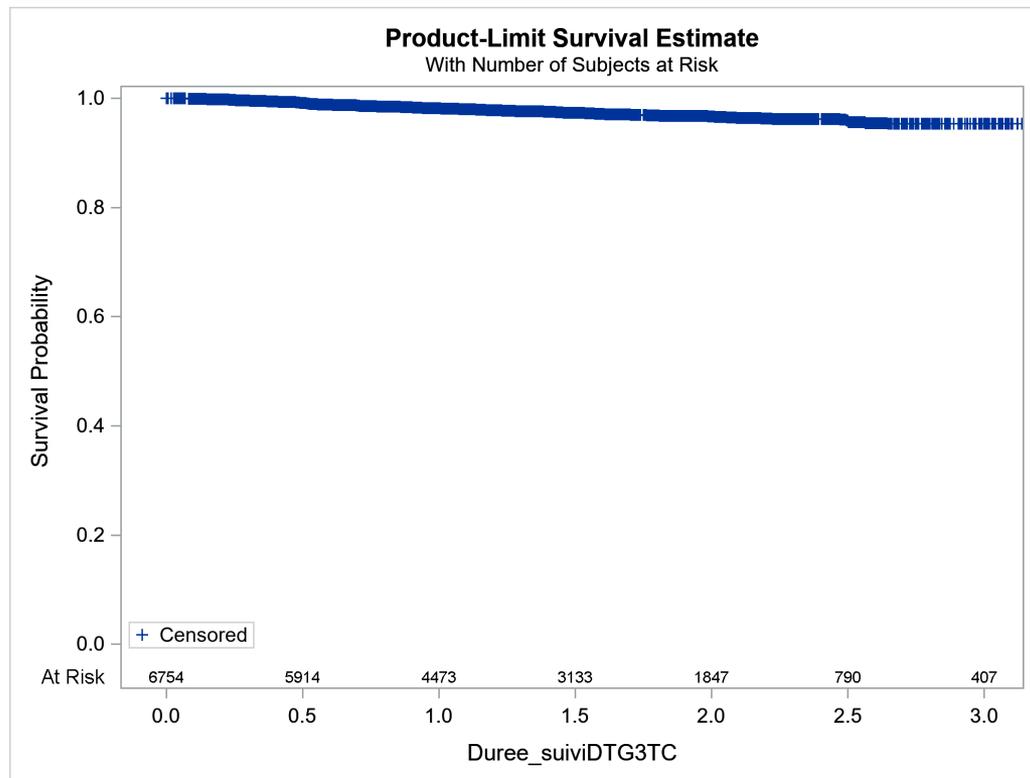
Résultats (1) – Population de l'étude

- 6770 PVVIH en maintenance avec DTG/3TC (2015 – 2022)
- Fin du suivi au 31/12/2022

Age, ans (médiane, IQR)	53 (44-60)
Sexe M, %	72
Mode contamination HSH / HET / autre, %	48 / 41 / 11
Durée avec le VIH, ans (médiane, IQR)	15 (8-24)
Nadir CD4, par mm3 (médiane, IQR)	267 (150-397)
Origine géographique EUR / ASS / autre, %	65 / 17 / 18
ATCD d'échec virol. avant DTG/3TC, n (%)	2575 (38)
Présence d'un génotype historique, n (%)	4633 (68)
- avec résistance certaine 3TC, n (%)	527/4633 (11,4)
- avec résistance certaine DTG, n (%)	30/4633 (0,6)
Durée CV<50 cp/mL, ans (médiane, IQR)	8,5 (4,5-13,4)

Résultats (2) – Fréquence des EV

- ❖ Durée médiane (IQR) de suivi sous DTG/3TC = 1,4 an (0,8-2,1)
- ❖ 172/6770 PVVIH ont présenté un échec virologique [Intervalle de confiance à 95% (IC95%)] = 2,5% [2,2-2,9]
- ❖ CV médiane (IQR) à l'échec = 1145 cp/mL (242-11924)



Résultats (3) – Facteurs associés à l'EV

Paramètres	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
ATCD d'échec virologique	1	3.25750	0.25082	168.6793	<.0001	25.985	15.894	42.483
Sexe M								
Durée avec le VIH								
CD4 à J0								

EV sous DTG/3TC = 152/2575 (5,9%) si ATCD d'EV versus 20/4195 (0,5%) si pas d'échec antérieur

Résultats (3) – Facteurs associés à l'EV

Paramètres	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
ATCD d'échec virologique	1	3.25750	0.25082	168.6793	<.0001	25.985	15.894	42.483
Sexe M	1	-0.66662	0.15672	18.0918	<.0001	0.513	0.378	0.698
Durée avec le VIH	1	-0.09719	0.00965	101.4726	<.0001	0.907	0.890	0.925
CD4 à J0	1	-0.00076	0.00028	7.3151	0.0068	0.999	0.999	1.000

EV sous DTG/3TC = 152/2575 (5,9%) si ATCD d'EV versus 20/4195 (0,5%) si pas d'échec antérieur

Résultats (4) – Effet des résistances passées

- ❖ La présence d'une résistance certaine au 3TC* sur le génotype historique n'augmentait pas le risque d'EV sous DTG/3TC ($p=0,17$)
 - Même en cas d'indéteçtabilité < 3,5 ans
- ❖ La présence d'une résistance certaine au DTG** sur le génotype historique augmentait le risque d'EV sous DTG/3TC...
 - en analyse univariée ($p<0.05$)
 - mais pas en multivariée

* K65R, T69INS, M184V/I

** G118R, F121Y, E138K, G140A/C/S, Q148H/R/K, V151L, N155H, S230R, R263K

Résultats (5) – L'échec... et après ?

- ❖ Lors de l'EV (n=172), 68 génotypes étaient disponibles :
 - résistance certaine pour le 3TC* chez 8 PVVIH (dont 6 possiblement émergentes)
 - résistance certaine pour le DTG** chez 3 PVVIH (dont 1 possiblement émergente)
 - 2 PVVIH présentaient une résistance à 3TC et DTG
- ❖ La stratégie DTG/3TC a été poursuivie dans 40% des cas avec re-suppression virologique rapide chez 2/3 des PVVIH

* M184V/I (n=8)

** E138K + G140S + Q148H/R/K (n=1), N155H (n=1), R263K (n=1)

Discussion

❖ Plus grande cohorte sous DTG/3TC

- Fréquence des EV similaires aux essais randomisés / méta-analyse de cohortes ^{1,2}
- **Principal facteur de risque d'EV = avoir déjà échoué avant !**
- ATCD de mutations de résistance 3TC = sans conséquence
- Emergence de résistance exceptionnelle / conforme à la littérature ³

❖ Limites :

- Pas de groupe contrôle / comparateur
- Génotypes historiques ARN (70%) ou ADN (30%)
- Exhaustivité des génotypes à l'échec ?

Conclusions

- ❖ Ces données de cohorte, à large échelle et dans une population très expérimentée, confirment l'efficacité et la solidité virologique de DTG/3TC en maintenance
- ❖ Elles suggèrent le rôle prépondérant de l'inobservance dans la survenue d'un échec virologique sous DTG/3TC (et une bonne « pardonance »)

Remerciements

- ❖ Tous les membres des 33 centres de la cohorte Dat'AIDS
- ❖ Solène SECHER (data manager)
- ❖ Antoine CHAILLON, University of California San Diego (réinterprétation des génotypes)
- ❖ ViiV Healthcare, pour son soutien à :



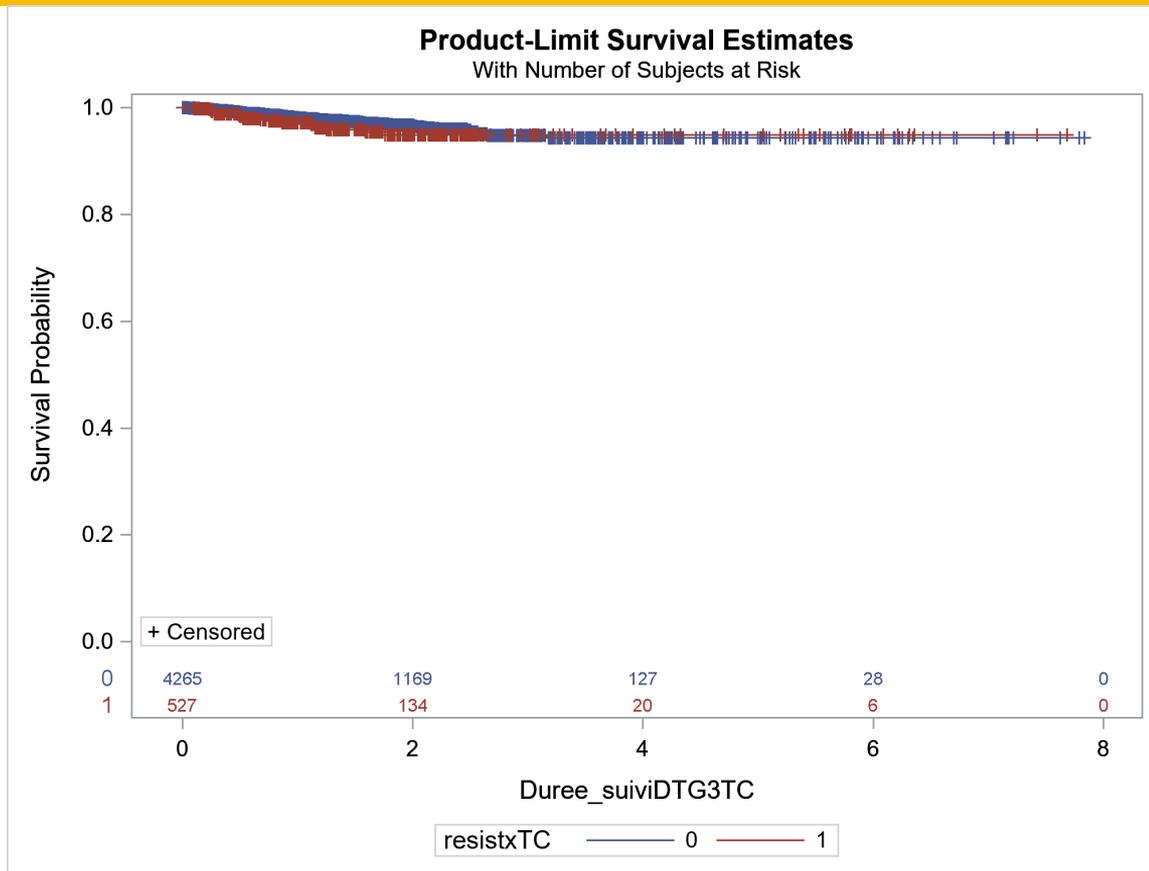
Mutations à l'échec virologique

- ❖ 6770 PVVIH, soit 10409 PVVIH-année
- ❖ 172 PVVIH avec EV (2,5%)
- ❖ 8 PVVIH avec résistance 3TC à l'échec (0,1%)
- ❖ 3 PVVIH avec résistance DTG à l'échec (0,04%)

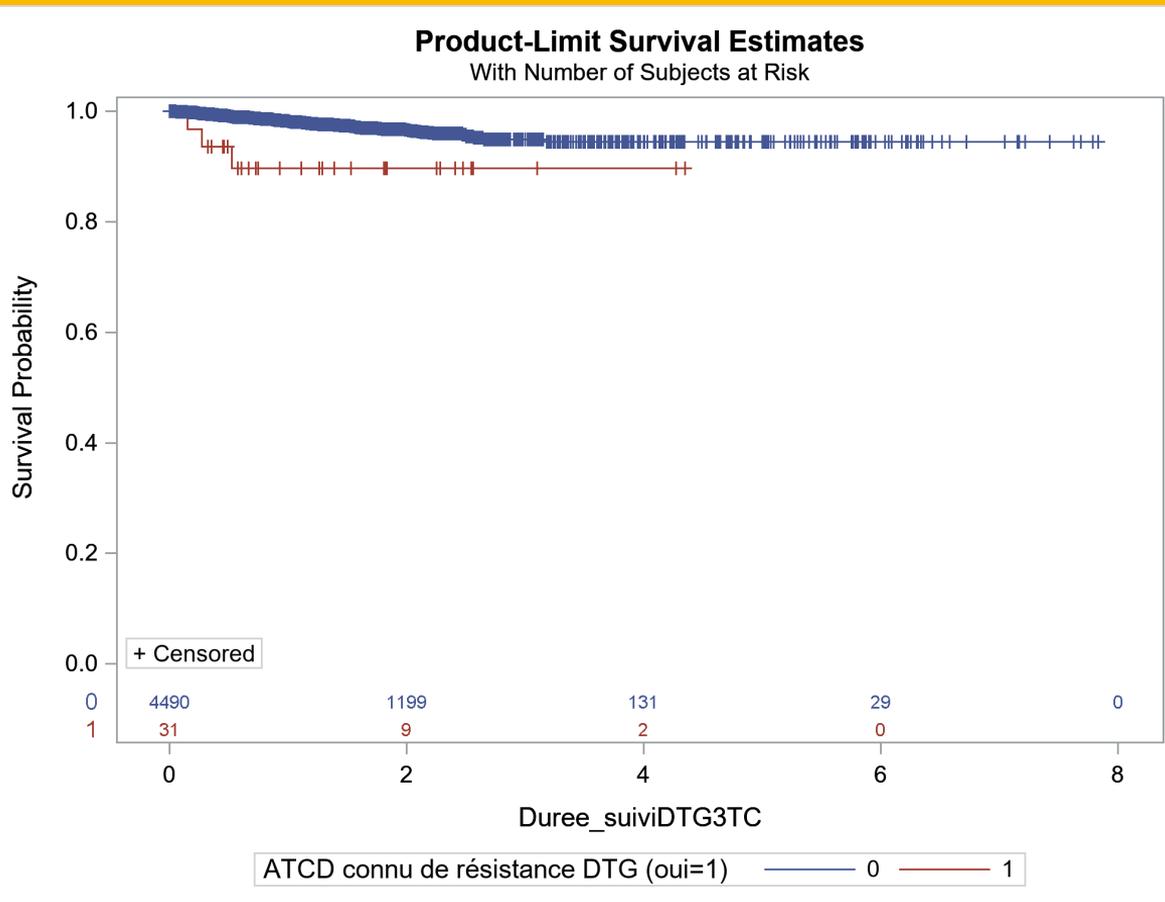
EV en cas de GSS=0 avant DTG/3TC

- ❖ 11 PVVIH présentaient une résistance historique à la fois sur 3TC et DTG :
 - Suivi moyen de 1,4 an (0,3-4,7)
 - Un seul échec virologique où on retrouvait des mutations déjà connues (M184V/I + E138K + Q148H/R/K)

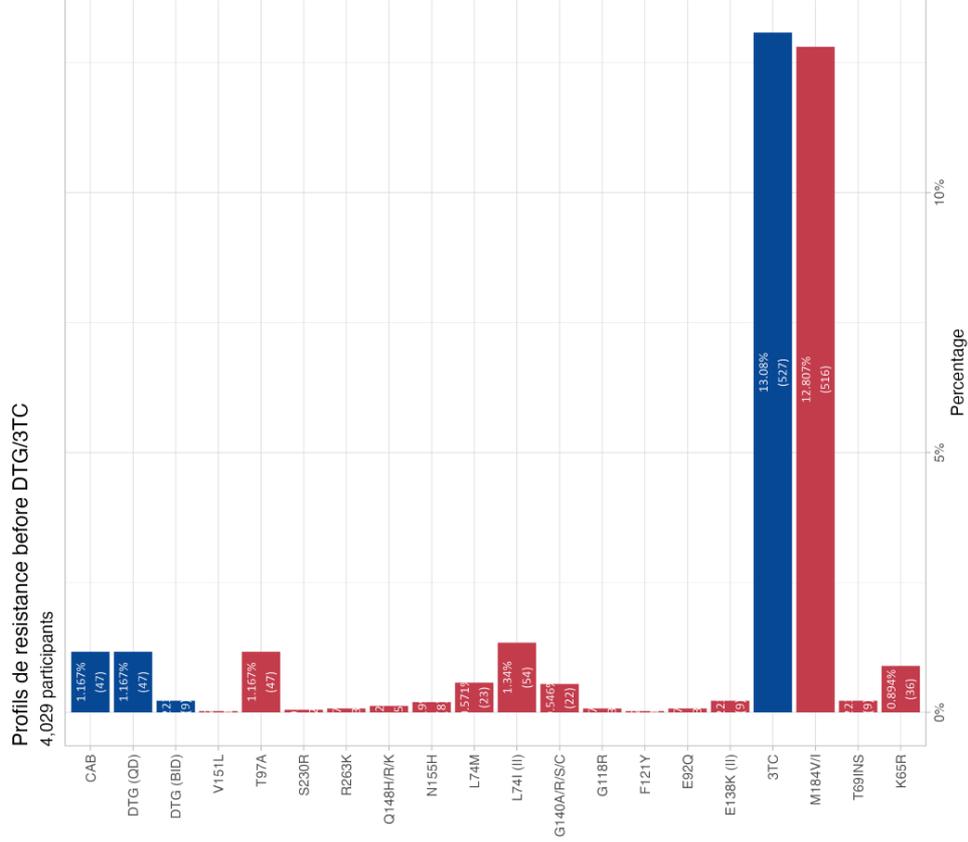
EV en cas de résistance historique à 3TC



EV en cas de résistance historique à DTG



Résistance 3TC et DTG avant DTG/3TC



Résistance 3TC et DTG sous DTG/3TC

