



Traitement oraux intermittents : état des lieux et perspectives

Dr Jean-Luc Meynard (MD, PhD)
Service des Maladies Infectieuses
Hôpital Saint Antoine
75012 Paris



Déclaration d'intérêt de 2014 à 2025

- Intérêts financiers : Aucun
- Liens durables ou permanents : Aucun
- Interventions ponctuelles : Gilead , MSD, Viiv
- Intérêts indirects : Aucun

Traitements oraux intermittents : données Saint-Antoine /Pitié /Tenon

Traitement trithérapie intermittent :	SAT 2024	Pitié 2024	Tenon 2024
1\cycle 6 jours sur 7	23		
2\cycle 5 jours sur 7	220	350	80
3\cycle 4 jours sur 7	190	490	120
4\cycle 3 jours sur 7	2	10	
5\cycle 2 jours sur 7	1		
Total (%)	436 (11 %)	850 (18%)	200 (8.5%)

- 8 a 18 % de la file active , dépendant centre et médecins
- Répartition majoritaire 5 ou 4 j sur 7
- % Sous CAB/RPV = 10 %

Traitements oraux intermittents

- ❖ S'inscrivent dans une stratégie globale d'allègement
 - réduction du nombre de molécule (Epargne NRTI)
 - Traitement intermittent
- ❖ Un retour en arrière1998

A Randomized Trial of Three Maintenance Regimens Given after Three Months of Induction Therapy with Zidovudine, Lamivudine, and Indinavir in Previously Untreated HIV-1-Infected Patients

Authors: Gilles Pialoux, M.D., François Raffi, M.D., Françoise Brun-Vezinet, M.D., Ph.D., Vincent Meiffrédy, M.D., Philippe Flandre, Ph.D., Jean-Albert Gastaut, M.D., Pierre Dellamonica, M.D., Patrick Yeni, M.D., Jean-François Delfrayssy, M.D., and Jean-Pierre Aboulker, M.D., for the Trilège (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team* [Author Info & Affiliations](#)

Published October 29, 1998 | N Engl J Med 1998;339:1269-1276 | DOI: 10.1056/NEJM199810293391802
[VOL. 339 NO. 18](#) | [Copyright © 1998](#)

CONCLUSIONS

In HIV-1-infected adults not previously treated with antiretroviral drugs whose plasma HIV-1 RNA levels fell below 500 copies per milliliter after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir, two-drug maintenance therapy was less effective in sustaining a reduced viral load than continued three-drug therapy.

Facteurs prédictifs : charge virale a Baseline , durée d'indétectabilité , résistance

Traitements oraux intermittents: Un autre retour en arrière2003

Intermittent antiretroviral therapy in patients with controlled HIV infection

Bruno Marchou^a, Philippe Tangre^b, Isabelle Charreau^b,
Jacques Izopet^a, Pierre-Marie Girard^c, Thierry May^e,
Jean-Marie Ragnaud^f, Jean-Pierre Aboulker^b and Jean-Michel Molina^d
for the ANRS 106 Study team

- ❖ 450 patients , CD4 > 450 , Charge virale < 200 copies , randomisés
on off sur période de 8 semaines
 - 81 % vs 90% avec charge virale < 200 copies a S96 (p = 0,02)
 - Diminution des CD4 (- 155 ds le bras intermittent vs - 8 , p < 0,001)
 - Evénements type candidose, thrombopénie

Traitements oraux intermittents

❖ Un long silence jusqu'en....

The FASEB Journal article fj.09-148676. Published online January 26, 2010.

The FASEB Journal • Research Communication

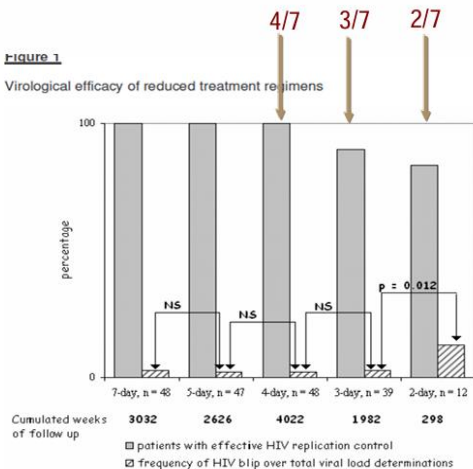
Short cycles of antiretroviral drugs provide intermittent yet effective therapy: a pilot study in 48 patients with chronic HIV infection

Jacques Leibowitch,^{1,2,3,4} Dominique Mathez,⁵ Pierre de Truchis,¹ Christian Perronne,^{1,2,3} and Jean-Claude Melchior,^{2,3,4}

¹Immunology and Virology Unit, ²Clinical Infectious Disease Unit, and ³Clinical Nutrition and Infectious Disease Unit, Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Raymond Poincaré Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Garches, France; and ⁴University and Medical School, Paris-Île-de-France-Ouest, Saint Quentin en Yvelines, Versailles, France

Figure 1

Virological efficacy of reduced treatment regimens



Essai ANRS 162-4D

J Antimicrob Chemother 2018; 73: 738-747

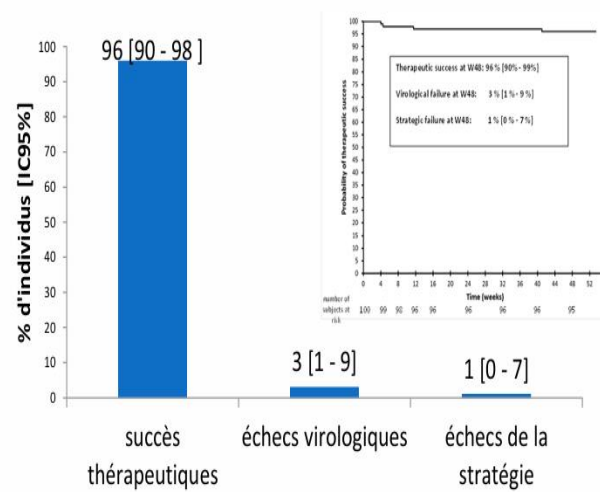
doi:10.1093/jac/dkx344 Advance Access publication 25 November 2017

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Four-days-a-week antiretroviral maintenance therapy in virologically controlled HIV-1-infected adults: the ANRS 162-4D trial

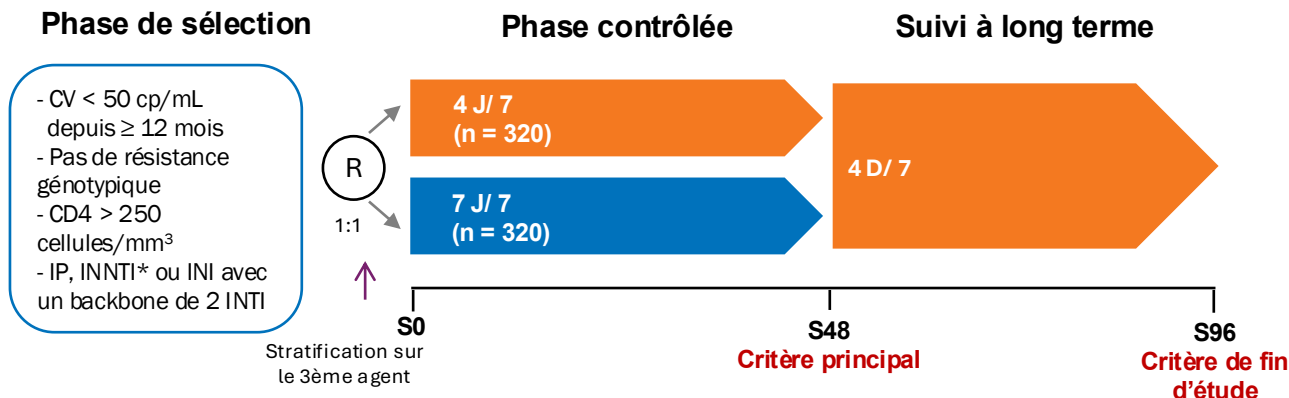
Pierre de Truchis^{1,2}, Lambert Assoumou³, Roland Landman^{3,4}, Dominique Mathez⁵, Damien Le Dâ¹, Jonathan Bellet⁶, Karine Amat¹, Christine Katlama^{2,5}, Guillaume Gras¹, Olivier Bouchaud¹, Martin Duracinsky⁶, Emuri Abe¹, Jean-Claude Alvarez², Jacques Izopet¹⁰, Juliette Saillard¹¹, Jean-Claude Melchior¹, Jacques Leibowitch¹, Dominique Costagliola¹, Pierre-Marie Girard^{1,3,12} and Christian Perronne¹ on behalf of the ANRS 162-4D Study Group†

Figure 2. Probability of therapeutic success.
One patient was censored at W12 because of study follow-up discontinuation for pregnancy.



Etude ANRS 170 QUATUOR : 4 jours versus 7 jours en maintenance (1)

Schéma de l'étude : étude randomisée, multicentrique, nationale, menée en ouvert, de non-infériorité chez des patients adultes en succès virologique



❖ **Analyses complémentaires prévues au protocole de l'étude :**

- Observance au traitement : auto-questionnaire et concentrations plasmatiques résiduelles (TDF et 3^{ème} agent) ; n = 640
- Concentrations intracellulaires, cheveux (3^{ème} agent) ; n = 120
- Paramètres de l'inflammation et de l'activation immunitaire ; n = 120
- ADNVIH total, CV séminale ; n = 120
- QDV, satisfaction des patients ; n = 640

* Névirapine exclue

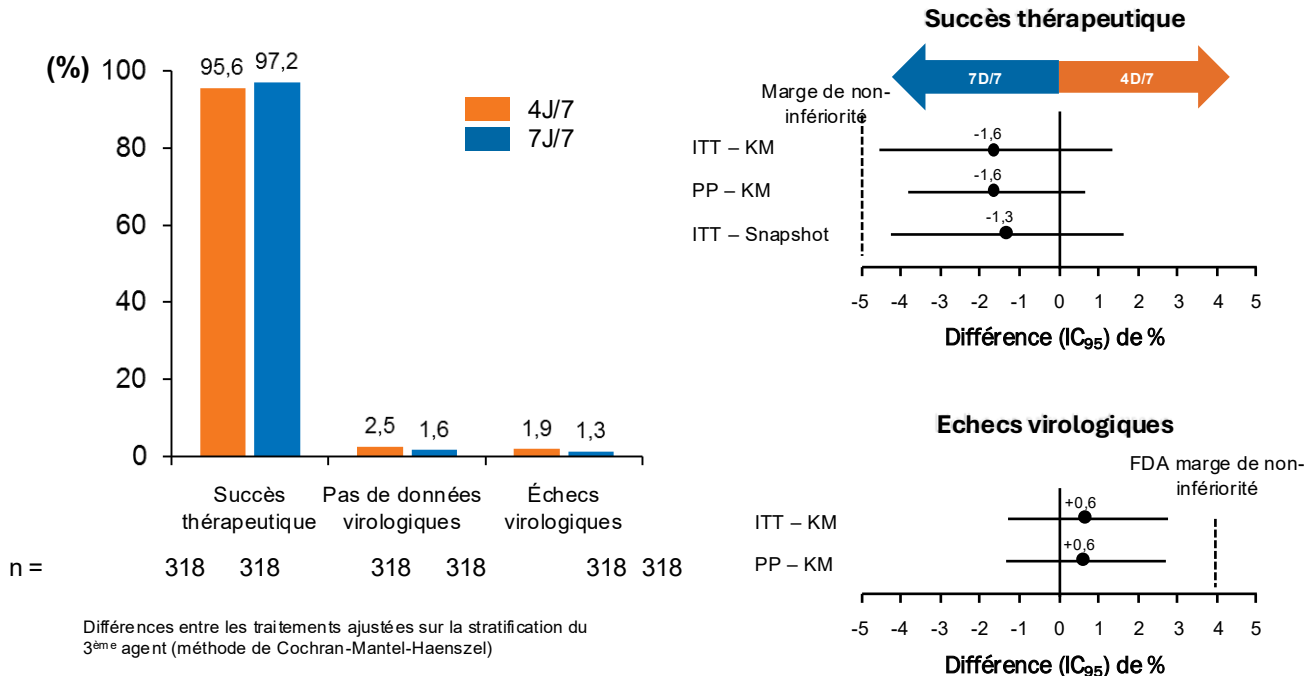
Etude ANRS 170 QUATUOR : 4 jours versus 7 jours en maintenance (2)

Caractéristiques à l'inclusion

Caractéristiques	4 J/7 (n = 318)	7 J/7 (n = 318)	Total (n = 636)
Age, années, médian (IQR)	50 (41-55)	49 (41-56)	49 (41-55)
Hommes, n (%)	270 (84,9)	269 (84,6)	539 (84,7)
Origine géographique, n (%)			
- Europe	244 (76,7)	254 (79,9)	498 (78,3)
- Afrique sub-saharienne	47 (14,8)	51 (16,0)	98 (15,4)
- Autres	27 (8,5)	13 (4,1)	40 (6,3)
HSH, n (%)	211 (66,6)	215 (67,6)	426 (67,1)
Nadir CD4 (cellules/mm ³), médiane (IQR)	313 (203-422)	289 (189-401)	298 (195-412)
CD4 à l'inclusion (cellules/mm ³), médiane (IQR)	693 (532-898)	687 (534-861)	689 (533-884)
Durée de traitement ARV, ans, médiane (IQR)	6,5 (3,8-12,0)	7,4 (4,2-12,5)	6,9 (4,0-12,4)
Durée de la suppression virologique (< 50 cp/mL), ans, médiane (IQR)	5,1 (3,0-8,6)	6,5 (3,5-10,3)	5,8 (3,3-9,6)
INTI à l'inclusion, n (%)			
- TDF-TAF/FTC	230 (72,3)	232 (73,0)	460 (72,6)
- ABC/3TC	88 (27,7)	86 (27,0)	174 (27,4)
3e agent à l'inclusion, n (%)			
- INI (DTG/EVG/RAL)	152 (47,8) (73/65/14)	152 (47,8) (76/68/8)	304 (47,8)
- INNTI (RPV/EFV/ETR)	148 (46,5) (118/24/6)	148 (46,5) (110/32/6)	296 (46,5)
- IP (DRV/ATV/LPV)	18 (5,7) (16/2/0)	18 (5,7) (12/4/2)	36 (5,7)

Etude ANRS 170 QUATUOR : 4 jours versus 7 jours en maintenance (3)

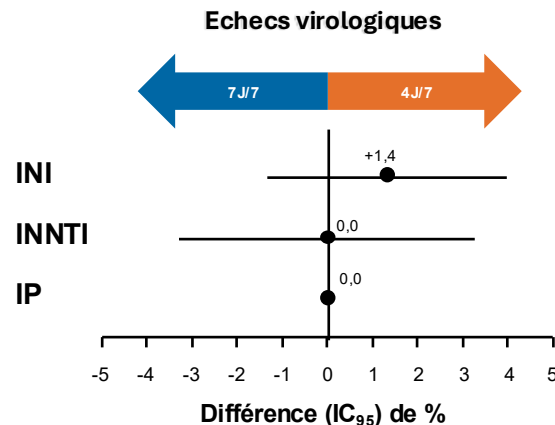
Critère principal à S48 (ITT) – estimation selon la méthode de Kaplan-Meier



Etude ANRS 170 QUATUOR : 4 jours versus 7 jours en maintenance (4)

Analyse des échecs virologiques en fonction du 3ème agent

	7J/7	4J/7
INI (n = 304)	n = 1 (0,7 %)	n = 3 (2,0 %)
INNTI (n = 296)	n = 3 (2,1 %)	n = 3 (2,0 %)
IP (n = 36)	n = 0 (0,0 %)	n = 0 (0,0 %)



- ❖ Autres analyses de sous-groupe : pas de différence statistiquement significative selon le nadir de CD4, la durée de l'indétectabilité, la notion d'échec virologique antérieur ou de ratio CD4/CD8

Etude ANRS 170 QUATUOR : 4 jours versus 7 jours en maintenance (5)

Echecs virologiques confirmés

Bras	Traitement ARV	Moment échec viro	Echec suspecté (VL)/confirmé (VLc) (c/mL)	Concentration plasmatique adéquate	RAM* au traitement dans les PBMC à l'inclusion	RAM* au traitement au moment de l'échec	Sensibilité** au traitement au moment de l'échec	Modification de la stratégie	Modification du traitement	CV < 50 cp/mL à la dernière visite
4J/7	TDF+FTC+RPV	S12	VL = 83 VLc = 91	OUI	NON	NON	S	OUI	NON	OUI
	TDF+FTC+RPV	S12	VL = 713 VLc = 69700	OUI	NON	RT:M184I, E138K, Y188L	R à 3TC/FTC, RPV	OUI	OUI	OUI
	TAF+FTC+EVG/c	S24	VL = 736 VLc = 1710	OUI	NON	NON	S	OUI	OUI	OUI
	TAF+FTC+EVG/c	S36	VL = 393 VLc = 241	NON	NON	NON	S	OUI	OUI	OUI
	TDF+FTC+RPV	S36	VL = 69 VLc = 129	Non fait	NON	RT: M184V, E138K, V179I, H221Y	R à 3TC/FTC, RPV	OUI	OUI	OUI
	ABC+3TC+RAL	S48	VL = 331 VLc = 230	OUI	NON	RT: M184I; INT: N155H	R à ABC, 3TC/FTC, RAL	OUI	OUI	OUI
7J/7	TDF+FTC+RPV	S36	VL = 60 VLc = 229	OUI	NON	NON	NAmp	NR	NON	OUI
	ABC+3TC+DTG	S48	VL = 432 VLc = 372	OUI	NON (INT NAmplié)	NON	S	NR	NON	OUI
	TDF+FTC+RPV	S48	VL = 1502 VLc = 963	NON	NON	NON	S	NR	OUI	OUI
	ABC+3TC+RPV	S48	VL = 62 VLc = 105	OUI	NON	RT: K101E/K	R à RPV	NR	OUI	NON (52 cp/mL)

* Séquençage Sanger ; ** RAMs selon l'algorithme de l'ANRS - <http://www.hivfrenchresistance.org/index.html> ; S : sensibilité ; R : résistance ; NAmp : NON amplifié ; NR : NON relevant

Etude ANRS 170 QUATUOR : 4 jours versus 7 jours en maintenance (6)

Effets indésirables (EI)

	4J / 7 (n = 318)	7J / 7 (n = 318)	p
Tous EI (%)	72,3 %	73,9 %	0,721
EI de grade 3/4* (%)	7,9 %	9,4 %	0,594
Décès (n)	2 : - 1 Mort subite - 1 adénoK du poumon	0	0,499
Arrêt de traitement pour EI (n)	1 : dépression	0	1,000

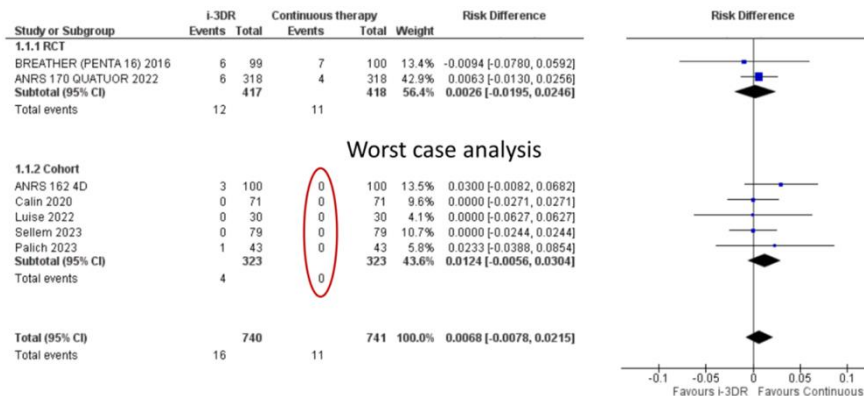
Conclusions

- L'étude randomisée **ANRS 170 QUATUOR** a démontré la non-infériorité d'un schéma de maintenance 4J/7 versus 7J/7
- Pas de problèmes de tolérance.
- **Données a S96 confirment taux de succès et tolérance**
- 13 échec dont 8 sous NNRTI
- Plus d echec dans le bras intermittent si nadir < 234/mm3 (analyse sous groupe)
- Une stratégie robuste de maintenance qui pourrait permettre une réduction des coûts de traitement dans les pays développés.

Efficacité des trithérapies intermittentes : Méta-analyse sur plus de 700 patients (1/2)

- ❖ Méthodologie : Méta-analyse regroupant les données individuelles de 728 patients inclus dans 2 essais cliniques randomisés et 5 études observationnelles non comparatives.
- ❖ Résultats : 16 des 728 patients analysés (1%, IC95% 0,2-2,5%) avaient présenté un échec virologique entre l'inclusion et S48 (**aucun sous inhibiteur de l'intégrase de deuxième génération, DTG ou BIC**).
- ❖ L'analyse groupée de l'ensemble des patients permet de conclure à la non-infériorité des trithérapies administrées en 5D ou 4D en comparaison aux trithérapies administrées 7 jours sur 7

Figure 1. Méta-analyse : charge virale <50 copies/mL à S48, trithérapies intermittentes (5D ou 4D) versus continues



Efficacité des trithérapies intermittentes : Méta-analyse sur plus de 700 patients (2/2)

- Résultats : Pas d'association significative entre l'âge des patients, le genre, les CD4 à l'inclusion ou le nadir CD4 et l'échec virologique.
- En revanche, quand la donnée était disponible (n=164), avoir un réservoir VIH haut, mesuré par l'ADN-VIH total, était significativement associé à l'échec virologique (OR = 6.8, IC95% 1,5-43,7, p=0.018)

Tableau 1. Facteurs associés à l'échec virologie sous trithérapie intermittente à S48 (analyse univariée)

	n	No VF	VF	p-value
Age, mean (SD)	651	49 (11)	45 (9)	0.21
Gender	651			
Men		525 (81)	7 (70)	0.33
Women		116 (18)	3 (30)	
Baseline CD4 cells	630	719 (281)	727 (297)	0.93
Nadir CD4 cells	615	299 (192)	241 (150)	0.35
Baseline HIV-DNA	169	2.23 (0.66)	2.88 (0.48)	0.007
ARV combination	651			
BIC or DTG-Based		191 (30)	0	0.04
Other		451 (70)	10 (100)	

**Conclusion : Non-infériorité des
trithérapies intermittentes versus
trithérapies continues**

Et les réservoirs (4D/7)?

Lambert-Niclot et al.

Lambert-Niclot et al.

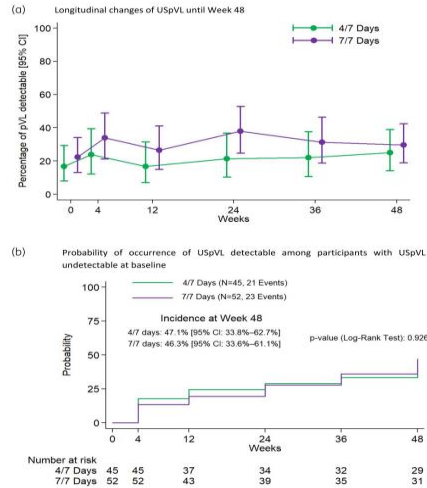


Figure 1. (a) Longitudinal changes of the proportion of detectable USpVL until W48 (N=121). (b) Probability of occurrence of USpVL detectable among participants with USpVL undetectable at baseline. This figure appears in colour in the online version of JAC and in black and white in the print version of JAC.

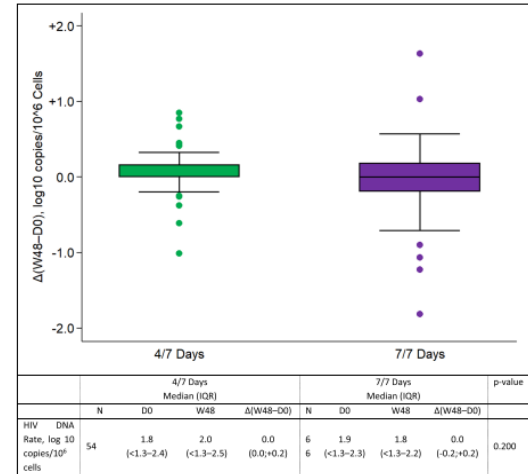


Figure 2. Longitudinal changes of HIV DNA rate in the two groups until W48. This figure appears in colour in the online version of JAC and in black and white in the print version of JAC.

Semen HIV RNA was measured for 78 participants, with the proportion of detectable semen VL being 2.2% (1/45) at D0 and 4.5% (2/45) at W48 in the 4/7 days group versus 6.1% (2/33) and 9.1% (3/33) in the 7/7 days group, respectively (+2.3% versus +3.0%, P = 0.743), with no significant evolution between D0 and W48 within either group

Autres parametres ?

❖ ADN Proviral

- Total HIV-DNA level in PBMC was evaluated in the first 120 participants agreeing to participate in the immunological and virological sub-studies (54 from the 4/7-days group and 66 from the 7/7-days group). Total HIV DNA levels were below the LOQ at both baseline and W48 in 46% and 44% of these participants, respectively. Median (IQR) HIV DNA levels were 1.8 log₁₀ copies per million PBMC

❖ Inflammation

- Inflammation/immune activation marker levels (hsCRP, hsIL-6, IP-10, sCD14, sCD163, sTNFR1, sTNFR2, d-dimers) were assessed in 46 participants in the 4/7-days group and 55 participants in the 7/7-days group. The changes in marker levels from baseline to W48 did not differ between the two treatment groups

❖ Cout –économie

- The mean annual cost of antiretroviral drugs per participant was estimated at €4,127 (standard deviation (SD): €888) for the 4/7-days group and €7,207 (SD: €1552) for the 7/7-days group.

❖ Qualité de vie

- In the 4/7-days group, 153/258 participants (59.3%) reported an improvement in daily life satisfaction, versus only 19/255 (7.5%) in the 7/7-days group ($p < 0.001$)

TFD/3TC/DOR en schéma intermittent 4 ou 5 jours/7 de switch

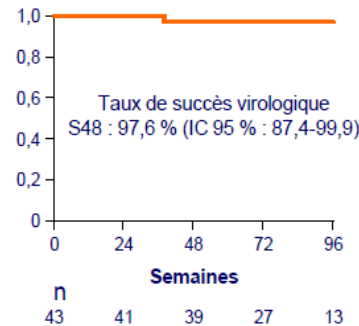
- Etude rétrospective, non comparative, bicentrique
 - Adultes VIH+, contrôlés virologiquement (CV < 50 c/ml) ayant changé de traitement ARV entre octobre 2019 et janvier 2021 pour la trithérapie TDF/3TC/DOR prise 4 ou 5 jours sur 7
 - Critère succès virologique : absence d'échec virologique (défini comme 2 CV $\geq$ 50 c/ml, ou 1 CV $\geq$ 200 c/ml ou 1 CV $\geq$ 50 c/ml avec modification du traitement ARV) à S48
 - Critère succès thérapeutique (CV < 50 c/ml sans changement de traitement) à S48

Caractéristiques des patients (n = 43)

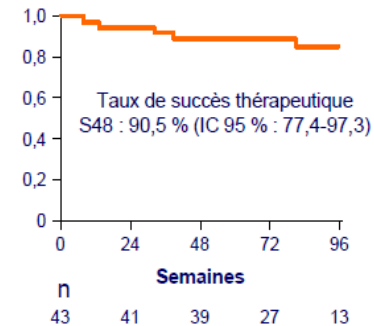
Age médian (IQR), ans	53 (48-58)
Genre masculin, HSH, naissance France	42 %, 56 %, 60 %
Nadir CD4 médian (IQR)	236/mm ³ (102-433)
Durée ARV, durée suppression médiane (IQR)	15 ans (8-23), 6 ans (2-9)
GSS = 3, GSS = 2, n (%)	25 (86), 4* (14)
Virémie résiduelle détectable (1-20 c/ml), n (%)	16 (42)
CD4/mm ³ (IQR), CD4/CD8 (IQR)	607 (485-875), 0,91 (0,72-1,36)
Tt précédent : 3DR 7j/7, 3DR 4 ou 5 j/7, 2DR 7j/7	33 %, 60 %, 7 %
Fréquence intermittence 4 j/7, 5 j/7; n (%)	36 (84), 7 (16)

* Ces 4 patients avaient un antécédent de mutation M184V/I

Probabilité de maintenir le succès virologique



Probabilité de maintenir le succès thérapeutique



- **Suivi médian** : 78 semaines (IQR = 62-97)
- **Un échec virologique** à S38 (CV 61 et 76 c/ml sans notion de mauvaise observance, sans résistance sur TI à l'inclusion, sans émergence de résistance et CV < 50 c/ml après reprise BIC/FTC/TAF)
- **5 arrêts de la stratégie pour EI** (hépatite cytolytique n = 2, troubles neuropsychiques n = 2, ostéoporose n = 1), 2 décès (COVID-19, IdM) et 1 perdu de vue (prison)
- **Pas de changement significatif des CD4, du rapport CD4/CD8, des virémies résiduelles** au cours du suivi

Etude DUETTO : non infériorité du traitement intermittent ?

20

Caractéristiques à l'inclusion

- **Objectif de DUETTO** : évaluer la non-infériorité d'une bithérapie 4/7 vs 7/7 chez des patients avec CV contrôlée
- **Méthode** : étude randomisée, ouverte, multicentrique de non-infériorité.
Inclusion : adultes, CV < 50 cp/mL > 12 mois, sans résistance documentée, randomisés 1:1 avec stratification en fonction de la bithérapie à l'inclusion.
Critère principal: % de patients en échec à S48 (FDA snapshot)

	Total N = 433	4/7 jours N = 219	7/7 jours N = 214
Age (années)	53 (46-61)	53 (44-61)	55 (48-61)
Sexe, n (%)			
Femmes	83 (19,2)	39 (17,8)	44 (20,6)
Hommes	350 (80,8)	180 (82,2)	170 (79,4)
Transmission VIH, n (%)			
MSM	263 (60,7)	141 (64,4)	122 (57,0)
Hétérosexuel	141 (32,6)	66 (30,1)	75 (35,1)
Autres	29 (6,7)	12 (5,5)	17 (7,9)
Origine géographique, n (%)			
Europe	309 (71,4)	157 (71,7)	152 (71,0)
Afrique subsaharienne	71 (16,4)	39 (17,8)	32 (15,0)
Autres	53 (12,2)	23 (10,5)	30 (14,0)
Années depuis diagnostic VIH	15,1 (8,6-25,8)	14,8 (8,9-25,3)	16,0 (8,5-26,5)
Années depuis début ARV	12,4 (7,8-22,4)	11,7 (7,6-20,6)	13,1 (8,1-22,9)
Durée de suppression virologique (années)	9,7 (6,0-14,8)	9,8 (6,0-14,6)	9,3 (6,2-15,1)
Antécédents d'échec virologiques, n (%)	105 (24,5)	45 (20,8)	60 (28,3)
Antécédents d'événements SIDA, n (%)	71 (16,4)	37 (16,9)	34 (15,9)
Nombre de mois sous ARV pris à l'inclusion	27,4 (14,2-42,1)	26,0 (13,9-40,6)	27,9 (14,7-43,6)
ARV à l'inclusion, n (%)			
DTG/3TC	284 (65,6)	143 (33,0)	141 (32,6)
DTG/RPV	146 (33,7)	74 (17,1)	72 (16,6)
DRV/r/3TC	3 (0,7)	2 (0,9)	1 (0,5)
CD4 nadir	276 (156-395)	290 (156-395)	267 (156-397)
Nombre de CD4	688 (540-877)	688 (550-886)	678 (524,5-865)
Nombre de CD8	645 (493-890)	645 (493-937)	649 (502,5-875)
Ratio CD4/CD8	1,1 (0,8-1,4)	1,1 (0,8-1,4)	1,0 (0,8-1,4)

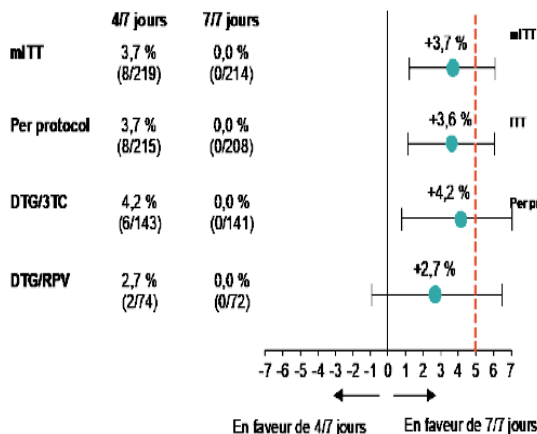
Etude DUETTO : non infériorité du traitement intermittent ?

20

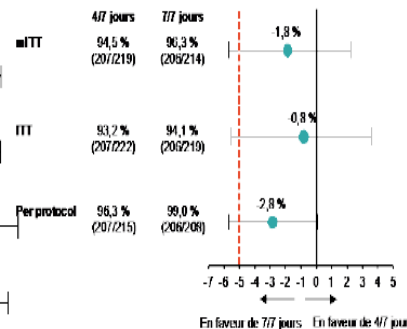
Résultats (1/2)

- Taux élevé de succès virologique dans les 2 bras (94,5 % bithérapie vs 96,3 % continu)
- Mais **8 EV** dans le bras intermittent vs **0** dans le bras continu (différence 3,7 %, IC95 : 1,2-6,2)
- Risque d'EV plus élevé dans tous les sous-groupes

Echec virologique



Succès thérapeutique



Etude DUETTO : non infériorité du traitement intermittent

20

Résultats (2/2)

- Chez 5/8 patients avec EV, passage à 7/7 avec la même bithérapie et obtention d'une CV indétectable

Patients avec échec virologique

Participant	Traitement ARV à l'inclusion	Temps et CV à l'échec	Concentration plasmatique adéquate	Mutation de résistance au traitement pris à l'inclusion sur génotypage de l'ADN ou historique	Mutation de résistance sur ADN ou ARN au traitement en cours à l'échec	Modification de la stratégie	Modification du traitement	Résultat virologique: CV < 50 cp/mL à SW48
1	DTG + 3TC (4/7)	S4 CV1 = 482 ; CV2 = pas de retest	Oui	Résistance à 3TC M184V (ARN historiques 2002 et 2011) et M184I (à l'inclusion, ARN)	Résistance à 3TC M184V	Oui (7/7)	DOR+DTG	Oui
2	DTG + 3TC (4/7)	S8 CV1 = 51 ; CV2 = 107	Oui	Résistance à 3TC M184V (à l'inclusion, ARN)	ARN non amplifié Pas de mutation ADN	Oui (7/7)	Non	Oui
3	DRG + RPV (4/7)	S24 CV1 = 68 ; CV2 = 111	Oui	Résistance to RPV Y181C (génotype historique 2001)	Résistance à RPV RT K103N, Y181C, H221Y ; INT non amplifié (ARN) RT Y181C (ADN)	Oui (7/7)	DTG + 3TC	Oui
4	DTG + 3TC (4/7)	S16 CV1 = 877 ; CV2 = 739	Non	M230I (à l'inclusion, ADN)	M184I, M230I (ADN)	Oui (7/7)	Non	Oui
5	DTG + 3TC (4/7)	S36 CV1 = 101 ; CV2 = 211	Non	M230I (à l'inclusion, ADN)	Résistance à DTG R263K	Oui (7/7)	Non	Oui
6	DTG + 3TC (4/7)	S16 CV1 = 1247 ; CV2 = 439	Oui	Non	Résistance à 3TC M184V (ARN et ADN)	Oui	CAB + RPV (injectable)	Oui
7	DTG + RPV (4/7)	S16 CV1 = 62 ; CV2 = 80	Oui	Non	RNA non amplifié	Oui (7/7)	Non	Oui
8	DTG + 3TC (4/7)	S36 CV1 = 71 ; CV2 = 76	Oui	Non	RNA non amplifié Pas de mutation ADN	Oui (7/7)	Non	Oui

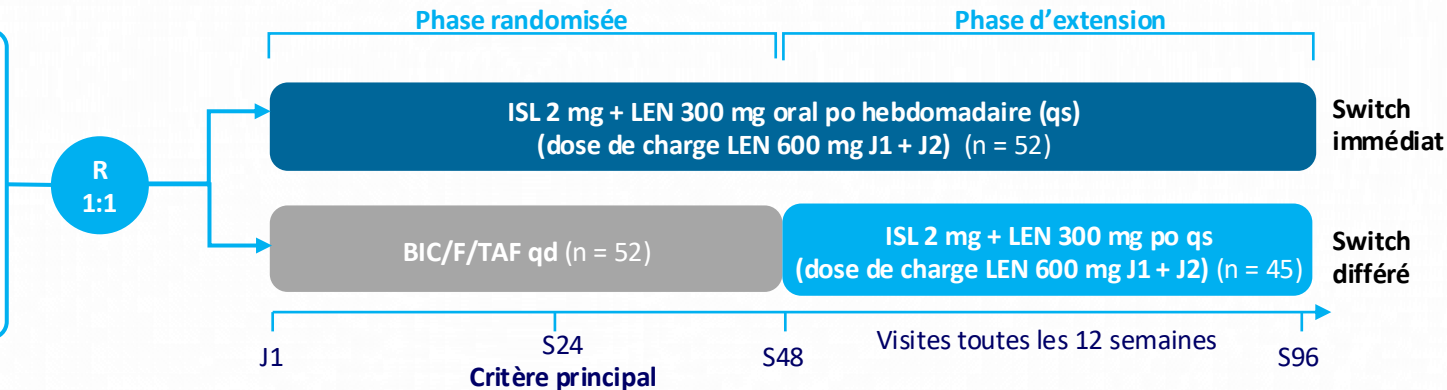
→ La bithérapie 4/7 est inférieure à la bithérapie 7/7 en termes de taux d'échecs virologiques

ISL 2 mg + LEN 300 mg po hebdomadaire en maintenance : Résultats à S96 de la phase 2 (1)

❖ Essai de phase 2, en ouvert, chez des PVIH en succès virologique

PVIH

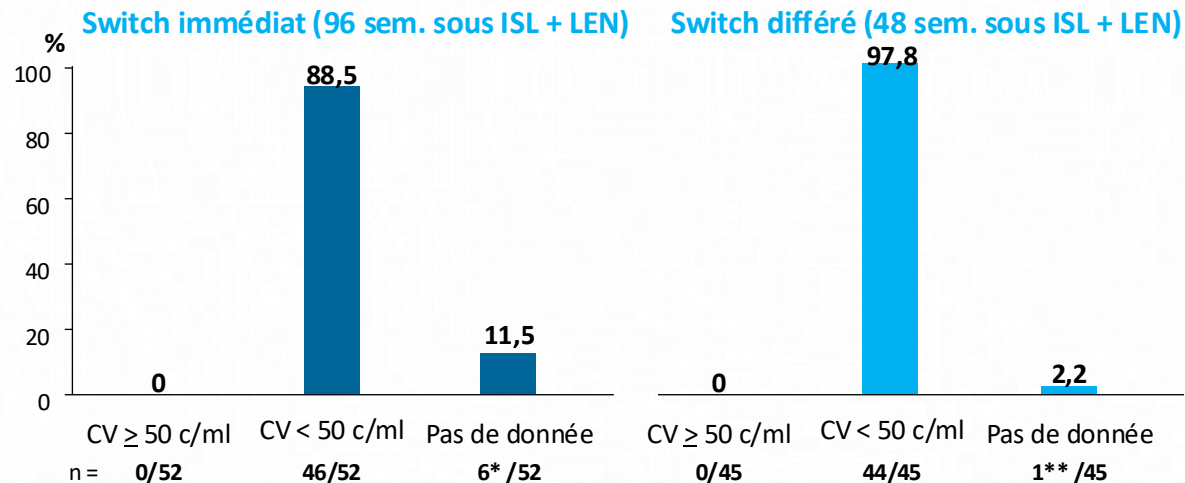
- CV < 50 c/ml sous BIC/F/TAF depuis au moins 24 semaines
- Pas d'antécédent d'échec virologique
- CD4 $\geq$ 350/mm³
- Lymphocytes $\geq$ 900/mm³
- Pas d'infection VHB



- 97 participants ont reçu ISL + LEN
 - Groupe « Switch immédiat » : 52 participants après la randomisation ont reçu ISL + LEN jusqu'à S96
 - Groupe « Switch différé » : parmi les 52 participants ayant poursuivi BIC/F/TAF après la randomisation, 45 ont « switché » à S48 pour ISL + LEN (3 participants ayant arrêté avant S48 et 4 ne sont pas entrés dans la phase d'extension à S48 car retrait de consentement (n = 2) ou perdu de vue (n = 2))
- Les caractéristiques initiales dans les 2 groupes étaient similaires : âge médian : 40 ans, femmes : 19 %, IMC médian : 27 kg/m², moyenne CD4 : 772/mm³, moyenne lymphocytes totaux : 1 970/mm³

ISL 2 mg + LEN 300 mg po hebdomadaire en maintenance : Résultats à S96 de la phase 2 (2)

Résultats virologiques à S96



- Tous les participants ayant reçu ISL + LEN ont gardé une CV < 50 c/ml à S96 ou au moment de l'arrêt)
- Aucune émergence de résistance sur 96 semaines
- L'observance moyenne (évaluée sur comptage des comprimés) a été de 99,3 % dans le groupe switch immédiat et 98,6 % dans le groupe switch différé

* 6 participants sans donnée à S96 :
 2 arrêts pour événements indésirables non liés au traitement
 2 arrêts avant S96 pour raisons personnelles
 2 arrêts à S48 (choix de ne pas entrer dans la phase d'extension)

** 1 participant sans donnée à S96 : arrêt avant S60 pour raisons personnelles (CV < 50 c/ml au moment de l'arrêt)

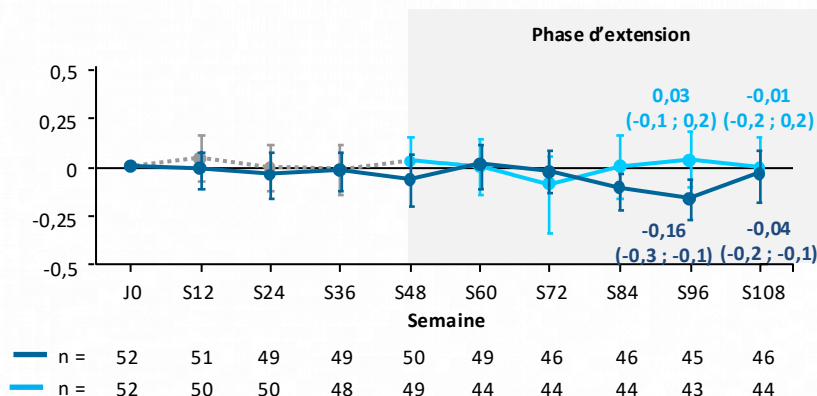
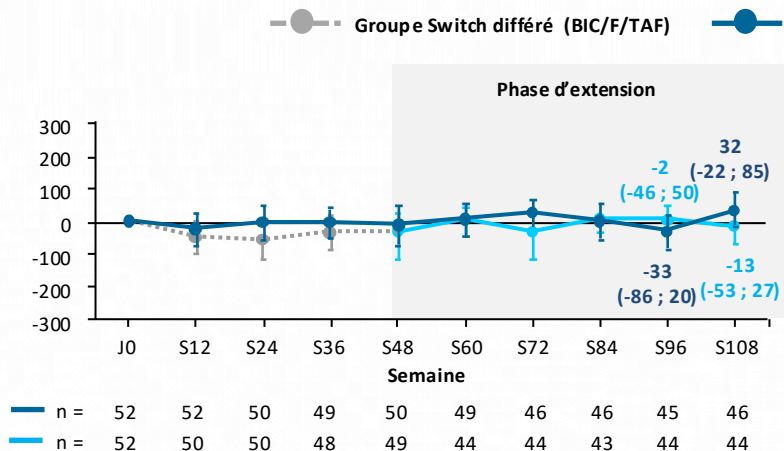
Ces 6 participants avaient tous une CV < 50 c/ml au moment de l'arrêt avant S96

ISL 2 mg + LEN 300 mg po hebdomadaire en maintenance: Résultats à S96 de la phase 2 (3)

Evolution des lymphocytes CD4 et des lymphocytes totaux

Evolution moyenne (IC 95 %) des CD4/mm³

Evolution moyenne (IC 95 %) des lymphocytes totaux (10³/mm³)

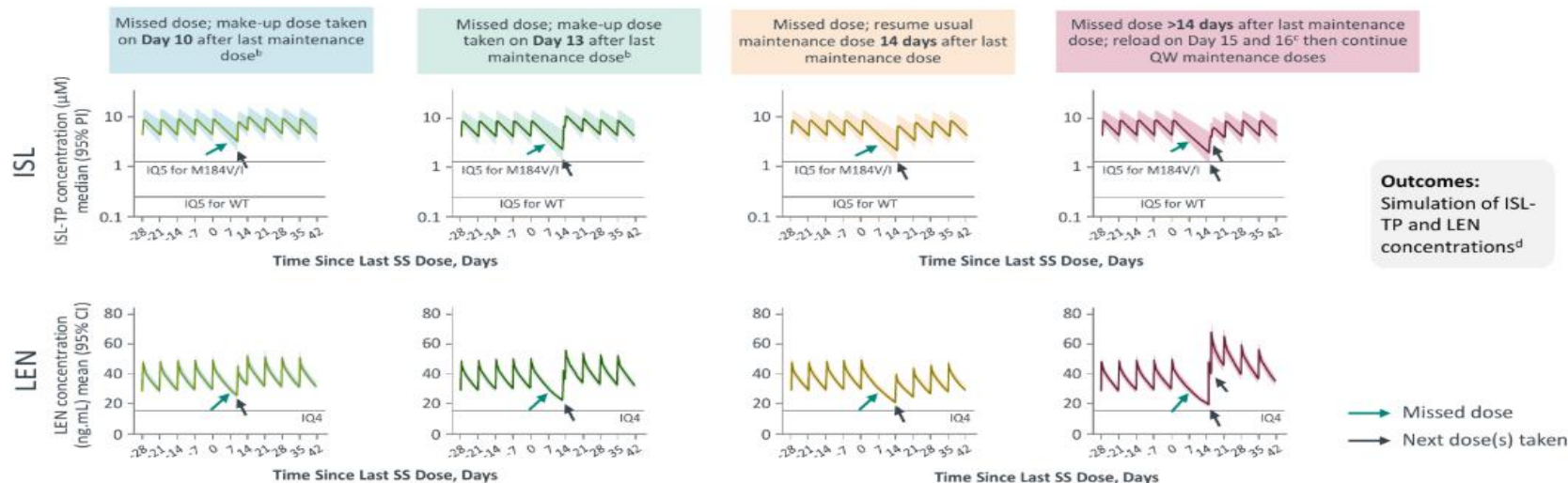


- Absence d'évolution cliniquement significative des lymphocytes totaux et des CD4 sur 108 semaines
- Aucun arrêt pour une baisse des lymphocytes totaux ou/et des CD4
- Aucun événement indésirable de grade 3 ou 4 ou d'arrêt lié au traitement
- Stabilité du poids et de l'IMC sur 96 semaines
- Essais de phase 3 (ISLEND-1 et ISLEND-2) en cours évaluant ISL/LEN hebdomadaire po chez des PVVIH en suppression virologique

ISL 2 mg + LEN 300 mg po hebdomadaire en maintenance: Quid si oubli de dose ?

Dose Simulations for Missed Dose Scenarios of QW ISL+LEN^a

Simulations demonstrate that PLWH who miss one ISL/LEN maintenance dose can resume treatment within 1 week to maintain efficacious drug concentrations, allowing for a 1-week forgiveness window



^aNo missed doses was also simulated (reference) as ISL 1 mg + LEN 600 mg on Days 1 and 2 (2 tablets of ISL/LEN 0.5/300 mg FDC on each day), followed by ISL 2 mg and LEN 300 mg (1 tablet of ISL/LEN 2/300 mg FDC) QW starting on Day 8 as a maintenance dose.

^bAnd next scheduled dose is resumed. ^c1 mg ISL or 600 mg LEN. ^dUsing an ISL-TP PopPK model developed using oral ISL PK data from ISL Phase 1-3 studies and an existing single-agent LEN PopPK model, developed with IV, oral, and SC LEN PK data.

FDC, fixed-dose combination; IQ, inhibitory quotient; ISL-TP, islatravir-triphosphate; PI, prediction interval; PopPK, population pharmacokinetics; QW, every week; SS, steady-state; WT, wild-type

Traitement oraux intermittents: Quid en cas de co-infection VIH-VHB?

❖ Essai ANRS 0250s-BI-LIGHT

- L'objectif principal de cet essai est d'évaluer la sécurité, vis-à-vis du contrôle de l'hépatite virale B, de 2 stratégies d'allègement de traitement pour des patients ayant préalablement une co-infection VIH-VHB contrôlée sous trithérapie continue (charges virales VIH-1 et VHB indétectables depuis ≥ 2 ans).
- Les 2 stratégies d'allègement évaluées seront :
 - **- Allègement de la trithérapie antivirale antérieure (contenant du TDF ou TAF) en 4 jours consécutifs sur 7 –**
 - *Allègement de la trithérapie antivirale antérieure (contenant du TDF ou TAF) vers une bithérapie continue sans TDF ni TAF mais incluant du 3TC en association avec du Dolutégravir (DTG) ou du Darunavir boosté par du ritonavir (DRVr) (bras interrompu)*
- **Essai toujours en cours mais arrêt du bras bithérapie**

Traitement oraux intermittents: Les recommandations : quelques discordances ...

Recommendations EACS

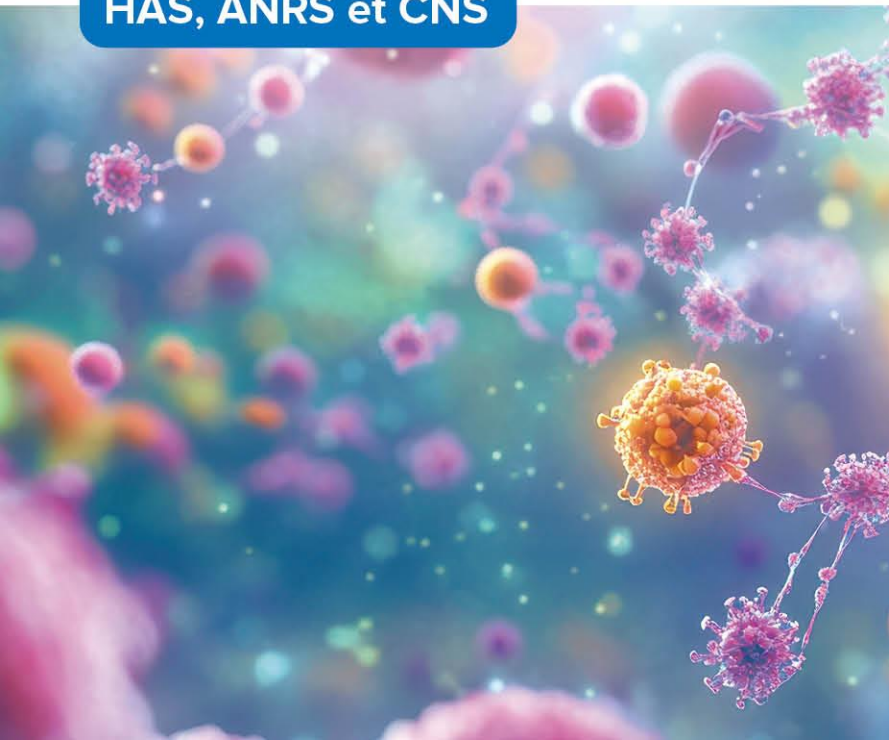
❖ **Strategies not recommended**

1. Monotherapy
2. Dual or triple NRTIs combinations
3. Other two-drug combinations, i.e. 1 NRTI + 1 NNRTI or 1 NRTI + 1 unboosted PI, 1 NRTI + RAL, MVC + RAL, PI/b + MVC, ATV/b + RAL
4. Sequential or prolonged treatment interruptions
5. **Intermittent triple therapy (4 consecutive days per week) has shown efficacy in the open-label randomized QUATUOR study. This strategy was non-inferior to daily therapy at 96 weeks, in patients with a CD4 nadir > 250/ μ L, receiving a regimen with a high genetic barrier, and under conditions of close monitoring and regular counseling (every 3 months). While promising in selected contexts, this approach should be used cautiously and is not yet suitable for routine implementation**



Mise au point sur les recommandations de prise en charge dans l'infection par le VIH en 2024

HAS, ANRS et CNS



Chapitre V

Switch chez les patients en succès virologique



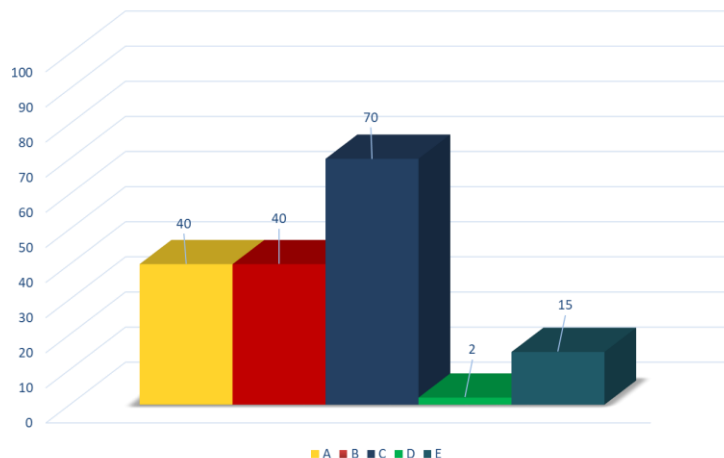
Switch chez les patients en succès virologique

Les points clefs

- ➔ **Plusieurs options d'allègement et de simplification : bithérapie orale, bithérapie injectable (injection tous les 2 mois) ou trithérapie intermittente (4 ou 5 jours par semaine),**
 - ➔ **Les bithérapies permettent de réduire le nombre d'ARV utilisés en allégeant la charge médicamenteuse et en limitant la toxicité à long terme,**
 - ➔ **Les contre-indications et les précautions particulières doivent être respectées avant de modifier le traitement (antécédent d'échec ou de résistance, co-infection par le VHB...).**
 - ➔ **Un allègement par trithérapie intermittente 4 ou 5 jours /7 est envisageable après 12 mois de contrôle de la réplication virale et avec un nadir de lymphocytes T CD4 >250/μL et sans antécédent d'échec ni de mutation de résistance au traitement en cours.**
- **Après passage à un traitement intermittent, un suivi clinico-biologique rapproché doit être proposé : 1 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois et 12 mois puis tous les 6 mois.**

Demandes des patients déjà sous traitement injectable ?

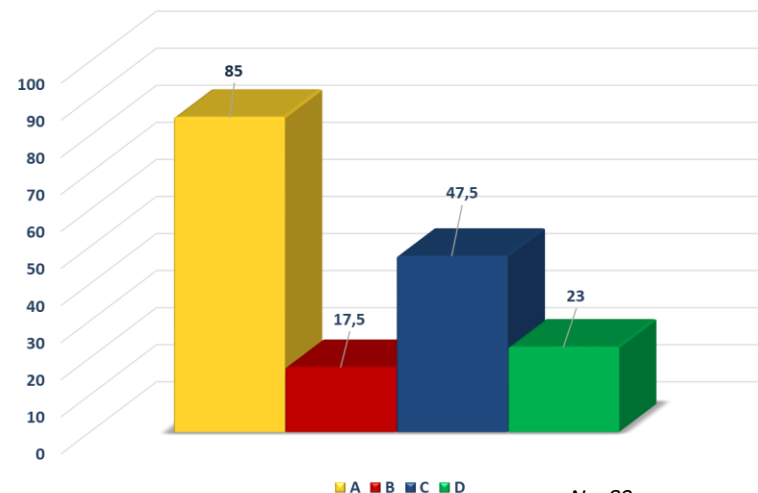
Parmi les effets secondaires suivants, le ou lesquels avez-vous ressentis ? (%)



N = 80

- a) Douleur importante au point d'injection
- b) Douleur légère au point d'injection
- c) Douleur persistante plus de 48 heures au point d'injection
- d) Aucun effet secondaire
- e) Syndrome pseudo-grippal

Quelles améliorations souhaiteriez-vous ? (%)



N = 80

- a) Espacer les durées des injections
- b) Réaliser vos injections à l'hôpital
- c) Pouvoir réaliser vos injections vous-mêmes
- d) Avoir un traitement par voie orale qui pourrait être pris une fois par semaine

Conclusion

- ❖ Les patients sous traitements intermittents existent ...
- ❖ Les données sont rassurantes chez les patients traités avec un INI de dernière génération (trithérapie)
- ❖ Aucune données sur VIH-2 (quelle que soit la stratégie d allègement)
- ❖ Non infériorité non démontrée chez les adolescents (essai breather plus)
- ❖ Données futures avec 1 cp 1 fois par semaine
- ❖ Recherche industrielle avec des schéma encore plus long (GS3107)
- ❖ Arsenal thérapeutique à longue durée – vie représentera dans les années futures une large majorité de patients.
- ❖ La coexistence de schéma injectable ou par voie orale permettrait d adapter le traitement aux besoins et choix du patient



BIC/F/TAF : réduction des prises 1, 2, ou 3 fois/semaine

- **Essai de phase 2, pilote, monocentrique (Barcelone), randomisé, en ouvert, 48 semaines** (visites J0, S4, S12, S36, S48)
- **40 PVVIH sous BIC/F/TAF 7/7j** depuis au moins 6 mois avec CV < 50 c/ml, CD4 > 350/mm³, sans mutation de résistance aux 3 ARV, sans infection VHB ou VHC active
- **Randomisation 4 bras** (4 groupes de 10) :
 - Poursuite 7/7j
 - 3 prises/semaine (lundi, mercredi, vendredi)
 - 2 prises/semaine (mardi, vendredi)
 - 1 prise/semaine (mercredi)
- **Résultats : 39 PVVIH analysés** (1 retrait de consentement à J0)
 - **6 arrêts avant S48**
 - 1 perdu de vue (7/7j à S12) et 2 décisions du participant (1/semaine à S12 et 2/semaine à S24), les 3 avaient CV < 50 c/ml à la dernière visite
 - 3 échecs virologiques :
 - 1 dans le bras 3/semaine : 55/60 c/ml à S12
 - 2 dans le bras 1/semaine : 617/29 800 c/ml et 180/780 c/ml à S4
 - **Pas de différence** significative à S48 en CV ultrasensible (5 c/ml), réservoirs VIH (IPDA intact et défectif), marqueurs inflammatoires (CRP US, IL-6), CD4 et CD8, poids
- **Conclusion** : risque d'échec virologique si traitement intermittent autre que 4 ou 5 j consécutifs par semaine



Essai de phase 2 ISL + LEN : analyse de la résistance à

S96 (1)
Juin 2025

Essai randomisé d'une durée de 48 semaines, évaluant le switch vers ISL + LEN po qd vs la poursuite de B/F/TAF chez des PVVIH avec CV < 50 c/ml depuis au moins 6 mois (52 participants par bras), puis à S48 tous les participants recevaient ISL + LEN po qd

Méthode

Réalisation de génotypes ADN à l'inclusion

Génotype de résistance si CV $\geq$ 200 c/ml (dans les cas d'échec virologique confirmé [2 CV > 50 c/ml], ou à l'arrêt ou à la dernière visite de l'étude)

ADN proviral à l'inclusion

87,5 % (n = 91/104) sous-type B

Présence de mutations aux INTI ou aux INNTI chez 5 participants

Groupe switch à l'inclusion L74L/V + K103K/N (n = 1), M41M/L + M184M/V (n = 1), V108V/I (n = 1)

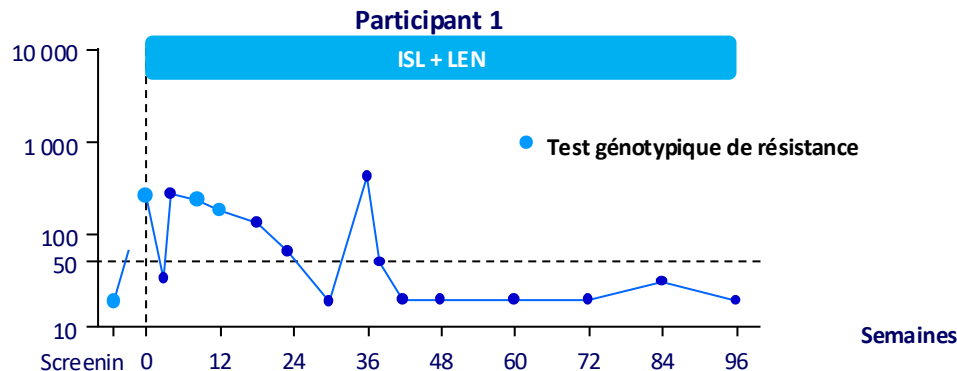
Groupe switch à S48 : K219K/R (n = 1), M184M/I (n = 1)

Suppression virologique maintenue à S96 chez ces 5 participants

Essai de phase 2 ISL + LEN : analyse de la résistance à S96 (2)

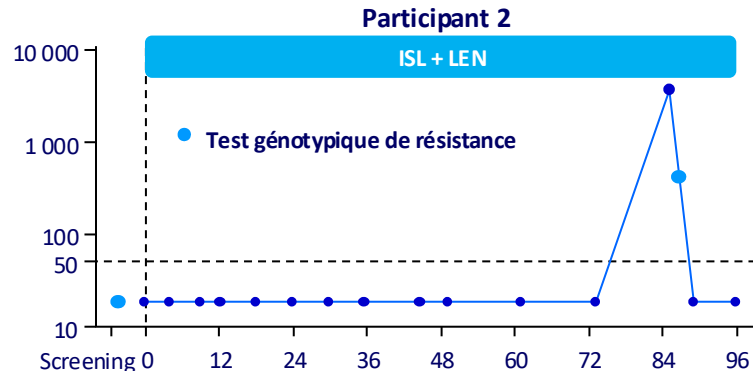
... de CROI 2025

Description des 2 participants ayant eu les critères de réalisation de génotypes de résistance (CV, c/ml)



g	Screening	J1	S8	S12
CV (c/ml)	< LOD	251	248	187
CD4/mm ³	356	433	450	452
Mutations de résistance				
TI	Aucune	Non amplifié	Aucune	Non amplifié
Capside	-	Non amplifié	Aucune	Aucune
Test phénotypique (FC)				
ISL	-	-	Echec test	Echec test
LEN	-	-	Echec test	Echec test

Concentrations adéquates de ISL et LEN



	Screening	S84
CV (c/ml)	< LOD	422
CD4 /mm ³	803	858
Mutations de résistance		
TI	Aucune	Non amplifié
Capside	-	Aucune
Test phénotypique (FC)		
ISL	-	Echec test
LEN	-	Echec test

Non observance déclarée à S84 avec concentrations des 2 ARV < LOQ

- Les 2 participants étaient dans le groupe switch à l'inclusion, sans mutations de résistance dans l'ADN proviral à J0, et avec resuppression virologique dans les 2 cas sans changement de traitement

Traitements oraux intermittents : De quoi parle t on ?

- ❖ Trithérapie intermittente?
- ❖ Bithérapie intermittente ?
- ❖ Autres régimes hebdomadaires ?
- ❖ Est-ce possible avec toutes les classes ?
- ❖ Y a t il des prérequis ?

Traitements oraux intermittents

ANRS 162-4D : pas d'impact de l'arrêt des ARV 3 jours/7 sur le réservoir viral et l'inflammation résiduelle

