

L'ARRIVÉE DES BITHÉRAPIES DANS LE TRAITEMENT DU VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE : LA FIN D'UN DOGME ?

PLUM PE (1), DARCIS G (1), MOUTSCHEN M (1)

RÉSUMÉ : Grâce à l'arrivée de nouvelles molécules antirétrovirales plus puissantes, de plus en plus de recommandations internationales mentionnent quelques bithérapies antirétrovirales comme étant une alternative valable à certaines trithérapies, vu leur efficacité et leur sécurité démontrées dans de nombreuses études. Parmi les potentiels avantages de ces doubles associations, mentionnons la simplification du schéma thérapeutique, la réduction potentielle du coût et de la toxicité, la limitation des interactions médicamenteuses et l'épargne de certaines molécules qui pourront, alors, être utilisées en seconde ligne. Certaines de ces bithérapies ont montré un risque majoré d'échappement thérapeutique et de sélection de souches virales résistantes en comparaison avec des trithérapies réputées robustes. Toutefois, certaines bithérapies récemment mises sur le marché, comprenant des médicaments plus puissantes, plus sûres, moins toxiques et avec une plus grande barrière génétique à l'apparition de résistances, présentent un risque très faible d'échappement thérapeutique lié à la sélection de souches résistantes. Les bithérapies présentent donc plusieurs avantages les rendant intéressantes et leur garantissant, probablement, une place grandissante dans les futures stratégies de traitement.

MOTS-CLÉS : VIH - Bithérapie - Dovato® - Juluca® - Cabenuva®

INTRODUCTION

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus cosmopolite qui, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), infectait 38 millions de personnes dans le monde en 2018. Selon UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS), en 2019, 1,7 million de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH à travers le monde et 690.000 personnes sont décédées des complications du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). On estime que, dans le monde, seuls 61 % des patients VIH sont traités. Vu l'absence de guérison, l'espérance de vie quasi normale sous antirétroviraux et l'incidence annuelle de nouvelles infections, la prévalence mondiale de l'infection par le VIH ne cesse de croître.

Selon SCIENSANO, en 2018, 19.213 personnes étaient infectées par le VIH en Belgique dont 9,1 % ne connaissaient pas leur séropositivité. Notons également que, sur ces 19.213 individus, 44 % étaient des hommes ayant des

DUAL THERAPIES AS A TREATMENT OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS : THE END OF A PARADIGM ?

SUMMARY : Current guidelines increasingly consider some dual antiretroviral therapies as *bona fide* alternatives to triple therapy as these regimens are proven to be safe and efficacious. These drug sparing regimens have many advantages such as a reduction of drug burden and subsequent toxicity, preservation of future treatment options, cost reduction and avoidance of drug-drug interactions. In the past, some dual therapies were associated with a higher risk of selecting resistance mutations. Nevertheless, current and future dual regimens based on powerful drugs with a high genetic barrier are non-inferior to triple therapies and could become the future gold standard for HIV treatment.

KEYWORDS : HIV - Dual therapy - Dovato® - Juluca® - Cabenuva®

rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) et 40 % étaient des hétérosexuels nés à l'étranger.

Le VIH se transmet majoritairement par voie sexuelle (98 % des cas dans le monde), mais aussi par le sang (transfusion de produits sanguins contaminés, échange d'aiguilles infectées, accident d'exposition au sang dans le cadre des soins de santé,...) et par voie verticale (préférentiellement durant la période périnatale et l'allaitement). Les cellules hôtes de ce rétrovirus sont les cellules porteuses du marqueur CD4 et du corécepteur CCR5 ou CXCR4 (les lymphocytes T4 auxiliaires, les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans et les cellules de la microglie cérébrale) (1).

Dès la primo-infection, le VIH se réplique activement et constitue des réservoirs par intégration du virus dans le génome de cellules hôtes. Ces réservoirs viraux sont responsables de l'absence de guérison malgré la prise de traitements antiviraux efficaces pendant plusieurs années (2).

Le virus, en s'attaquant directement et indirectement aux lymphocytes T CD4+ auxiliaires (LT CD4+), est responsable, dans les stades avancés de la maladie, d'une baisse de l'immunité cellulaire, avec une sensibilité accrue aux infections opportunistes et au développement de néoplasies. Le terme de SIDA désigne cet état d'immunodépression, létal en l'absence de traitement.

(1) Service d'Infectiologie, Médecine interne générale, CHU Liège, Belgique.

Grâce à l'avènement des trithérapies anti-rétrovirales dans les années 90, l'infection par le VIH a évolué d'une maladie mortelle à une maladie chronique avec une espérance de vie quasiment normale (3-5). Ces traitements n'agissent, malheureusement, que sur les virus qui se répliquent et non pas sur ceux déjà intégrés dans le génome de la cellule hôte : ils ne permettent donc pas une éradication du VIH. Ainsi, les antirétroviraux actuellement disponibles doivent être pris à vie (6, 7).

La pharmacopée antirétrovirale comprend huit classes médicamenteuses inhibant plusieurs étapes de la réplication virale : les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (NRTI), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI), les inhibiteurs d'intégrase (INSTI) boostés (c'est-à-dire combinés à une molécule (par exemple le cobicistat) qui, grâce à son action inhibitrice sur cytochrome P3A, va améliorer le profil pharmacocinétique du traitement) ou non, les inhibiteurs de protéase (PI) boostés ou non, les inhibiteurs d'entrée, les inhibiteurs de fusion et, plus récemment, les inhibiteurs d'attachement et les anticorps monoclonaux humanisés. À noter que les quatre premières classes sont, de loin, les plus utilisées.

Le développement d'associations de molécules antirétrovirales mieux tolérées, moins toxiques, plus puissantes et avec une meilleure pharmacocinétique a permis de nettement simplifier la prise médicamenteuse (se limitant à un comprimé par jour pour de nombreux patients) et d'améliorer la compliance au traitement.

Actuellement, le gold standard du traitement reste, le plus souvent, une triple association d'antirétroviraux, de manière à inhiber plusieurs étapes de la réplication virale, permettant ainsi d'éviter l'apparition de résistances en cours de traitement. Signalons que le VIH mute et acquiert des résistances de façon très rapide suite aux multiples erreurs commises par la transcriptase inverse, une enzyme clé de la réplication virale (1). Le schéma classique de trithérapie actuellement utilisé consiste en une association de deux NRTI et d'une troisième molécule (un INSTI, un PI ou un NNRTI).

L'efficacité des thérapies antirétrovirales actuelles permet aux patients infectés par le VIH de bénéficier d'une espérance de vie quasiment normale sous traitement. De cet élément découlent trois conséquences majeures :

- premièrement, la durée d'exposition au traitement antirétroviral s'en voit nettement majorée, se comptant parfois en dizaines d'années (avec

le risque de toxicité cumulée inhérente à la prise chronique de certains de ces médicaments);

- deuxièmement, la prévalence des comorbidités liées à l'âge telles que l'insuffisance rénale, les événements cardiovasculaires, le déclin cognitif, le diabète, les dyslipidémies et l'ostéoporose tend à s'accroître dans la population séropositive vieillissante. Or, plusieurs de ces comorbidités peuvent être favorisées par les antirétroviraux (ARV) dont les NRTI (toxicité rénale et osseuse pour le ténofovir disoproxil fumarate (TDF), risque majoré d'infarctus aigu du myocarde pour l'abacavir) (8-10);

- troisièmement, le vieillissement est souvent corrélé à l'ajout de nouvelles comédications au traitement de fond. Ces thérapies sont potentiellement responsables d'interactions avec les ARV (11).

Au vu de ces éléments, il paraît souhaitable de limiter l'exposition aux ARV. Un des moyens permettant d'y arriver consiste en la suppression d'un des composants du traitement en passant d'une trithérapie à une bithérapie. C'est dans ce contexte que de nombreuses études sur les bithérapies ont vu le jour (12). Cet article a pour but de refaire le point sur cette nouvelle approche qui fait vaciller un paradigme qui date de plus de vingt ans.

BITHÉRAPIES VERSUS TRITHÉRAPIES

Traditionnellement, en comparaison avec les trithérapies, les bithérapies avaient pour réputation d'être moins efficaces et à plus haut risque de sélectionner des résistances (13). Cela s'avérait particulièrement vrai pour les ARV (notamment les NRTI) de première génération dont la barrière génétique, qui correspond à la robustesse face à l'apparition de résistances, était réduite.

Cependant, depuis peu, au vu de l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules plus puissantes avec une bonne barrière génétique, les bithérapies ont été avancées comme une potentielle solution permettant une meilleure tolérance et une moindre toxicité immédiate et cumulée du traitement (14). On peut également citer comme potentiels avantages : moins d'interactions médicamenteuses, moindre coût, épargne de certaines drogues pour la seconde ligne et simplification du schéma médicamenteux par rapport à une trithérapie (12, 15).

La littérature scientifique rapporte une bonne tolérance et une non-infériorité de certaines bithérapies en termes d'efficacité, par rapport aux trithérapies, chez des patients naïfs (n'ayant

jamais été traités par ARV) et/ou virologiquement contrôlés sous trithérapie (12). Ces bithérapies contiennent classiquement un inhibiteur d'intégrase (raltégravir ou dolutégravir) et/ou un inhibiteur de protéase de nouvelle génération boosté (tel que le darunavir) (10,14). Rappelons que ces molécules puissantes sont caractérisées par une barrière génétique élevée, limitant les risques d'apparition de résistances.

Les études ont confirmé que les bithérapies contenant du dolutégravir présentaient un risque d'échec virologique faible et qu'elles ne sont pas associées à l'apparition de résistances au dolutégravir (16, 17).

Plusieurs indications peuvent motiver le passage d'une tri- à une bithérapie. Nous retiendrons parmi ces raisons (15) :

- toxicité d'un des composants de la trithérapie. Nous pouvons citer, par exemple, le cas d'une tubulopathie proximale liée à la prise de TDF;
- risque potentiel ou avéré d'une toxicité à long terme qui peut, par exemple, favoriser et amplifier les comorbidités liées à l'âge. L'ostéoporose induite par le TDF en est un bon exemple;
- interactions médicamenteuses. Nous pouvons citer les interactions avec les médicaments utilisés dans le traitement de l'hépatite C chronique;
- nécessité d'une simplification du traitement (réduction du nombre de comprimés par jour, limitation des contraintes alimentaires,...);
- coût trop élevé.

La European AIDS Clinical Society (EACS), dans ses guidelines de 2020, relève deux possibilités de bithérapies pour les patients naïfs et pas moins de six bithérapies pour les patients virologiquement contrôlés.

En Belgique, deux bithérapies en association fixe (c'est-à-dire en un seul comprimé) sont déjà disponibles sur le marché : le Dovato® (dolutégravir + lamivudine) et le Juluca® (dolutégravir + rilpivirine). Ces médicaments, au vu de leurs avantages certains (un comprimé par jour, molécules puissantes, peu d'effets secondaires et interactions médicamenteuses limitées), ont une place importante dans les guidelines et sont de plus en plus utilisés dans de nombreux pays. Au vu de ces éléments (et à défaut d'être exhaustif), cet article se focalise sur l'utilisation de ces deux associations.

LE DOVATO® (DOLUTÉGRAVIR + LAMIVUDINE)

L'étude GEMINI, comparant le Dovato® à la trithérapie par dolutégravir + TDF + emtricitabine, chez les patients naïfs infectés par le VIH

avec une charge virale inférieure à 500.000 copies/ml, a démontré une bonne tolérance et une non-infériorité en termes d'efficacité au long terme de cette bithérapie (18).

Les critères secondaires de l'étude ont montré un effet favorable du Dovato® sur les biomarqueurs rénaux et osseux en comparaison avec le dolutégravir + TDF + emtricitabine. Nous noterons, par ailleurs, une évolution péjorative du profil lipidique dans le bras sous Dovato® comparé au bras sous trithérapie. Signalons l'absence d'émergence de résistances sous cette bithérapie durant l'étude.

L'étude TANGO, quant à elle, a montré la non-infériorité, en termes de sécurité et de viro-suppression, du Dovato® par rapport aux trithérapies à base de ténofovir alafénamide (TAF) chez des patients déjà virologiquement contrôlés (charge virale inférieure à 50 copies/ml) sous trithérapie à base de TAF. Par ailleurs, les sujets enrôlés dans cette étude ne devaient pas présenter d'antécédent d'échec virologique ni de résistances aux NRTI et INSTI (16).

Les résultats concernant les critères secondaires de l'étude révèlent une amélioration du profil lipidique, de l'insulinorésistance, de la densité minérale osseuse et des biomarqueurs du turn over osseux après le relais vers le Dovato®. Signalons l'absence d'échec virologique ou d'émergence de résistances durant l'étude chez les patients sous Dovato®.

L'étude ASPIRE, comparant le Dovato® à des trithérapies chez des patients déjà virologiquement contrôlés, a constaté une bonne tolérance et une non-infériorité de la bithérapie (résultats en accord avec les observations réalisées dans l'étude TANGO). Signalons l'absence d'émergence de résistances durant l'étude (19).

Il a été démontré que le temps nécessaire pour atteindre une charge virale indétectable est équivalente chez les patients sous bithérapie et sous trithérapie à base de dolutégravir (20).

En Belgique, le Dovato® est indiqué chez :

- les patients naïfs ne présentant ni une charge virale trop élevée (moins de 500.000 copies/ml) ni un taux sérique de LT CD4+ inférieur ou égal à 200/mm³ (15);
- les patients virologiquement contrôlés (15).

Le patient doit être âgé de plus de 12 ans et la souche virale ne doit pas présenter de résistances à ces molécules. Par ailleurs, comme le dolutégravir est inefficace sur le virus de l'hépatite B (HBV), cette bithérapie n'est pas indiquée en cas de co-infection par HBV.

Notons que, de façon générale, le risque d'échec virologique est d'autant plus grand que

la charge virale à l'initiation du traitement est importante (14). Dans ce contexte, des études sont en cours pour déterminer la place de ce traitement chez les patients naïfs présentant une charge virale importante (supérieure à 500.000 copies/ml).

LE JULUCA® (DOLUTÉGRAVIR + RILPIVIRINE)

L'étude SWORD, comparant le Juluca® aux trithérapies chez des patients déjà virologiquement contrôlés (charge virale inférieure à 50 copies/ml) sous trithérapie contenant 2 NRTI, a démontré une bonne tolérance et une non-infériorité en termes de viro-suppression à long terme de cette bithérapie (17). Par ailleurs, les sujets enrôlés dans cette étude ne devaient pas présenter d'antécédent d'échec virologique ni de résistances aux NRTI et INSTI.

Les critères secondaires de l'étude ont montré un effet neutre du Juluca® sur le profil lipidique. Par ailleurs, une amélioration des biomarqueurs urinaires de la fonction tubulaire et des marqueurs sanguins du turn over osseux a été notée sous bithérapie par rapport aux patients sous trithérapie contenant du TDF. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés avec le Juluca® étaient des symptômes neuropsychiatriques (insomnie, dépression, anxiété et cauchemars), des céphalées et de la diarrhée.

En Belgique, le Juluca® est une option thérapeutique chez les patients infectés par le VIH, virologiquement parfaitement contrôlés sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, sans antécédent d'échec virologique et sans résistance connue ou suspectée (15). À l'instar du Dovato®, cette bithérapie n'est pas indiquée en cas de co-infection par HBV. Afin d'en améliorer l'absorption, le Juluca® doit être pris avec un repas.

Signalons que certaines interactions médicamenteuses (comme avec les inhibiteurs de la pompe à proton et certains antiépileptiques) peuvent limiter, ou du moins rendre ardue, l'utilisation de la rilpivirine (15). Le Juluca® doit être administré avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh score C). De par ses possibles effets secondaires neuropsychiatriques, l'instauration de ce traitement chez un patient présentant une dépression sévère doit être mûrement réfléchi. Au vu du risque majoré de défaut de fermeture du tube neural sous dolutégravir, le Juluca® et le Dovato® ne sont pas

recommandés durant le premier trimestre de la grossesse (21).

LES BITHÉRAPIES EN INJECTABLE, L'AVENIR ?

L'étude LATTE-2, comparant le Cabenuva® (bithérapie injectable en intramusculaire à base de cabotégravir et de rilpivirine) à la trithérapie *per os* par cabotégravir + abacavir + lamivudine chez des patients déjà virologiquement contrôlés, a permis de démontrer la tolérance et la non-infériorité en termes d'efficacité à long terme de la bithérapie (22).

Les études ATLAS et FLAIR, toutes deux réalisées chez des patients virologiquement contrôlés, ont démontré une non-infériorité du cabotégravir + rilpivirine en injectable en comparaison avec une trithérapie *per os* (23, 24). Néanmoins, signalons l'apparition, dans ces deux études, d'un faible nombre d'échecs virologiques dus au développement de résistances aux INSTI et aux NNRTI dans le groupe des patients sous Cabenuva®.

L'association cabotégravir + rilpivirine en injectable a pour avantage une longue durée d'action limitant donc les risques de non-compliance en comparaison avec le traitement *per os* qui, lui, nécessite une prise journalière.

L'étude ATLAS-2M a démontré une non-infériorité du profil sécuritaire et de l'efficacité du Cabenuva® lorsqu'il est injecté une fois toutes les 8 semaines au lieu d'une fois toutes les 4 semaines (25).

Cette forme parentérale permet, par ailleurs, d'éviter les problèmes d'absorption, qu'ils soient transitoires ou permanents (pathologie gastro-intestinale, troubles de la déglutition, vomissements, inappétence, altération de la conscience, encéphalopathie liée au VIH,...).

Rappelons que les patients infectés par le VIH sont encore souvent victimes d'une stigmatisation et d'un isolement social qui poussent de nombreux sujets à cacher leur statut sérologique à leurs proches et aux membres de leur communauté. Cette forme parentérale, quasiment invisible en dehors des injections, permet de maintenir leur statut sérologique secret s'ils le souhaitent.

Parmi les désavantages, citons bien entendu les désagréments et risques liés aux injections intramusculaires (hématome en cas de trouble de la crase sanguine, rare mais possible risque infectieux,...). Durant l'étude LATTE sur le Cabenuva®, les effets indésirables les plus souvent rapportés par les patients traités en intra-

musculaire étaient une réaction et une douleur au niveau du site d'injection (22). Néanmoins, la majorité des réactions locales étaient modérées et de courte durée. À signaler que 99 % des patients sous ARV en injectable préféraient cette forme à celle *per os*.

Les propriétés pharmacocinétiques de cette bithérapie injectable soulèvent, par ailleurs, des inquiétudes et questionnements en cas d'arrêt des injections. En effet, si le traitement est interrompu, la longue demi-vie de ces médicaments sera responsable d'une réduction très lente des concentrations systémiques de ces dernières jusqu'à progressivement atteindre des taux infra-thérapeutiques (= effet tail) (26). Bien entendu, dans ces conditions, le virus reprend sa réplique, et ce, alors même que les médicaments sont toujours présents en faible concentration dans l'organisme. Ces conditions pourraient être favorables à l'apparition de résistances. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de tester cette hypothèse dans la vie réelle.

Le Cabenuva® n'est pas encore disponible en Belgique. Il a récemment intégré la pharmacopée canadienne où il est utilisé en relais chez les patients virologiquement contrôlés sous trithérapie (27).

Mentionnons, parmi les thérapies antirétrovirales à longue durée d'action en cours d'étude, le lénacavir et les anticorps neutralisants (28). Les données actuelles sur le lénacavir sont encourageantes car compatibles avec une utilisation semestrielle sous forme d'injection (29).

Enfin, rappelons que certains antirétroviraux sont utilisés à titre de prophylaxie pré-exposition dans le but de prévenir l'infection par le VIH chez les patients estimés à haut risque de s'infecter. Le Truvada® (TDF + emtricitabine) *per os* a démontré son efficacité dans cette indication (30). Ce traitement pré-exposition est utilisé dans de nombreux pays et fait partie intégrante des recommandations visant à limiter la transmission du VIH. Récemment, les études HPTN 083 (31) et HPTN 084 (32) comparant l'efficacité de la prophylaxie pré-exposition par cabotégravir longue durée d'action en injectable à la prophylaxie par Truvada® *per os* une fois par jour, ont livré des résultats provisoires très prometteurs. En effet, elles ont démontré une efficacité statistiquement supérieure du cabotégravir par rapport au Truvada® en termes de prévention de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes et chez les femmes hétérosexuelles. Ainsi, ces données ouvrent la voie à la potentielle utilisation, en pré-exposition, du cabotégravir en injectable.

CONCLUSIONS

Le développement de molécules puissantes, bien tolérées et avec une importante barrière génétique à l'apparition de résistances, a ouvert la porte à de nouvelles perspectives en termes de bithérapie dans le domaine du VIH. Les options de traitement sont de plus en plus diverses, ce qui permet de proposer des thérapies individualisées, sur la base de nombreux paramètres liés au traitement (effets secondaires, toxicité, coût, interactions médicamenteuses, barrière génétique, commodité d'utilisation) ou au patient (charge virale, taux de LT CD4+, génotype viral, âge, comorbidités, comédications, précédent(s) traitement(s), échecs thérapeutiques, co-infections, grossesse,...) (21).

Actuellement, le choix d'une trithérapie ou d'une bithérapie doit être soigneusement réfléchi, en mettant en balance les potentiels bénéfiques (moindre coût, moindre toxicité, meilleure tolérance, moins d'interactions médicamenteuses, simplification du schéma thérapeutique, meilleure adhérence au traitement, diminution du nombre de comprimés, épargne de certaines médicaments pour la seconde ligne de traitement) et les éventuels risques (échappement thérapeutique, apparition de résistances) de ces différents types de traitement.

Ainsi, le schéma thérapeutique choisi devra correspondre et être adapté au profil du patient. Un génotypage viral est d'une grande utilité afin d'évaluer la présence éventuelle de résistances aux ARV. La réalisation de ce test est donc très importante avant d'instaurer une bithérapie.

À titre d'illustration, voici le profil type du patient qui pourrait tirer bénéfice du relais vers une bithérapie : bonne compliance médicamenteuse sans suspicion de résistance ou d'antécédent d'échec thérapeutique, présence de comorbidités ou de comédications pouvant respectivement être aggravées par les antirétroviraux ou donner lieu à des interactions médicamenteuses.

A contrario, le patient présentant une compliance douteuse, avec antécédent d'échec thérapeutique ou potentiellement porteur de résistances, est un mauvais candidat pour le relais vers une bithérapie orale. Cette dernière est, par ailleurs, actuellement déconseillée en cas de grossesse et de co-infection par l'hépatite B ou la tuberculose (12).

Bien entendu, ces profils sont donnés à titre d'exemple et, bien souvent, la réalité du terrain est moins contrastée. Nous pouvons, par exemple, citer la situation particulière des

migrants dont l'historique des traitements et des échecs thérapeutiques n'est pas toujours connu.

En conclusion, les bithérapies semblent peu à peu trouver leur place dans la pharmacopée belge et dans les recommandations internationales. L'utilisation future des bithérapies promet d'être rythmée par les études cliniques, les données de pharmacovigilance et le développement de nouvelles molécules plus puissantes et plus robustes à l'apparition de résistances.

BIBLIOGRAPHIE

- Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT). *E Pilly. Maladies infectieuses et tropicales 2018*. Paris:CMIT Alinéa Plus;2017:720.
- Khoury G, Darcis G, Lee MY, et al. The molecular biology of HIV latency. *Adv Exp Med Biol* 2018;**1075**:187-212.
- Trickey A, May MT, Vehreschild JJ, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* 2017;**4**:e349-56.
- Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013;**382**:1525-33.
- McGettrick P, Barco EA, WG, Mallon P. Ageing with HIV. *Healthcare* 2018;**6**:17.
- Fombellida-Lopez C, Chaslain A, Susin F. Obstacles à la guérison de l'infection par le VIH. Partie 1 : les réservoirs latents. *Rev Med Liege* 2020;**75**:573-7.
- Chaslain A, Fombellida-Lopez C, Susin F. Obstacles à la guérison de l'infection par le VIH. Partie 2 : la réplication continue malgré le traitement. *Rev Med Liege* 2020;**75**:582-7.
- Durand M, Sheehy O, Baril JG, et al. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: A cohort and nested case-control study using Québec's Public Health Insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;**57**:245-53.
- Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: The D:A:D Study a. *J Infect Dis* 2013;**207**:1359-69.
- Baril JG, Angel JB, John Gill M, et al. Dual therapy treatment strategies for the management of patients infected with HIV: A systematic review of current evidence in ARV-naïve or ARV-experienced, virologically suppressed patients. *PLoS One* 2016;**11**:e0148231.
- El Moussaoui M, Lambert I, Maes N, et al. Evolution of drug interactions with antiretroviral medication in people with HIV. *Open Forum Infect Dis* 2020;**7**:ofaa416.
- Moreno S, Perno CF, Mallon PW, et al. Two-drug vs. three-drug combinations for HIV-1: Do we have enough data to make the switch? *HIV Medicine* 2019;**20**:2-12.
- Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV-infected subjects with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. *N Engl J Med* 1998;**339**:1261-8.
- Achhra AC, Mwasakifwa G, Amin J, et al. Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2016;**3**:e351-60.
- EACS guidelines Version 10.1. En ligne : <https://www.eacs-society.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>, consulté le 08/02/2021.
- Van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir/lamivudine fixed-dose 2-drug regimen vs continuing a tenofovir alafenamide-based 3-or 4-drug regimen for maintenance of virologic suppression in adults living with human immunodeficiency virus type 1: phase. *Clin Infect Dis* 2020;**71**:1920-9.
- Aboud M, Orkin C, Podzamczar D, et al. Efficacy and safety of dolutegravir-rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet HIV* 2019;**6**:e576-87.
- Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection: 96-week results from the GEMINI-1 and GEMINI-2 randomized clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020;**84**:e21.
- Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, et al. Dolutegravir plus lamivudine maintains human immunodeficiency virus-1 suppression through week 48 in a pilot randomized trial. *Clin Infect Dis* 2018;**66**:1794-7.
- Gillman J, Janulis P, Gulick R, et al. Comparable viral decay with initial dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir-based triple therapy. *J Antimicrob Chemother* 2019;**74**:2365-9.
- Blair HA. Dolutegravir/rilpivirine: a review in hiv-1 infection. *Drugs* 2018;**78**:1741-50.
- Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;**390**:1499-510.
- Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine after oral induction for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2020;**382**:1124-35.
- Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. *N Engl J Med* 2020;**382**:1112-23.
- Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet* 2020;**396**:1994-2005.
- Landovitz RJ, Li S, Eron JJ, et al. Tail-phase safety, tolerability, and pharmacokinetics of long-acting injectable cabotegravir in HIV-uninfected adults: a secondary analysis of the HPTN 077 trial. *Lancet HIV* 2020;**7**:e472-81.
- Markham A. Cabotegravir plus rilpivirine: first approval. *Drugs* 2020;**80**:915-22.
- Thornhill J, Orkin C. Long-acting injectable HIV therapies: the next frontier. *Curr Opin Infect Dis* 2021;**34**:8-15.
- Link JO, Rhee MS, Tse WC, et al. Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule. *Nature* 2020;**584**:614-8.
- Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012;**367**:399-410.
- HPTN. A phase 2b/3 double blind safety and efficacy study of injectable cabotegravir compared to daily oral tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC), for pre-exposure prophylaxis in HIV-uninfected cisgender men and transgender women who have sex with men. En ligne : <https://www.hptn.org/research/studies/hptn083>, consulté le 08/02/2021.
- HPTN. A phase 3 double blind safety and efficacy study of long-acting injectable cabotegravir compared to daily oral TDF/FTC for pre-exposure prophylaxis in HIV-uninfected women. En ligne : <https://www.hptn.org/research/studies/hptn084>, consulté le 08/02/2021.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr P.-E. Plum, Service d'Infectiologie, CHU Liège, Belgique.
Email : pierreemmanuelplum@gmail.com