

Université de Montréal

Cohorte de patients vivant avec le VIH et ayant de la résistance prouvée ou présumée : analyse des changements de traitement pour une trithérapie contenant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec du dolutégravir ou du ténofovir/abacavir avec un troisième agent

Par

Mohamed N'dongo SANGARÉ

Département de Médecine Sociale et Préventive, École de Santé Publique de l'Université de
Montréal

Thèse présentée
en vue de l'obtention du grade de Philosophae Doctor (Ph.D.)
en Santé Publique
option Épidémiologie

Août, 2020

© Mohamed N'dongo SANGARÉ, 2020

Université de Montréal

Département de Médecine Sociale et Préventive, École de Santé Publique de l'Université de
Montréal

Cette thèse intitulée

Cohorte de patients vivant avec le VIH et ayant de la résistance prouvée ou présumée : analyse des changements de traitement pour une trithérapie contenant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec du dolutégravir ou du ténofovir/abacavir avec un troisième agent

Présenté par

Mohamed N'dongo SANGARÉ

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Simon De Montigny : Président-rapporteur

Helen Trottier : Directrice de recherche

Jean-Guy Baril : Codirecteur de recherche

Alexandra de Pokomandy : Codirectrice de recherche

Hélène Carabin : Membre du jury

Mathieu Maheu-Giroux : Examineur externe

Résumé

Des progrès importants ont été réalisés dans la thérapie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) avec le développement d'antirétroviraux (ARV) de plus en plus efficaces, sûrs avec une bonne innocuité et tolérance. Cependant, des défis thérapeutiques demeurent chez les PVVIH dont le VIH pourrait être porteur de mutations génétiques conférant de la résistance aux traitements soit en raison d'une histoire d'échec thérapeutique antérieur soit en raison d'une exposition antérieure à une mono/bithérapie aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (thérapie sous-optimale qui se faisait avant l'ère des trithérapies). Chez ces patients, les cliniciens peuvent tenter des combinaisons peu étudiées dans l'espoir de mieux contrôler la charge virale ou de réduire les effets secondaires.

Ainsi, cette thèse par articles avait trois objectifs qui visaient à étudier des thérapies utilisées chez ces patients mais pour lesquelles il y a peu ou pas de données. Le premier objectif (article 1) consistait à déterminer si l'efficacité du régime ARV avec dolutégravir chez les patients stables (dont la charge virale est supprimée) variait en présence d'une histoire d'échec virologique ou d'exposition antérieure à la thérapie sous-optimale. Le deuxième objectif (article 2) visait à comparer l'issue virologique des PVVIH stables ayant un échec virologique documenté ou une exposition antérieure à la thérapie sous-optimale et qui ont maintenu leur régime inhibiteur de la protéase/ritonavir (IP/r) par rapport à ceux qui sont passés au dolutégravir. Finalement, le troisième objectif (article 3) était de comparer le risque d'échec virologique chez les PVVIH avec une histoire d'échec virologique ou de thérapie sous-optimale prenant un traitement non standard d'ARV composé d'abacavir/ténofovir disoproxil (ABC/TDF) avec un 3^e ARV d'une classe différente par rapport à un régime composé d'un traitement de fond standard.

Nous avons utilisé les données de la cohorte VIH du Québec qui regroupe 10 219 PVVIH suivies au niveau de quatre centres à Montréal incluant la Clinique de médecine urbaine du Quartier Latin (CMUQL), la Clinique médicale l'Actuel (CMA), le Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM) et le Centre universitaire de santé McGill (CUSM). Une restriction à certains patients a été réalisée pour chacun des objectifs. Les patients avec une charge virale indétectable qui avaient reçu une thérapie avec dolutégravir + 2 INTI à partir de 2013 ont été retenus pour l'objectif 1. Le modèle de risque proportionnel de Cox avec score de propension a été utilisé afin de comparer l'issue virologique des patients sous dolutégravir en fonction de l'exposition étudiée.

Pour l'objectif 2, les patients stables avec une histoire d'échec virologique documenté ou d'exposition à une thérapie sous-optimale qui étaient sous IP/r + 2 INTI à partir de 2014 ont été sélectionnés. Le modèle de Cox structurel marginal a permis de voir l'effet du changement de traitement vers le dolutégravir + 2 INTI en comparaison avec ceux qui sont restés sur IP/r + 2 INTI. Pour l'objectif 3, les patients avec une histoire d'échec virologique documenté ou d'exposition à une thérapie sous-optimale qui étaient sous traitements de fond standards (abacavir/lamivudine, ténofovir disoproxil/emtricitabine, ténofovir disoproxil/lamivudine) avec un agent autre qu'un INTI à partir du 1^{er} janvier 2006 ont été retenus. Le modèle multivarié proportionnel de Cox a été utilisé afin de comparer l'issue virologique des patients passés à un régime de thérapie inhabituelle à base d'ABC/TDF par rapport à ceux qui sont restés sur traitement de fond standard.

L'article 1 a montré une efficacité similaire du dolutégravir chez les patients stables avec ou sans histoire d'échec virologique documenté ou d'exposition à une thérapie sous-optimale (Hazard ratio ajusté (HRa)=0,84 (IC95% : 0,35 - 2,01)). Dans l'article 2, aucune preuve d'un risque accru d'échec virologique n'a été trouvée chez les patients stables ayant déjà eu un échec virologique antérieur ou une exposition à une thérapie sous-optimale qui ont eu un changement de régime vers le dolutégravir en comparaison avec ceux qui ont maintenu leur régime IP/r (HRa=0,57 (IC95% : 0,21 - 1,52)). Dans l'article 3, une réduction non significative du risque d'échec virologique avec le traitement de fond non standard à base d'ABC/TDF a été trouvée par rapport au traitement de fond standard (HRa=0,45 (IC95% : 0,06 - 3,36)).

En conclusion, les résultats de cette thèse n'ont pas montré un effet de la présence d'échec virologique antérieur ou d'exposition à une thérapie sous-optimale sur l'efficacité du dolutégravir. Par ailleurs, les résultats ont permis de constater que le changement vers le dolutégravir + 2 INTI pour des patients stables sur un régime IP/r + 2 INTI peut être envisagé malgré la présence ou la suspicion de mutation de résistance aux INTI. Ces résultats sont importants puisqu'ils devraient permettre de faire changer les guides cliniques concernant le dolutégravir chez les patients stables. Par contre, nos résultats n'ont pas réussi à montrer un avantage significatif à utiliser le traitement de fond à base d'ABC/TDF en comparaison au traitement de fond standard chez des patients présentant une histoire d'échec virologique ou d'exposition à la thérapie sous-optimale.

Mots-clés : Virus de l'immunodéficience humaine (VIH), traitement antirétroviral (ARV), changement au dolutégravir, inhibiteur de protéase/ritonavir (IP/r), échec virologique documenté,

exposition documentée à une monothérapie/bithérapie aux INTI, mutation de résistance, traitement de fond non standard, issue virologique.

Abstract

Significant progress has been made in treatment for people living with HIV (PLHIV) with the development of increasingly effective antiretroviral (ARV) therapy, safe with good tolerability. However, clinicians can sometimes face treatment challenges related to the monitoring of PLHIV whose HIV could carry genetic mutations conferring resistance to treatments either because of a history of virologic failure or because of previous exposure to mono/bitherapy to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) (suboptimal therapy that was provided before the era of triple therapy).

In these patients, clinicians can sometimes try less studied combinations in the hopes to better control viral load or reduce side effects in these patients.

Therefore, this thesis by articles had three objectives aiming to evaluate less studied therapies that are used in these patients. The first objective (Paper 1) was to determine whether the efficacy of ARV regimen with dolutegravir in stable patients (whose viral load is controlled) varied in the presence of a history of virologic failure or with a previous exposure to suboptimal therapy regimen. The second objective (Paper 2) was to study virologic outcome after switching to dolutegravir compared to remaining on a boosted protease inhibitor (PI/r) regimen in stables PLHIV with prior documented virologic failure or exposure to mono/dual NRTI. Finally, the third objective (Paper 3) was to compare the risk of virologic failure for PLHIV who have previous documented virologic failure or prior exposure to suboptimal therapy taking an ARV therapy composed of abacavir/tenofovir (ABC/TDF) with a third agent of a different class, versus an ARV regimen composed of a standard backbone also with a non-NRTI third agent.

We used data from the Quebec HIV cohort which brings together clinical information from 10,219 PLHIV followed in four clinical care centers in Montreal including the “Clinique de médecine urbaine du Quartier Latin (CMUQL)”, “Clinique médicale l’Actuel (CMA)”, the “Centre hospitalier de l’Université de Montréal (CHUM)” and the “McGill University Health Center (MUHC)”. A restriction to some patients in the cohort was made with regards to each objective of this thesis. Patients with an undetectable viral load who had received therapy with dolutegravir +2 NRTI from 2013 were selected for the objective 1. A Cox proportional hazard model with propensity score was used to compare the virologic outcome of patients on dolutegravir according to the exposure. For objective 2, patients with an undetectable viral load with an history of documented virologic failure or exposure to suboptimal therapy who were on PI/r + 2 NRTI from

2014 were selected. A marginal structural Cox model was used to measure the effect of switching to dolutegravir +2 NRTI compared to those who remained on PI/r + 2 NRTI therapy. For objective 3, patients with a documented virologic failure or exposure to suboptimal therapy in standard backbone (abacavir/lamivudine, tenofovir disoproxil/emtricitabine, tenofovir disoproxil/lamivudine) with another agent from January 01, 2006 were selected. A Cox proportional multivariate model was used to compare the virologic outcome of patients who switched to a non-standard regimen including ABC/TDF therapy versus those who remained on standard backbone.

The article 1 suggested similar virologic efficacy of dolutegravir in stable patients with or without an history of documented virologic failure or exposure to suboptimal therapy (adjusted Hazard Ratio (aHR)=0,84 (95%CI: 0,35 - 2,01)). In article 2, no evidence of an increased risk of virologic failure was found in stable patients who had a regimen switched to dolutegravir compared to those who maintained their regimen with PI/r in patients who have had previous virologic failure or exposure to suboptimal therapy (aHR=0,57 (95%CI: 0,21 - 1,52)). In article 3, a non-significant reduction in the risk of virologic failure with the non-standard backbone including ABC/TDF was found compared to standard backbone (aHR=0,45 (95%CI: 0,06 - 3,36)).

In conclusion, the results of this thesis first suggested no effect of the presence of previous virologic failure or exposure to suboptimal therapy on the efficacy of dolutegravir in stable patients. In addition, the results showed that the switch to dolutegravir +2 NRTI for patients with an undetectable viral load on PI/r +2NRTI regimen can be considered despite the presence of proved or suspected NRTI resistance mutation. These results are of great importance as they should lead to changes the clinical guidelines for the use of dolutegravir in stable patients. On the other hand, our results failed to show a significant advantage to the use of the backbone ABC/TDF instead of standard backbones in patients with prior documented virologic failure or previous exposure to suboptimal therapy.

Keywords: Human immunodeficiency virus (HIV), antiretroviral (ARV) therapy, dolutegravir switch, protease inhibitor/ritonavir (PI/r), documented virologic failure and exposure documented to mono/dual NRTI, resistance mutation, non standard backbone, virologic outcome.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iv
Table des matières.....	vi
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures.....	xi
Liste des sigles et abréviations.....	xii
Remerciements.....	xvii
Chapitre 1 – Introduction.....	1
Chapitre 2 – État des connaissances.....	9
2.1. La thérapie antirétrovirale.....	9
2.1.1. Objectifs de la thérapie antirétrovirale (ARV).....	9
2.1.2. Contrôle de la charge virale (efficacité virologique).....	9
2.1.3. Les catégories d’antirétroviraux.....	9
2.1.4. Lignes directrices de la thérapie antirétrovirale.....	10
2.1.5. Conditions préalables de mise sous traitement antirétroviral.....	11
2.1.6. Conditions et guide thérapeutique concernant le changement de traitement antirétroviral.....	11
2.1.6.1. Chez les patients jamais traités.....	11
2.1.6.2. Chez les patients déjà traités mais stables avec une charge virale indétectable ...	12
2.1.6.3. Chez les patients en échec virologique.....	13
2.1.7. Effets secondaires des ARV.....	13
2.2. État des connaissances sur les inhibiteurs de l’intégrase.....	14
2.2.1. Les inhibiteurs de l’intégrase de 1 ^{ère} génération.....	14
2.2.2. Les inhibiteurs de l’intégrase de 2 ^e génération.....	16
2.2.2.1. Le dolutégravir chez les patients naïfs.....	16
2.2.2.2. Bithérapie avec le dolutégravir.....	17

2.2.2.3. Le bictégravir	19
2.2.3. Études antérieures sur le dolutégravir chez des patients expérimentés	19
2.2.3.1. Patients en échec virologique.....	20
2.2.3.2. Patients stables	20
2.2.3.2.1. Sans histoire d'échec virologique, d'exposition à la thérapie sous-optimale ou de mutations de résistance	20
2.2.3.2.2 Avec histoire d'échec virologique, d'exposition à la thérapie sous-optimale ou de mutations de résistance	21
2.2.4. Limites des études antérieures sur le dolutégravir et justification de l'étude	22
2.3. Effets des thérapies antirétrovirales inhabituelles (traitements de fond non standard).....	24
2.4. Pertinence et retombée de la thèse	26
Chapitre 3 – Objectifs et questions de recherches	27
3.1. Objectif 1 (article 1).....	27
3.2. Objectif 2 (article 2).....	27
3.3. Objectif 3 (article 3).....	28
Chapitre 4 – Méthodologie	29
4.1. Description de la cohorte VIH du Québec	29
4.2. Approbation éthique.....	30
4.3. Complétude de la base de données.....	30
4.4. Type d'étude.....	31
4.5. Population de référence.....	31
4.6. Objectif 1	31
4.6.1. Critères d'inclusion.....	31
4.6.2. Définition de l'exposition	32
4.6.3. Définition de l'issue.....	32
4.6.4. Analyse des données	32
4.7. Objectif 2.....	35
4.7.1. Critères d'inclusion.....	35

4.7.2. Analyse des données	35
4.8. Objectif 3	37
4.8.1. Critères d'inclusion	37
4.8.2. Analyse des données	38
Chapitre 5 – Résultats (articles)	40
5.1. Article 1	41
5.2. Article 2	61
5.3. Article 3:	79
Chapitre 6 – Discussion et conclusion	95
6.1. Retour sur l'article 1	95
6.1.1. Forces et limites	96
6.1.2. Biais de sélection	96
6.1.3. Biais d'information	97
6.1.4. Facteurs de confusion	98
6.2. Retour sur les résultats de l'article 2	98
6.2.1. Forces et limites	98
6.2.2. Biais de sélection	99
6.2.3. Biais d'information	99
6.2.4. Facteurs de confusion	100
6.3. Retour sur les résultats de l'article 3	100
6.3.1. Forces et limites	101
6.3.2. Biais de sélection	102
6.3.3. Biais d'information	102
6.3.4. Facteurs de confusion	102
6.4. Considérations générales	103
6.4.1. Validité externe	103
6.4.2. Autres potentiels facteurs de confusion	103

6.5. Implication	103
6.6. Contribution	104
6.7. Conclusion.....	105
Références bibliographiques	107
Annexes.....	126
Annexe 1 : Synthèse des études sur les inhibiteurs de l'intégrase.....	126
Tableau S1.A Synthèse des études sur l'efficacité des inhibiteurs de l'intégrase chez les PVVIH naïfs.....	126
Tableau S1.B: Synthèse des études sur l'efficacité des inhibiteurs de l'intégrase pour les changements de thérapies chez les PVVIH expérimentés	127
Annexe 2 :	129
Tableau S2. Synthèse des études sur le traitement de fond non standard chez les PVVIH.....	129
Annexe 3 : Description de la disponibilité des variables à l'étude	130
Annexe 4 : Description du processus de nettoyage de la base de données et liste des ARV	134
Annexe S4.A : Description du processus de nettoyage de la base de données	134
Annexe S4.B : Liste des ARV et script utilisé pour le nettoyage de la base de données.....	140
Annexe 5 : Calcul de la taille des échantillons	144
Annexe S5.A Objectif 1 : Calcul de la taille de l'échantillon de l'objectif 1	144
Annexe S5.B Objectif 2 : Calcul de la taille de l'échantillon de l'objectif 2	144
Annexe S5.C Objectif 3 : Calcul de la taille de l'échantillon de l'objectif 3	145
Annexe 6 : DAG	146
Annexe S6.A Figure 1 : DAG de l'objectif 1	146
Annexe S6.B Figure 2 : DAG de l'objectif 2.....	147
Annexe S6.C Figure 3 : DAG de l'objectif 3.....	148
Annexe 7 : Formule de calcul des différences standardisées de l'article 1	149
Annexe 8 : Différences normalisées absolues dans les échantillons non pondérés et pondérés..	150
Curriculum vitae	151

Liste des tableaux

Article 1

Tableau 1. Characteristics of the 1199 patients according to exposure status at dolutegravir switch
57

Tableau 2. Crude and adjusted Hazard ratio for the association between post-switch virologic failure
and exposure..... 59

Article 2

Tableau 1. Baseline characteristics of patients (n=532) with prior virologic failure or exposure to
mono/dual NRTI therapy according to ART exposure group 75

Tableau 2. Marginal structural Cox model estimates for the effect of treatment regimen on post-
index virologic failure (n=532)..... 76

Article 3

Tableau 1. Characteristics ^a of eligible patients (n=673) 93

Tableau 2. Association between virologic failure and treatment regimen 94

Liste des figures

Article 1

Figure 1. Eligible patients (PLHIV whose regimen has been switched to dolutegravir with two NRTIs and who had an undetectable VL (<50 copies/mL) for at least six months before switch after January 2013 according to exposure in the Montreal cohort.....	55
Figure 2. Cumulative incidence of virologic failure after switch according to exposure	56

Article 2

Figure 1. Patients from the Quebec HIV Cohort who were eligible for the study	77
Figure 2. Cumulative incidence of post-index virologic failure for PWH whose regimen was maintained on PI/r relative to those whose regimen was switched to dolutegravir.....	78

Article 3

Figure 1. Study flow diagram for eligible patients.....	90
Figure 2. Venn diagram mutually describing mutations, previous exposure to suboptimal therapy and documented virologic failure in patients a) with ABC/TDF backbone (n=7) and b) with standard backbone (n=666).....	91
Figure 3. Cumulative incidence of virologic failure according to the backbone	92

Liste des sigles et abréviations

3TC : Lamivudine

ABC : Abacavir

ACTG : AIDS Clinical Trials Group

ADN : Acide désoxyribonucléique

aHR : Adjusted Hazard Ratio

ARN : Acide ribonucléique

ARV : Antirétroviraux

ART : Antiretroviral therapy

ASPC : Agence de la santé publique du Canada

AZT : Zidovudine

CÉR : Comité d'éthique de la recherche

CCR5 : Chemokine receptor 5

CD : Cluster of differentiation

CHUM : Centre hospitalier universitaire de Montréal

CI : Confidence intervals

Cm : Centimètres

CMA : Clinique médicale l'Actuel

CMUQL : Clinique de médecine urbaine du Quartier Latin

CUSM : Centre universitaire de santé McGill

CV : Charge virale

CCR5 : C-C Chemokine receptor 5

CXCR4 : CXC chemokine receptor 4

DAG : Directed Acyclic Graph

ddI : Didanosine

DHHS : Department of health and human services

DNA : Desoxyribonucleic acid

DTG : Dolutégravir

EACS : European AIDS Clinical Society

ECR : Essai clinique randomisé

ET : Écart type

FDA : Food and Drug Administration

FTC : Emtricitabine

HARSAH : Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes

HBsAg : Hepatitis B virus surface antigen

HCV : Hepatitis C virus

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HLA : Human Leukocyte Antigen

HR : Hazard ratio

IC : Intervalle de confiance

IE : Inhibiteur de l'entrée

INNTI : Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

INSTI : Intégrase strand Transfer Inhibitor

INTI : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

IP : Inhibiteur de la protéase

IPCW : Inverse probability censoring weights

IP/r : Inhibiteur de la protéase/ritonavir

IPTW : Inverse probability treatment weighting

IQR : Interquartile range

Kg : Kilogramme

KM : Kaplan Meier

Mg : Milligrammes

MSM : Modèle structurel marginal

MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux

MUHC : McGill University Health Center

NNRTI : Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor

NRTI : Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor

OMS : Organisation mondiale de la Santé

ONUSIDA : Programme des Nations unies contre le VIH/SIDA

PI/r : Protease inhibitor/ritonavir

PrEP : Prophylaxie pré-exposition

PLHIV : People living with HIV

PVVIH : Personnes vivant avec le VIH

PWH : People with HIV

RAMQ : Régie de l'assurance médicale du Québec

RAMs : Resistance-associated mutations

RCT : randomized controlled trials

REB : Research Ethics Board

RNA : Ribonucleic acid

SD : Standard deviation

TAF : Ténofovir alafénamide

TDF : Ténofovir disporoxil

UDI : Utilisateurs de drogues injectables

VHA : Virus de l'hépatite A

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VL : Viral load

WHO : World Health Organization

Je dédie ce travail à ma petite famille, mon épouse N'dèye Thiané Diop et mes deux enfants Ousmane et Aïcha pour tous les sacrifices consentis tout au long de ces années. Je remercie particulièrement mon épouse qui a su jouer le rôle de mère et père de famille dû à mes nombreuses absences. Elle a fait d'énormes sacrifices en mettant en pause sa carrière professionnelle et tout cela pour le bien et l'éducation des enfants. À mes enfants, j'espère que vous êtes fiers de votre Papa. Malheureusement, je n'ai pas toujours été là tous les soirs pour bien m'occuper de vous. Je vous dédie ce travail scientifique qui j'espère vous inspirera.

Je dédie aussi cette thèse à ma famille au Sénégal, à mon oncle Ousmane Diarra qui a été un père pour moi, mais aussi à sa famille (Tata N'dèye Khady, Gorgui et mon nouvel homonyme, Toto, Moustapha Baba et Aïssatou). Merci Tonton pour l'éducation reçue et le soutien tout au long de ces années. Tu es une source de motivation pour moi. Je t'en suis très reconnaissant. Je le dédie aussi à ma mère Awa Diarra pour tous les sacrifices consentis pour le bien-être de ses enfants, ses conseils et prières. Je le dédie aussi à mon père Abdoulaye pour les prières et conseils, mes sœurs (N'dèye Awa, Khady, Coumba et Astou), à ma belle-famille, à mes cousins et cousines et mes oncles. Ce travail constitue l'aboutissement de leur soutien indéfectible tout au long de mon cursus scolaire et universitaire.

Je dédie aussi ce travail à mes anciens professeurs de la faculté de Médecine de Dakar, le Pr Masserigne Soumaré et le Pr Bernard Marcel Diop. Vos conseils et votre soutien m'ont beaucoup apporté dans ma vie professionnelle et dans mes projets professionnels. Vous avez toujours cru en moi. Vous avez été toujours là. Recevez toute ma gratitude.

Remerciements

Ce travail de thèse constitue l'aboutissement de beaucoup d'années de sacrifices et d'efforts. Tout ceci a été possible grâce à l'appui de personnes formidables qui ont accepté de m'accompagner dans ce projet. Je ne saurais terminer ce travail sans pour autant adresser de vifs remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'atteinte de mes objectifs de thèse.

Je voudrais tout d'abord remercier ma direction de thèse de doctorat. Malgré leur surcharge de travail et le contexte actuel dû à la pandémie de la covid-19, ils ont toujours été là.

À la Pre Helen Trottier,

Je voudrais vous témoigner ma profonde gratitude. Un grand merci pour tout ce que vous avez eu à faire durant toutes ces années, pour l'accompagnement, le soutien à tous les niveaux et à tout moment. Même une encyclopédie ne suffirait pas pour décrire tout ce que je pense de vous. Votre rigueur scientifique, votre encadrement dévoué, votre professionnalisme, votre disponibilité, votre connaissance pointue de l'épidémiologie nous ont permis d'atteindre ces objectifs et de produire ce travail de qualité. Vous avez toujours privilégié le bien-être de vos étudiants en mettant en place tous les moyens matériels pour nous permettre de travailler dans d'excellentes conditions. Je vous en suis très reconnaissant. Je peux aisément affirmer que j'ai énormément appris à vos côtés. Je suis très fier de faire partie de votre cercle d'étudiants. Vous êtes le modèle de directrice de thèse que tout étudiant voudrait avoir.

Au-delà du domaine professionnel et académique, vous nous avez aussi montré qu'il était possible de concilier vie professionnelle et vie familiale. Vous avez aussi été un psychologue pour nous, car quand la courbe de motivation était à son plus bas niveau, vous avez su trouver les mots justes pour nous remonter le moral.

Sachez que vos qualités et rigueur scientifique nous inspireront tout au long de notre carrière professionnelle et académique. Nous espérons que cette fin de doctorat ne sera que le début d'une longue collaboration pour que je puisse continuer à m'abreuver à votre source intarissable de savoir.

Au Dr Jean-Guy Baril,

Recevez toute notre gratitude d'avoir accepté de codiriger notre travail de doctorat.

Votre connaissance pointue de l'infection par le VIH nous a été d'un grand apport dans le cadre de ce travail. Je vous remercie énormément pour la disponibilité et l'humilité. Mon passage à la Clinique de médecine urbaine du Quartier Latin (CMUQL) lors de la phase de collecte de données a été beaucoup facilité par votre présence et votre implication.

Je vous en suis très reconnaissant.

À la Dre Alexandra de Pokomandy,

Recevez aussi toute ma gratitude pour avoir accepté volontiers de superviser mon travail de thèse. Votre esprit critique et votre niveau d'expertise dans le domaine du VIH nous ont énormément apportés. Malgré votre surcharge de travail surtout avec l'avènement de la COVID-19, vous avez été toujours là pour nous accompagner. Votre participation scientifique a contribué à rehausser la qualité de ce travail.

Je remercie aussi toute l'équipe qui m'a accompagnée dans ce projet de thèse et dans la publication des articles scientifiques. En effet, un excellent travail d'équipe a été fait grâce au dynamisme et à l'engagement de tout un chacun. Je veux nommer Dre Marina Klein, Costa Pexos, Jessica Lumia, Leo Wong et Benoît Lemire du centre universitaire de santé McGill, de Claudie Laprise, de Steve Ferreira Guerra et Mabel Carabali de l'université de McGill, du Dr Réjean Thomas, Anne-Fanny Vassal et Maliheh Vaziri de la clinique médicale L'Actuel, de la Dre Cécile Tremblay, Michel Roger, Isabelle Hardy et Tudor Luncean du centre hospitalier de l'université de Montréal, de Nima Machouf de la clinique de médecine urbaine du Quartier Latin, de la Pre Mireille Schnitzer, Dre Madeleine Durand, Catherine Deshaies, de Mamadou Dakouo et d'Andrea Trevisan de l'Université de Montréal, de Zoë Greenwald de l'université de Toronto et de Louise Laporte du centre de recherche du CHU Sainte-Justine.

Mes remerciements aussi à tout le personnel administratif et technique des sites collaborateurs.

Je tiens aussi à remercier toute l'équipe de recherche de la Pre Helen Trottier les anciens comme les nouveaux. Je veux nommer Daouda Cissokho, Assane Diouf, Joseph Niyibizi, Pascal Enok

Bonong, Jean Claude Mutabazi, Monica Zahreddine et Soukeyna Diop. Une mention spéciale à Louise Laporte pour tout le soutien et les facilités dans les démarches administratives auprès de l'autorité du centre de recherche de Sainte-Justine.

Mes remerciements vont aussi en l'encontre de l'école de santé publique de Montréal et l'Université de Montréal pour la qualité de la formation reçue. Je remercie aussi sincèrement le centre de recherche de Sainte-Justine pour nous avoir offert l'opportunité de travailler dans un excellent cadre. Mes remerciements aussi à tous mes promotionnaires du doctorat (Inès, Mouctar, Éric, Romain, Madeleine, Marie-Claire, Ursulla, etc.)

Je remercie aussi l'Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue.

Je tiens aussi à remercier le Ministère de la Santé et de l'action sociale du Sénégal pour le soutien administratif.

Je ne saurais terminer sans pour autant remercier mes amis et collègues du Sénégal et de Montréal et leurs familles pour l'accompagnement et les conseils tout au long de ces années de doctorat. Je veux nommer Omar samb, Ass Diokhané, Babacar Thorpe, Saliou Demba M'baye, Doudou Sow, Dre N'della Konaté, Samba Cor Sarr, Alexis Kafando, Adama Diop, Mor Diakhaté et Amadou Diack

Cette thèse s'est réalisée avec l'appui de partenaires financiers. Je veux nommer la banque islamique de développement (BID) qui m'a octroyé une bourse de doctorat et de mettre ma famille dans d'excellentes conditions. Je vous en suis très reconnaissant et j'espère que cette thèse répondra à vos attentes. Je remercie aussi l'Université de Montréal pour les bourses d'excellence d'exemption et de fin de doctorat. Mes remerciements vont aussi à l'encontre du réseau FRQS SIDA-MI et de ViiV Healthcare.

Chapitre 1 – Introduction

Le maintien de la santé et le bon contrôle de la charge virale des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) constituent des enjeux importants pour les cliniciens. Même si plusieurs défis persistent, la lutte contre l'infection par le VIH a connu au cours des dernières années d'énormes progrès marqués surtout par une meilleure accessibilité thérapeutique permettant de prendre en charge une grande majorité de PVVIH. Ces progrès ont permis d'avoir des résultats encourageants en termes de réduction de la morbidité (apparition des infections opportunistes) et de la mortalité.

Devant ces résultats encourageants, le programme des Nations unies contre le VIH/SIDA (ONUSIDA) s'est fixé comme objectif mondial d'atteindre les trois (3) cibles suivantes pour 2020 (90-90-90) à savoir que « 90% des personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut sérologique, 90% de toutes les personnes infectées par le VIH dépistées reçoivent un traitement antirétroviral durable et 90% des personnes recevant un traitement antirétroviral ont une charge virale supprimée » (ONUSIDA, 2014). L'atteinte de ces objectifs doit reposer sur un renforcement des stratégies. C'est ainsi que divers moyens de prévention primaire et secondaire additionnels ont été élaborés à savoir le dépistage élargi, le début des traitements antirétroviraux (ARV) dès que possible après le diagnostic du VIH quel que soit le niveau de CD4 (Cohen et al., 2011), la prophylaxie pré-exposition aux ARV (PrEP) à base de ténofovir disoproxil/emtricitabine (Baeten et al., 2012; Grant et al., 2010; Thigpen et al., 2012) et la mise en place de centres dédiés pour les utilisateurs de drogues injectables (ONUSIDA, 2019). Ces divers moyens de prévention contribuent spécifiquement à la prévention du VIH et à la réduction de la charge virale et du risque de transmission. En outre, l'accessibilité aux thérapies antirétrovirales partout dans le monde constitue un point essentiel de l'atteinte de l'objectif mondial (les 3 « 90-90-90 »). En ce sens, beaucoup d'efforts ont été réalisés permettant de mettre sous ARV à la date du mois de juin 2019, 24,5 millions de PVVIH comparés aux 23,3 millions en 2018 (ONUSIDA, 2019).

Malgré ces grandes avancées thérapeutiques, l'infection par le VIH constitue toujours une préoccupation majeure. En 2018, l'ONUSIDA faisait état de 37,9 millions de PVVIH (32,7 - 44,0 millions) dans le monde et de 770 000 (570 000 - 1,1 million) de décès relatifs à ce virus (ONUSIDA, 2019). Toujours selon le rapport de l'ONUSIDA de 2018, on dénombrait 1,7 million (1,4 - 2,3 millions) de nouvelles infections comparées aux 2,9 millions répertoriées en 1997 (ONUSIDA, 2019). Au Canada, en 2017, l'incidence cumulée annuelle était de 6,57/100 000

habitants (Haddad et al., 2018). Selon l'agence de la santé publique du Canada, la prévalence de l'infection par le VIH au Canada était de 0,17% en 2016 (ASPC, 2018). Au Québec, une incidence de 9,1/100 000 habitants a été rapportée dans le rapport de surveillance de 2019 (Haddad et al., 2019).

L'infection par le VIH constitue une rétrovirose qui s'attaque aux cellules du système immunitaire en l'occurrence les lymphocytes T. Cette entrée du virus dans l'organisme va entraîner une destruction des défenses de l'organisme avec une baisse des cellules CD4 et une augmentation du virus dans le sang (charge virale). Une fois que l'individu est contaminé après confirmation du diagnostic par un test sérologique, les cliniciens démarrent un traitement antirétroviral après un bilan biologique complet avec comme objectif de réduire la charge virale (la rendre indétectable c'est-à-dire en dessous du seuil de détectabilité), de limiter le développement de la mutation de résistance et de restaurer la fonction immunitaire. En l'absence de traitement, la maladie peut évoluer vers la phase de SIDA avec le développement d'infections opportunistes (tuberculose, pneumocystose, sarcome de Kaposi, etc.).

Avec l'avènement des ARV, l'infection par le VIH est devenue une maladie chronique (déclarée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)) et l'espérance de vie des PVVIH devient de plus en plus longue. Ainsi, ces ARV du fait de leur efficacité clinique et leur tolérance (Cooper et al., 2008) ont permis de mieux contrôler la réplication virale (multiplication virale dans le sang). La combinaison thérapeutique associée à des ARV de haute barrière de résistance permet aussi de contrôler le problème des résistances. Des mutations de résistance surviennent lorsqu'on permet au virus de se répliquer en présence de médicaments soit parce que la thérapie n'est pas assez puissante, soit parce que le traitement n'est pas suivi correctement par le patient, soit parce que des interactions diminuent la concentration d'un médicament dans le sang. Avant l'ère des trithérapies, des traitements à base d'un ou de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse étaient administrés à presque tous les patients. Il s'est avéré que ces stratégies étaient inefficaces pour contrôler la réplication virale et ont permis l'établissement de souches virales avec des mutations de résistance qui persistent dans le temps et qui rendent les traitements subséquents moins efficaces.

Depuis 1996, la prise en charge consiste à une trithérapie avec 3 ARV à base de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) associés à un troisième agent qui peut

être un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), un inhibiteur de l'entrée (IE), un inhibiteur de l'intégrase (INI) ou un inhibiteur de la protéase (IP). Ces combinaisons permettent de réduire la charge virale à un niveau indétectable conduisant ainsi à l'accroissement de l'espérance de vie des patients et à l'amélioration de leur qualité de vie. Depuis 2015, la recommandation des guides thérapeutiques est de mettre les patients sous trithérapie antirétrovirale, quel que soit le niveau de CD4 du patient.

Parallèlement à l'amélioration clinique chez les PVVIH sous ARV et de leur qualité de vie, l'infection par le VIH continue cependant d'engendrer diverses problématiques. Depuis le début de l'utilisation des ARV, des défis thérapeutiques se posent aux cliniciens afin de prescrire une thérapie efficace avec une bonne tolérance. Par ailleurs, le choix de cette thérapie peut s'avérer un défi chez les PVVIH présentant une histoire d'échec virologique ou de mutation de résistance prouvée ou suspectée.

Il existe deux situations pour évaluer la résistance. La résistance peut être prouvée ou présumée. Ces tests requièrent une charge virale détectable. Ils peuvent être faits avant tout traitement lorsque le virus se réplique activement. Ils peuvent être faits lors d'un échec au traitement, car la charge virale est alors détectable. Il peut avoir été documenté lors d'échecs antérieurs avec des tests réalisés au moment de l'échec. La résistance peut aussi être présumée si des échecs ont eu lieu dans le passé sans qu'un test de résistance ne soit disponible au moment de l'échec ou si un traitement sous optimal a été instauré avant l'ère des trithérapies. Dans ce dernier cas, il y avait presque toujours répllication du virus en présence de médicament causant forcément des mutations de résistance qui persistent à long terme.

Depuis 1996, la trithérapie qui bloque la répllication virale est suffisamment puissante pour permettre de réduire la sélection de mutations de résistance sauf en cas de mauvaise adhésion au traitement, d'inadaptation de la posologie, de toxicité médicamenteuse, d'interactions entre les ARV et les autres médicaments (DHHS, 2019). Ainsi, le nombre de patients avec une histoire d'échec virologique en 2^e et 3^e ligne d'ARV a eu tendance à baisser au fil des années dans les pays à revenu élevé (Deeks et al., 2009; Vercauteren et al., 2009), bien qu'il demeure toujours préoccupant dans le monde. Le traitement de 2^e ligne consiste à un changement d'ARV après une 1^{ère} ligne. Quand l'échec survient en prenant cette 2^e ligne de traitement, on l'appelle échec virologique en 2^e ligne. Le même principe est appliqué pour l'échec virologique en 3^e ligne. Selon

la littérature, il y aurait de 6,9 % à 44,4 % de patients sous ARV dont la charge virale ne serait pas contrôlée dans le monde (Chen et al., 2019; Eron et al., 2010; Orkin et al., 2018). Au niveau populationnel, les données des 17 pays d'Amérique Latine et des Caraïbes font état d'un niveau médian de suppression virale (charge virale indétectable) à 66% (ONUSIDA, 2014). De plus, ces patients présentent en même temps une plus grande probabilité d'avoir un échec virologique ultérieur (Laprise et al., 2013; Reekie et al., 2010). Ce risque demeure plus élevé chez des patients qui ont acquis des virus résistants dans le passé en ayant une histoire d'échec virologique en comparaison aux PVVIH sans une histoire d'échec virologique (Wittkop et al., 2011) avec une fréquence d'échec virologique ultérieur variant de 2,9 % à 4,9 % (Rusconi et al., 2019; Sorstedt et al., 2018) en 2^e ligne d'ARV.

Les mutations de résistance sont fréquentes chez les patients avec une histoire d'échec virologique (Reekie et al., 2010). Une fois acquises, ces mutations ont tendance à persister et peuvent être transmises d'une personne à l'autre. Au cours des dernières années, la prévalence de mutations de résistance aux ARV est restée stable en Europe aux alentours de 8,3% à 8,4% entre 2002 et 2010 (Hofstra et al., 2016; Vercauteren et al., 2009) et la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (4,7%) était la plus fréquente parmi les différentes classes thérapeutiques retrouvées chez les patients naïfs (jamais traités) dans l'étude SPREAD (Vercauteren et al., 2009). Pour ce qui est de la résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (INI), la plus récente classe d'ARV, elle est peu fréquente chez les populations jamais traitées (Rima et al., 2020), mais elle augmente en cas d'échec à ces traitements. Ces différences montrent une évolution des mutations de résistance au fil des années.

Par ailleurs, la présence de mutation de résistance constitue un obstacle à la suppression virale. En effet, les mutations de résistance augmentent le risque de développer un échec virologique ultérieur chez ces PVVIH en cas de changement de traitement (Armenia et al., 2017; Milne et al., 2019; Wittkop et al., 2011). La notion de résistance prouvée se définit quand un test génotypique a montré des mutations de résistance alors que la notion de résistance présumée est définie en cas d'échec antérieur sans tests de résistance ou d'exposition antérieure à des thérapies sous optimales d'un ou deux INTI (DHHS, 2019). Aucun des patients n'a pu bénéficier d'un test de résistance avant 1997 puisque ce dernier n'était pas disponible avant. À cette époque, les cliniciens utilisaient les mono ou bithérapies. Les tests de résistance n'étaient pas disponibles en

clinique et l'exposition à ces traitements permettait de présumer que la résistance aux INTI s'était alors développée. Une fois développées, les mutations persistent dans la population virale archivée dans les cellules latentes (réservoirs de virus), même en présence de la suppression de la charge virale par un traitement efficace. Le virus peut commencer à se répliquer lorsqu'un traitement est modifié pour un traitement qui n'agit pas complètement contre les populations de virus porteurs de mutations de résistance (DHHS, 2019).

Les mutations de résistance associées aux INTI et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) variaient entre 21% et 91% chez des PVVIH ayant déjà eu une histoire d'échec thérapeutique aux INNTI (WHO, 2019a). Devant l'augmentation des mutations de résistance au fil des années, les guides thérapeutiques suggèrent un test génotypique avant la mise sous ARV pour le choix des ARV de première ligne (EACS, 2019). De plus, pour les patients avec une mutation de résistance documentée, la suppression virale (charge virale indétectable) en cas de changement de traitement variait entre 81,6% (Bansi et al., 2010) après une médiane de 3,5 mois de suivi et 86% à 48 semaines de traitement (Yazdanpanah et al., 2009).

Par ailleurs, les patients avec une exposition antérieure à la thérapie sous-optimale en 1^{er}e ligne ont tendance à développer un échec virologique ultérieur et à sélectionner des mutations de résistance. Les données actuelles ne recommandent pas l'utilisation de deux INTI sans un 3^e agent dans la prise en charge des PVVIH (DHHS, 2019; EACS, 2019). Pour mieux contrôler la réplication virale, la société européenne de recherche clinique sur le SIDA (EACS) et le « *department of health and human services* » (DHHS) ont émis des lignes directrices pour la prise en charge des patients avec une histoire d'échec virologique (DHHS, 2019; EACS, 2019). Selon l'EACS, pour les patients avec une histoire d'échec virologique, il faut s'assurer de la pleine activité des deux INTI dans le régime avant de le changer (EACS, 2019). Pour le DHHS, en l'absence d'informations sur l'existence de mutations de résistance documentées, le changement des ARV en cas de suppression virale n'est pas recommandé à moins que le nouveau régime soit au moins aussi efficace que le régime supprimeur contre le virus résistant (DHHS, 2019).

Le traitement à base de deux INTI et d'un inhibiteur de la protéase potentialisé par du ritonavir (IP/r) a été considéré jusqu'à récemment comme le traitement le plus optimal pour les patients chez qui une résistance aux INTI est prouvée ou suspectée. Cependant des troisièmes agents d'autres classes que les IP/r sont mieux tolérés que ces derniers et sont maintenant

recommandés en première ligne de traitement. Le remplacement d'un IP/r par un inhibiteur de l'intégrase peut être intéressant à cet égard car il a le potentiel de diminuer les effets indésirables comme la diarrhée, l'hyperlipidémie et les interactions induites par les IP/r. C'est pour cette raison que dès 2007 un essai a été tenté avec le raltégravir qui fut le premier inhibiteur de l'intégrase commercialisé. Malheureusement, cet essai n'a pas réussi à démontrer que la nouvelle classe des inhibiteurs de l'intégrase était aussi puissante que les IP/r pour les patients avec des mutations de résistance. Il n'a pas été recommandé dans les lignes directrices de faire ce type de changement en présence de mutation de résistance prouvée ou présumée.

Cependant, dans la pratique clinique courante, certains cliniciens tentent quand même de remplacer les IP/r chez des patients avec une histoire d'échec virologique pour simplifier les traitements (réduire les pilules), contrôler les effets secondaires ou gérer les interactions médicamenteuses. C'est ainsi que chez les patients avec une histoire d'échec virologique (Eron et al., 2010) dans un contexte de stabilité virologique du traitement actuel (charge virale indétectable), mais en présence d'effets secondaires liés surtout aux inhibiteurs de la protéase (IP), le changement de traitement peut être souhaitable (Friis-Moller et al., 2007; Friis-Moller et al., 2003; Gatell et al., 2019; Iloeje et al., 2005; Islam et al., 2012; Klein et al., 2002; Lang et al., 2010; Mary-Krause et al., 2003; Worm et al., 2010). Dans ce cadre, plusieurs cliniciens utilisent le dolutégravir (classe des inhibiteurs de l'intégrase de 2^e génération) pour un changement même si la pleine activité des 2 INTI restants dans le schéma thérapeutique ne peut être garantie. Le dolutégravir, une molécule relativement récente de la classe des inhibiteurs de l'intégrase, offre plusieurs avantages en réduisant le risque de mutation de résistance et d'effets secondaires. Il est possible que la moins bonne efficacité des inhibiteurs de l'intégrase en présence de mutations de résistance, qui a été observée dans les études SWITCHMRK avec le raltégravir, ne s'observe pas avec le dolutégravir (inhibiteur de l'intégrase de deuxième génération) (Rusconi et al., 2018) car ce dernier présente une haute barrière de résistance.

Des données récentes suggèrent que le dolutégravir avec deux INTI pourrait être efficace, et ce même chez les patients qui présentent des mutations de résistance documentées (Chen et al., 2019; Olearo et al., 2019; Reynes et al., 2016). En effet, le dolutégravir ayant une plus haute barrière génétique à la résistance, il est raisonnable de penser qu'il pourrait être efficace en cas de changement de traitement même en présence de mutations de résistance chez des patients stables.

Par contre, en l'absence de données probantes fiables documentant l'efficacité du dolutégravir chez ces patients, les guides thérapeutiques ne recommandent pas le dolutégravir pour un changement de traitement chez des patients stables (patients avec une charge virale indétectable) en présence d'échec antérieur. Devant cette situation, il devient primordial d'étudier au sein d'une grande cohorte l'effet potentiel du dolutégravir (associé à deux INTI) chez les patients stables avec des mutations de résistance (qu'on peut définir par des patients ayant une histoire d'échec virologique ou d'exposition à la thérapie sous-optimale). Ainsi, le 1^{er} objectif de cette thèse a consisté à voir si l'issue virologique des patients de la cohorte, qui ont eu un changement de traitement vers le dolutégravir en présence d'une suppression virologique, variait en fonction de la présence d'échec virologique documenté antérieurement ou d'une exposition antérieure à la thérapie sous-optimale.

Aussi, on demeure dans l'incertitude si les PVVIH avec une suppression virologique sous un régime avec un inhibiteur de la protéase/ritonavir et ayant des risques de mutations de résistance aux INTI peuvent changer de régime en toute sécurité vers le dolutégravir. Mais cette question n'a jamais fait l'objet d'un essai clinique randomisé chez les patients ayant une mutation de résistance prouvée ou suspectée qui ont obtenu une suppression virologique avec un inhibiteur de la protéase. Ainsi, dans le 2^e objectif, nous avons analysé l'issue virologique après changement au dolutégravir par rapport au maintien d'un régime inhibiteur de la protéase/ritonavir chez des PVVIH ayant une histoire d'échec virologique ou une exposition à la monothérapie ou bithérapie aux INTI (thérapie sous-optimale).

Par ailleurs, toujours chez les patients avec une histoire d'échec virologique ou de mutation de résistance prouvée ou suspectée, il arrive parfois que les praticiens utilisent des combinaisons thérapeutiques non standard ou inhabituelles comme abacavir/ténofovir disoproxil afin d'atteindre le critère de 3 agents actifs alors qu'elles n'ont pas fait l'objet d'étude scientifique sur leur efficacité. En effet, toutes les lignes directrices recommandent comme combinaison d'INTI, soit le ténofovir ou l'abacavir avec soit de la lamivudine ou de l'emtricitabine (combinaisons standard). On ne recommande jamais l'abacavir avec le ténofovir car cette combinaison n'a pas été étudiée même si elle pourrait représenter une meilleure option dans certains cas fréquents de résistance (voir plus loin ; mutation M184). À ce titre, des études s'avèreraient nécessaires pour évaluer le niveau d'efficacité de cette combinaison non standard par rapport aux traitements de fond recommandés. L'objectif 3 était donc de comparer le risque d'échec virologique chez les PVVIH

ayant un échec virologique documenté ou une exposition antérieure à la thérapie sous-optimale aux INTI prenant un traitement non standard d'ARV composé d'abacavir/ténofovir disoproxil (ABC/TDF) avec un 3^e ARV d'une classe différente par rapport à un régime composé d'un traitement de fond standard avec également un 3^e ARV non INTI.

En somme, nous demeurons avec des interrogations sur l'efficacité de certains régimes thérapeutiques et spécialement chez les PVVIH avec une mutation de résistance documentée ou suspectée. Diverses combinaisons thérapeutiques non recommandées sont parfois prescrites aux patients en l'absence de données probantes en vue de la réduction ou du maintien de la charge virale. Cette thèse est donc au cœur même de l'utilisation de régime utilisé en pratique mais pour lesquelles il existe peu donnée scientifique montrant leur efficacité. En effet, le but de ce travail a été de fournir des données probantes sur l'efficacité du dolutégravir et du traitement de fond non standard abacavir/ténofovir disoproxil chez ce groupe de patients.

Cette thèse par articles est divisée en 6 chapitres. Suivant ce chapitre 1 d'introduction, le chapitre 2 présente la revue de la littérature et la pertinence de la thèse. Le chapitre 3 présente les objectifs spécifiques de ce travail. Le chapitre 4 présente la méthodologie. Le chapitre 5 renferme les 3 articles de la thèse. Cette thèse se termine avec une discussion et la conclusion au chapitre 6.

Chapitre 2 – État des connaissances

2.1. La thérapie antirétrovirale

2.1.1. Objectifs de la thérapie antirétrovirale (ARV)

Les grandes avancées scientifiques ont permis le développement des médicaments ARV. L'avènement des ARV a permis d'allonger considérablement l'espérance de vie des PVVIH en réduisant la mortalité. Les ARV permettent de conserver la charge virale plasmatique (ARN-VIH) en deçà du seuil détectable en bloquant la réplication virale, et ainsi maintenir la fonction immunitaire, éviter l'apparition d'infections opportunistes chez les PVVIH et réduire la transmission du virus (DHHS, 2019). En effet, le traitement permet de diminuer le risque de transmission de la maladie lors des rapports sexuels (Grinsztejn et al., 2014) et de la transmission mère-enfant (Warszawski et al., 2008).

2.1.2. Contrôle de la charge virale (efficacité virologique)

L'efficacité virologique du régime ARV est jugée par une charge virale en dessous du seuil de détectabilité dans le sang. Selon la dernière version du guide du DHHS (2019), l'échec virologique se définit comme une « incapacité à atteindre ou à maintenir la suppression de la réplication virale à un niveau de CV < 200 copies/ml ». Pour d'autres groupes d'experts, la suppression virologique est atteinte lorsque la charge virale se maintient en dessous de 50 copies/ml.

2.1.3. Les catégories d'antirétroviraux

Il existe 5 classes d'ARV pour la prise en charge des PVVIH. Le mécanisme d'action de ces classes thérapeutiques est en lien avec la physiopathologie du virus à la réplication virale. Ainsi, nous retrouvons (DHHS, 2019; EACS, 2019):

- Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI). Les molécules suivantes font partie de la classe des INTI : abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, zidovudine, ténofovir disproxil et ténofovir alafenamide.
- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Nous retrouvons les molécules suivantes : éfavirenz, névirapine, étravirine, rilpivirine et doravirine.

Ces deux premières classes agissent en ciblant les activités de la transcriptase inverse. Elles bloquent la transcriptase inverse qui intervient dans la transcription de l'ARN viral en ADN au cours du cycle de réplication virale. (Spach et al., 2019).

- Les inhibiteurs de la protéase (IP) : ils agissent en inhibant l'activité enzymatique de la protéase. Dans cette classe, nous avons les molécules suivantes : atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir et tipranavir.
- Les inhibiteurs de l'entrée (IE) (anti-fusion et antagonistes des récepteurs (CCR5)) : Ils bloquent l'entrée du virus dans la cellule en ciblant l'une des 3 voies suivantes : le récepteur CD4, le co-récepteur CCR5 ou CXCR4 et la fusion des membranes (Poizot-Martin, 2010). Les molécules suivantes constituent cette classe : enfuvirtide et maraviroc.
- Les inhibiteurs de l'intégrase (INI) : Ils agissent en bloquant l'activité enzymatique de l'intégrase avec les molécules suivantes : élvitégravir, raltégravir, dolutégravir et bictégravir.

Le choix des médicaments est basé sur les données probantes justifiant l'efficacité des combinaisons étudiées. Les données probantes sont régulièrement révisées par des groupes d'experts qui établissent des lignes directrices afin de guider la pratique des cliniciens (MSSS, 2019; DHHS, 2019; EACS, 2019).

2.1.4. Lignes directrices de la thérapie antirétrovirale

Le guide thérapeutique actualisé à l'intention des professionnels de la santé du Québec sur «La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH» mis à jour en janvier 2019, propose de traiter tous les patients diagnostiqués avec l'infection à VIH le plus tôt possible, peu importe les manifestations cliniques ou l'état immunitaire (MSSS, 2019). L'efficacité des ARV durant la phase aiguë de l'infection par le VIH, basée entre autres sur l'usage d'un inhibiteur de l'intégrase comme le dolutégravir et de deux INTI, permet de réduire la morbidité et la mortalité (Colasanti et al., 2018; Crowell et al., 2016; Danel et al., 2015; Ford et al., 2018; Hoenigl et al., 2016; Labhardt et al., 2018; D. Lundgren et al., 2015; Rosen et al., 2016; Vieira et al., 2020).

L'utilisation rapide des ARV après un diagnostic VIH permet d'augmenter ou de maintenir les CD4 à un niveau supérieur à 200 chez la plupart des patients, ce qui réduit ou élimine la susceptibilité aux infections opportunistes. Même pour les patients chez qui on n'arrive pas à

augmenter les CD4 au-delà de 200, les ARV diminuent le risque d'infections opportunistes (Cohen et al., 2011; Costiniuk et al., 2011; Helleberg et al., 2013; Murray et al., 1999). Par exemple, dans l'essai clinique randomisé de Cohen et al. regroupant 1763 couples dans neuf pays, les auteurs ont comparé les patients qui commencent un traitement ARV précoce avec un niveau de CD4 entre 350 – 550 cellules/m³ et ceux qui débutent après une baisse du niveau de CD4. Le critère de jugement clinique principal était la tuberculose pulmonaire, une infection bactérienne sévère, un signe clinique de stade 4 (tel que définie par l'Organisation mondiale de la santé) ou le décès. Les sujets ayant reçu un traitement précoce avaient moins d'issue clinique défavorable avec un « Hazard Ratio » (HR) =0,59, IC95%; 0,40 à 0,88; p=0,01. Le traitement précoce du VIH est donc aujourd'hui largement reconnu et appliqué dans la pratique même en présence de niveau de CD4 normal.

2.1.5. Conditions préalables de mise sous traitement antirétroviral

La mise sous ARV est généralement précédée par un ensemble d'examen biologiques. L'évaluation initiale des PVVIH permet de sélectionner les ARV et d'assurer le suivi au cours du traitement. Ces examens biologiques incluent entre autres le décompte de CD4, la charge virale plasmatique, le test de résistance génotypique et les autres tests sanguins (formule sanguine complète, transaminases, créatinine, sérologie VHA, VHB, VHC, glycémie, lipides) (DHHS, 2019).

Pour mieux prendre en charge les PVVIH, certains facteurs sont aussi à considérer avant de débiter le traitement. C'est ainsi qu'il faut procéder au dosage de l'HLA (human leukocyte antigen) B5701 si le test est disponible, avant d'utiliser l'abacavir dans le régime antirétroviral. Cet HLA fait partie du complexe majeur d'histocompatibilité situé au niveau du chromosome 6. La prescription de l'abacavir en présence d'HLA B5701 peut provoquer une réaction immunitaire à type d'hypersensibilité médicamenteuse.

2.1.6. Conditions et guide thérapeutique concernant le changement de traitement antirétroviral

2.1.6.1. Chez les patients jamais traités

La thérapie consiste en une utilisation de combinaisons d'ARV. Les traitements de première intention chez un sujet n'ayant jamais pris d'ARV auparavant (patient naïf) reposent sur

l'association d'un traitement de fond avec deux INTI associé à une des autres classes thérapeutiques suivantes : INNTI, IP, IE et INI (DHHS, 2019). Les traitements de fond standards (recommandés) sont actuellement basés sur les combinaisons suivantes : abacavir/lamivudine, ténofovir disoproxil/emtricitabine, ténofovir alafenamide/emtricitabine et ténofovir disoproxil/lamivudine. Tous ces traitements de fond ont montré leur efficacité dans le cadre de la prise en charge des PVVIH (DeJesus et al., 2004; Harrington et al., 2019; Moyle et al., 2005; Podzamczar et al., 2007; Postel et al., 2019; Raffi et al., 2013; Smith et al., 2009; Suarez-Garcia et al., 2019).

2.1.6.2. Chez les patients déjà traités mais stables avec une charge virale indétectable

Une fois le niveau de suppression virologique atteint, pour diverses raisons (toxicité documentée, prévention de toxicité à long terme, prévention des interactions médicamenteuses sévères, grossesse planifiée, vieillissement ou comorbidités, simplification, traitement de l'hépatite C en cas d'interactions), un changement des ARV peut être souhaité. Avant ce changement de traitement, les lignes directrices recommandent de documenter l'historique thérapeutique, les antécédents d'échec virologique du patient et de demander certains tests de laboratoires (tests de résistance et charge virale) (DHHS, 2019; EACS, 2019).

Chez les patients stables sans une histoire de résistance prouvée ou présumée, les choix recommandés pour un changement de traitement sont multiples et incluent tous les choix de traitement recommandés en première ligne ainsi que d'autres options plus récentes comme certaines bithérapies.

Par ailleurs, chez les patients stables présentant une mutation de résistance antérieure prouvée ou suspectée, il faut être prudent avant de passer à un nouveau schéma thérapeutique. Des études antérieures avec les premières générations d'inhibiteur de l'intégrase ont montré que le changement d'un ARV chez des patients présentant un échec virologique documenté ou une mutation de résistance prouvée ou suspectée conduit à plus d'échecs virologiques que le maintien du régime IP potentialisé (Eron et al., 2010; Martinez et al., 2003). Cependant, avec l'avènement de la deuxième génération d'inhibiteur de l'intégrase, ces molécules pourraient être un choix thérapeutique efficace pour les stratégies de remplacement chez les patients expérimentés (patients qui étaient déjà sous ARV) avec une histoire d'échec virologique ou de mutation de résistance. Contrairement au raltégravir et à l'élvitégravir, les inhibiteurs de l'intégrase tels que le dolutégravir et le bictégravir

sont reconnus pour avoir une barrière génétique élevée avec moins de risques de développer des mutations de résistance lors de l'échec et une plus grande efficacité lorsque des résistances sont déjà présentes (Aboud et al., 2019; Joly et al., 2019; Navarro et al., 2019; Zheng et al., 2019; Walmsley et al., 2013). Malgré cela, les guides thérapeutiques ne recommandent pas les changements de traitements vers ces molécules chez ce type de patients car il n'y a pas eu d'essais randomisés pour valider ces options.

2.1.6.3. Chez les patients en échec virologique

Au cours du suivi thérapeutique, des cas d'échec virologique peuvent survenir. Ainsi, devant cet échec virologique, les lignes directrices recommandent de documenter les causes de celui-ci. En ce sens, il faudra confirmer l'échec virologique, documenter le niveau d'adhésion du patient, procéder à des tests de résistance, documenter aussi les interactions médicamenteuses, la charge virale et le niveau CD4. Le choix thérapeutique se fera en fonction de certains paramètres (toxicité et comorbidités). Aussi, la connaissance des ARV de 1^{re} ligne conditionnera le choix des ARV à prescrire en deuxième ligne (MSSS, 2019; DHHS, 2019; EACS, 2019). Lors de l'échec virologique à certaines classes thérapeutiques, les options de traitement sont plus limitées (DHHS, 2019). En effet, l'échec virologique est souvent le résultat de mutations de résistance qui peuvent survenir au cours de la thérapie antirétrovirale.

Chez ces patients avec des mutations de résistance, les lignes directrices suggèrent le remplacement des ARV pour éviter une résistance croisée et atteindre une suppression virologique (charge virale indétectable). Le changement de traitement dans l'échec impliquera de donner au moins deux médicaments pleinement actifs provenant de classes auxquelles le virus n'a pas été exposé. Toutefois, l'avis d'un spécialiste VIH s'avère nécessaire en cas de présence de mutations de résistance à une ou plusieurs classes (DHHS, 2019). Dans la littérature, la mutation de résistance M184 reste la plus fréquente après un échec virologique. Elle est définie comme une mutation à la position 184 et est sélectionnée par la lamivudine et l'emtricitabine (une de ces deux composantes étant incluses dans tous les traitements recommandés en première ligne). Elle est aussi connue pour engendrer une baisse de la sensibilité à l'abacavir ou à la didanosine (Gallant, 2006).

2.1.7. Effets secondaires des ARV

Les ARV peuvent présenter des effets secondaires au cours du traitement. Ces derniers seront certes à prendre en considération dans le choix des thérapies et peuvent amener parfois à

souhaiter un changement de traitement chez des patients stables. D'abord, la probabilité de développer des effets secondaires est corrélée au nombre de médicaments ARV pris par le patient bien que les médicaments récemment mis sur le marché offrent une meilleure tolérance. Le ténofovir disoproxil est connu comme étant responsable de perturbations rénales, ce qui fait que son utilisation est proscrite en cas de diminution de la clairance rénale (Assaram et al., 2018; Campbell et al., 2009; Cooper et al., 2010; Cristelli et al., 2018; Di Biagio et al., 2011; Fafin et al., 2012; Flandre et al., 2011; Hall et al., 2011; Herlitz et al., 2010; Ibrahim et al., 2010; Mocroft et al., 2007; Morlat et al., 2013; Nelson et al., 2007; Quesada et al., 2015; Rodriguez-Novoa et al., 2009; Roling et al., 2006). L'abacavir est aussi soupçonné d'entraîner des troubles cardiovasculaires (Bedimo et al., 2011; Durand et al., 2011; Lang et al., 2010; Lundgren et al., 2008; Petoumenos et al., 2014; Sabin, 2008; Triant et al., 2007; Worm et al., 2010; Zaaqoq et al., 2015) ce qui fait que sa prescription n'est pas recommandée chez des patients présentant des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. Aussi, l'abacavir est proscrit chez les patients avec la présence de l'allèle HLA-B*5701 (DHHS, 2019). D'autres ARV comme le lopinavir sont responsables de troubles lipidiques (Sabin, 2008; Worm et al., 2010). Le dolutégravir présente des effets secondaires comme des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, etc.), céphalées et arthralgies (Clotet et al., 2014). L'étude Tsepamo réalisée au Botswana a aussi montré des défauts de fermeture du tube neural chez les femmes enceintes ayant pris le dolutégravir dès les premières semaines après la conception (Zash et al., 2018). Cependant, malgré ces effets secondaires documentés, le dolutégravir demeure un ARV avec des effets secondaires relativement faibles comparativement aux autres ARV (Gatell et al., 2019; Aboud et al., 2019).

2.2. État des connaissances sur les inhibiteurs de l'intégrase

Les inhibiteurs de l'intégrase constituent une famille d'ARV composée des molécules suivantes : élvitégravir et raltégravir (inhibiteurs de l'intégrase de 1^{ère} génération) et bictégravir et dolutégravir (inhibiteurs de l'intégrase de 2^e génération).

2.2.1. Les inhibiteurs de l'intégrase de 1^{ère} génération

Les inhibiteurs de l'intégrase de première génération ont montré leur supériorité ou non-infériorité comparée aux autres classes thérapeutiques (Cooper et al., 2008; Rockstroh et al., 2011; Steigbigel et al., 2008). L'essai clinique randomisé en double aveugle de phase 3, STARTMRK, réalisé chez

des PVVIH naïves a comparé le raltégravir à l'éfavirenz avec comme traitement de fond le ténofovir disoproxil/emtricitabine. L'issue était l'échec virologique mesurée par deux charges virales consécutives inférieures à 50 copies/ml. Ainsi, après 240 semaines de suivi, les auteurs ont trouvé que 198/279 (71%) et 171/279 (61,3%) des patients ont eu une mesure de charge virale <50 copies/ml respectivement pour le raltégravir et l'éfavirenz avec une différence statistiquement significative à 9,5 (IC95%: 1,7 - 17,3) en raison d'une meilleure tolérance. Seuls quelques cas de troubles gastro-intestinaux ont été notés (21,7% et 29,4% respectivement pour le raltégravir et l'éfavirenz) (Rockstroh et al., 2013). Ces résultats montrent une supériorité du raltégravir sur l'éfavirenz qui est un INNTI. L'étude ACTG 5257, dans un essai clinique randomisé de phase 3 chez des patients adultes VIH-1, a comparé trois groupes de patients avec les régimes de traitement suivant: le 1^{er} groupe a reçu de l'atazanavir/ritonavir, le 2^e groupe du darunavir/ritonavir et le dernier du raltégravir avec comme traitement de fond du ténofovir disoproxil/emtricitabine à dose fixe. Après 96 semaines de suivi, les auteurs ont montré que le raltégravir était supérieur aux inhibiteurs de la protéase (atazanavir/ritonavir) (Lennox et al., 2014). L'étude SWITCHMRK 1 et 2 (Eron et al., 2010), dans un essai clinique randomisé multicentrique, en double aveugle, réalisée entre juin 2007 et mai 2008, a comparé 350 patients stables sur 3 mois qui sont passés d'un lopinavir/ritonavir au raltégravir à 352 patients qui sont restés sous lopinavir/ritonavir. Ainsi, après 24 semaines de suivi, les auteurs ont trouvé que 84,4% (293/347) et 90,6% (319/352) ont eu une charge virale < 50 copies/ml respectivement pour le raltégravir et le lopinavir/ritonavir avec une absence de non-infériorité à -6,2% (IC95% : -11,2 à -1,3). Ces résultats montrent donc une absence de non-infériorité du raltégravir sur le lopinavir/ritonavir. Par contre, il est important de mentionner que chez les patients avec une histoire d'échec virologique, le changement du lopinavir par du raltégravir a entraîné davantage d'échecs virologiques. Dans cette dernière population, 76,6% (85/111) et 91,9% (113/123) avaient une charge virale < 50 copies/ml respectivement pour le raltégravir et le lopinavir/ritonavir avec une différence de l'issue de -15,3% (IC95% : -24,9 à -6,2). Malgré que les résultats montrent aussi une réduction statistiquement significative en ce qui concerne les perturbations de la concentration de sérum lipidique en faveur du raltégravir avec un $p < 0,0001$ (cholestérol total : -12,6% vs 1,0%) (Eron et al., 2010), cette étude sert de référence depuis sa publication pour justifier que les inhibiteurs de l'intégrase ne devraient pas être envisagés pour des changements de traitements chez les patients stables qui présentent des mutations de résistance prouvées ou présumées. D'ailleurs aucun essai de remplacement d'un IP/r par un

inhibiteur de l'intégrase n'a été mené postérieurement à cette étude, ne permettant pas de démontrer que d'autres médicaments de la même classe comme le dolutégravir ou le bictégravir auraient pu mieux faire que le raltégravir.

2.2.2. Les inhibiteurs de l'intégrase de 2^e génération

Plus récemment ont été développés les inhibiteurs de l'intégrase de deuxième génération incluant le dolutégravir et le bictégravir (molécule encore plus récente). Des études (revue plus loin) ont montré que ces deux molécules sont plus efficaces que leur comparateur d'une autre classe chez les patients naïfs. Seul le dolutégravir a été comparé au raltégravir chez les naïfs et il n'était pas supérieur.

2.2.2.1. Le dolutégravir chez les patients naïfs

Le dolutégravir est un ARV de 1^{er} choix comparé aux autres inhibiteurs de l'intégrase surtout à cause de sa haute barrière de résistance. Il a été approuvé au Canada en 2013. Aussi, il peut être utilisé sans un potentialisateur, sa demi-vie étant suffisante pour une administration une fois par jour. Sa grande efficacité virologique s'explique par son action pharmacologique (Adams et al., 2012; Adams et al., 2013; Cottrell et al., 2013; Letendre et al., 2014). Il est recommandé comme traitement de première et seconde ligne chez les PVVIH (DHHS, 2019; WHO, 2018). Son efficacité virologique, sa tolérance ainsi que sa haute barrière génétique de résistance en font un traitement de choix. Sur la base des résultats de l'étude Tsepamo, l'OMS avait proscrit son utilisation chez les femmes enceintes. Mais, depuis juillet 2019, sur la base de nouvelles données probantes (Dugdale et al., 2019; Zash et al., 2019), l'OMS a révisé ses choix thérapeutiques en recommandant l'utilisation du dolutégravir chez tous les patients incluant les femmes enceintes et celles en âge de procréer (WHO, 2019b). Par contre, l'EACS (2019) maintient sa proscription chez les femmes en âge de procréer. Pour le DHHS (2019), l'utilisation du dolutégravir doit être une option alternative pour les femmes qui désirent être enceintes. En somme, malgré ces réserves, le dolutégravir est un ARV de premier choix.

Le tableau S1.A en annexe 1 résume l'ensemble des études sur le dolutégravir effectué chez les patients naïfs (i.e. les patients qui initient pour la première fois une thérapie ARV en première ligne). L'étude SPRING-2, qui est un essai clinique randomisé multicentrique, en double aveugle, réalisée en 2013, comparant le dolutégravir (en prise unique journalière) au raltégravir (en 2 prises

quotidiennes) avec comme traitement de fond le ténofovir/emtricitabine ou abacavir/lamivudine, a montré à 96 semaines de suivi une charge virale inférieure à 50 copies/ml chez 81% et 76% des patients respectivement sous dolutégravir et raltégravir avec une différence ajustée de 4,5% (IC95% : -1,1 - 10,0%) démontrant la non-infériorité. Les deux groupes présentaient une bonne tolérance (2% d'effets indésirables). Les patients du groupe dolutégravir n'ont pas développé de mutations de résistance aux anti-intégrases et aux INTI au cours du suivi contrairement à ceux ayant reçu du raltégravir témoignant de la plus haute barrière génétique à la résistance du dolutégravir (Raffi et al., 2013). Le dolutégravir a été aussi comparé à un inhibiteur de la protéase potentialisé. C'est ainsi que, l'étude FLAMINGO, un essai clinique randomisé multicentrique de phase 3 comparant le dolutégravir au darunavir/ritonavir avec comme traitement de fond ténofovir/emtricitabine ou abacavir/lamivudine, a montré une supériorité du dolutégravir avec 90% (217/242) et 83% (200/242) de patients avec une charge virale <50 copies/ml respectivement pour le dolutégravir et le darunavir/ritonavir (différence ajustée : 7,1% (IC95% : 0,9 - 13,2) (Clotet et al., 2014). À nouveau, aucun des patients sous dolutégravir n'a développé des mutations de résistance au cours de cette étude quoique le suivi dans cette étude n'a été que de 48 semaines. La comparaison du dolutégravir avec les INNTIs a aussi montré de bons résultats en faveur du dolutégravir (Walmsley et al., 2013). Ainsi, son efficacité virologique et sa haute barrière de résistance comparée à la plupart des ARV font que le dolutégravir est fortement recommandé en 1^{ère} ligne dans le cadre de la prise en charge des PVVIH.

2.2.2.2. Bithérapie avec le dolutégravir

Depuis quelques années, des schémas thérapeutiques de simplification sont tentés chez les patients ayant acquis et maintenu une suppression virologique (CV <50 copies/ml) après une combinaison d'ARV standard (DHHS, 2019; EACS, 2019). Le rationnel de ce changement est basé sur la limitation des effets conjugués des ARV et de leurs possibles effets secondaires. Ainsi, l'efficacité du dolutégravir est telle que l'option thérapeutique en bithérapie est envisageable.

Les études SWORD 1 et 2, dans un essai clinique randomisé, multicentrique, de non-infériorité comparant le dolutégravir (50 mg) plus rilpivirine (25 mg) (bithérapie) aux combinaisons thérapeutiques recommandées, ont montré une non-infériorité du dolutégravir pour les changements de thérapie chez les patients stables sans une mutation de résistance et sans un échec antérieur. Les patients sélectionnés dans cette étude devaient avoir une charge virale

indétectable au moins pendant 6 mois et être sous régime actif. Ainsi, après 48 semaines de suivi, 95% des patients avaient une charge virale (CV) <50 copies/ml dans les deux groupes avec une différence de traitement ajusté de -0,2% (IC95% : -3,0 - 2,5). Ces études montrent une possibilité de la bithérapie pour un traitement d'entretien (thérapie utilisée pour maintenir la charge virale indétectable) (Llibre et al., 2018). Dans cette même étude, à 100 semaines de suivi, 89% (456/513) et 93% (444/477) avaient une CV<50 copies/ml respectivement pour le groupe de régime d'ARV standard et le groupe dolutégravir plus rilpivirine (Aboud et al., 2019). Cette simplification est indiquée chez les patients avec une charge virale indétectable (<50 copies/ml) avec un régime thérapeutique pendant les six mois qui précèdent la substitution avec une absence d'échec thérapeutique antérieur ou de mutation de résistance à ces ARV (EACS, 2019).

L'utilisation du dolutégravir en bithérapie avec la lamivudine vient par ailleurs d'être approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) et au Canada comme traitement de 1^{re} ligne chez les patients naïfs sauf chez ceux porteurs d'hépatite B (DHHS, 2019). Des études confirment l'efficacité virologique de la bithérapie chez les PVVIH naïves n'ayant aucun échec virologique et pas de résistance (Cahn et al., 2017; Zheng et al., 2019). En effet, dans les études GEMINI 1 et 2, deux essais cliniques de phase III de non-infériorité, les auteurs comparent les sujets prenant du dolutégravir/lamivudine avec ceux prenant du dolutégravir/ténofovir disoproxil /emtricitabine. À 48 semaines de suivi, les résultats montrent une absence de différence statistique significative au niveau des risques d'échec virologique entre les 2 groupes avec une différence ajustée de -2,6% (IC95% : -6,7 - 1,5) et -0,7% (IC95% : -4,3 - 2,9) respectivement dans GEMINI 1 et 2 (Cahn et al., 2019). À 96 semaines de suivi, la différence ajustée au niveau de la proportion d'échec virologique était de -3,4% (IC95% -6,7 - 0,0007) avec une absence d'apparition de mutations de résistance dans les deux groupes (Cahn et al., 2020). Aussi bien le DHHS que l'EACS recommandent l'utilisation de la bithérapie dolutégravir/lamivudine chez les sujets naïfs sans une histoire d'échec virologique ou de mutation de résistance si le patient présente une CV<500 000 copies/ml et une absence d'infection à l'hépatite B (DHHS, 2019; EACS, 2019). À ces deux critères, l'EACS considère de plus un niveau de CD4>200 cellules/microlitres pour être éligible à cette bithérapie (EACS, 2019).

2.2.2.3. Le bictégravir

Le bictégravir, plus récemment mis sur le marché, a montré une non-infériorité comparée au dolutégravir (Wohl et al., 2019). Dans un essai clinique randomisé, comparant le bictégravir et le dolutégravir avec comme traitement de fond emtricitabine/ténofovir alafenamide, les auteurs ont trouvé qu'à 96 semaines de traitement, 84% (269/320) et 86% (281/325) des patients avaient une charge virale <50 copies/ml respectivement pour le groupe bictégravir et le groupe dolutégravir (différence : -2,3% (IC95% : -7,9 - 3,2)) (Stellbrink et al., 2019). D'autres études de non-infériorité du bictégravir comparé au dolutégravir chez des patients naïfs ont été aussi réalisées avec d'excellents résultats avec une absence d'émergence de mutation de résistance dans les deux groupes (Gallant et al., 2017b; Sax et al., 2017).

En somme, le dolutégravir et le bictégravir constituent ainsi d'excellentes perspectives thérapeutiques dans le cadre de la prise en charge des PVVIH. Ils peuvent être des choix thérapeutiques intéressants pour des changements de traitement chez des patients sans histoire d'échec virologique. Le dolutégravir demeure cependant la molécule la plus utilisée comme elle a été développée avant le bictégravir.

2.2.3. Études antérieures sur le dolutégravir chez des patients expérimentés

Chez les patients avec un échec virologique documenté, une exposition antérieure à la thérapie sous-optimale ou en cas de mutation de résistance suspectée ou prouvée, les changements de traitement vers le dolutégravir peuvent présenter un certain risque. En fait très peu d'études ont été faites chez ce groupe spécifique de patients en raison de la moindre efficacité reconnue des inhibiteurs de l'intégrase de première génération. Cependant, avec la plus grande efficacité reconnue des inhibiteurs de l'intégrase de deuxième génération comme le dolutégravir, on a vu récemment quelques études sur le sujet principalement chez des patients en échec pour lequel on tente des thérapies en 2^e ou 3^e ligne. On reconnaît une efficacité du dolutégravir pour les changements de traitement chez les patients stables sans une mutation de résistance documentée ou suspectée. Par contre, il est moins clair dans la littérature que le dolutégravir peut être efficace pour des changements de traitement chez des patients stables avec une mutation de résistance confirmée ou suspectée. Le tableau S1.B en annexe 1 présente un résumé des études qui ont été réalisées chez les patients expérimentés.

2.2.3.1. Patients en échec virologique

Des études effectuées chez les patients avec une charge virale détectable (patients en échec virologique) ont montré une efficacité du dolutégravir. L'essai clinique randomisé multicentrique SAILING (Cahn et al., 2013) a comparé un groupe de patients sous dolutégravir (n=354) et un groupe sous raltégravir (n=361) parmi des patients tous expérimentés ayant deux charges virales consécutives >400 copies/ml (et moins de 1 000 copies/ml) avec la présence de mutation de résistance à au moins deux classes d'ARV au début de l'étude. À 48 semaines de traitement, 251/354 (71,0%) du groupe dolutégravir et 230/361 (64,0%) du groupe raltégravir avaient une charge virale <50 copies/ml avec une différence statistiquement significative en faveur du dolutégravir de 7,4% (IC95% : 0,7 - 14,2; p=0,03). De plus, l'étude DAWNING (qui incluait des patients avec un échec virologique documenté ou de mutations de résistance) a montré que le dolutégravir + 2 INTI était supérieur au lopinavir/r + 2 INTI à 48 semaines de suivi chez les sujets expérimentés. Ainsi, à 48 semaines, 84,0% (261/312) et 70,0% (219/315) des patients avaient une charge virale <50 copies/ml respectivement pour le groupe dolutégravir et le groupe lopinavir/r avec une différence ajustée de 13,8% (IC95% : 7,3 - 20,3) (Aboud et al., 2019). En somme, on reconnaît l'efficacité du dolutégravir pour les changements de traitement chez les patients en échec.

2.2.3.2. Patients stables

2.2.3.2.1. Sans histoire d'échec virologique, d'exposition à la thérapie sous-optimale ou de mutations de résistance

L'efficacité du dolutégravir pour le changement de traitement est aussi bien reconnue chez les patients stables sans un échec virologique antérieur ou sans mutation de résistance. Par exemple, l'étude NEAT022 (Gatell et al., 2019), un essai clinique randomisé, a montré une absence de différence significative chez les patients stables dont le régime a été remplacé par le dolutégravir et ceux qui sont restés sous un inhibiteur de la protéase/ritonavir. De plus, 92,2% des patients ayant changé d'ARV (n=205) et 87,0 % des patients ayant maintenu leur inhibiteur de la protéase/ritonavir (n=210) avaient une CV <50 copies/ml à 96 semaines de suivi pour une différence moyenne de 5,2% (IC95%: -0,6 - 11). Cette étude a conclu que le dolutégravir était non inférieur, mais excluait les patients présentant une histoire d'échec virologique ou des mutations de résistance documentées.

2.2.3.2.2 Avec histoire d'échec virologique, d'exposition à la thérapie sous-optimale ou de mutations de résistance

Très peu d'études ont été réalisées chez les patients stables avec des mutations de résistance suspectées ou documentées (contexte de changement de traitement chez un patient stable). En effet, on demeure sur le fait que les études sur les inhibiteurs de l'intégrase de première génération ont montré la non-efficacité de ces derniers chez les patients avec une ou des mutations de résistance. Ces patients ont par la suite toujours été exclus des essais cliniques évaluant les changements de traitement malgré l'efficacité plus grande des inhibiteurs de l'intégrase de deuxième génération. Chen et al., (2019) dans une étude observationnelle de patients (n=502) avec suppression virologique (cohorte qui incluait quelques patients avec suspicions de mutation de résistance), n'ont pas montré de différence au niveau de l'échec virologique (CV > 50 copies/ml) à 48 semaines entre les PVVIH dont l'ARV a été remplacé par le dolutégravir (1,1%) par rapport à ceux qui sont restés sous un inhibiteur de la protéase/ritonavir (3,8%) pour une différence moyenne de -2,7% (IC95%: -5,5 - 0,5). La charge virologique a donc été tout aussi bien contrôlée par le dolutégravir que par un inhibiteur de la protéase/ritonavir dans cette étude. Dans cette étude, 44,4% (84/189) et 19,5% (61/313) des PVVIH avaient un échec virologique documenté antérieurement dans le groupe sous dolutégravir et inhibiteur de la protéase/ritonavir, respectivement. Par ailleurs, le niveau de suppression virologique à 48 semaines des patients avec une histoire de mutation de résistance M184 documentée était 97,1% (34/35) et 96,2% (25/26) (CV < 50 copies/ml), respectivement pour le groupe dolutégravir et le groupe lopinavir/ritonavir. En somme, malgré que cette étude ait inclus des patients avec mutation de résistance, et qu'elle laisse entrevoir un potentiel effet sécuritaire du dolutégravir, l'étude n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour conclure ou faire un ajustement rigoureux parmi ce groupe de patients à risque. Par ailleurs, dans une autre étude de cohorte de Sorstedt et al. (2018) incluant majoritairement des patients stables, les auteurs ont comparé les patients avec une histoire de mutation de résistance aux INTI ayant changé de thérapie vers le dolutégravir (n=122) par rapport à ceux qui sont restés sous un inhibiteur de la protéase/ritonavir (n=122). Ils ont montré un succès virologique de 97,7% et 97,5% après une médiane de suivi de 78 semaines respectivement pour le groupe dolutégravir et le groupe inhibiteur de la protéase/ritonavir.

À notre connaissance aucune autre étude n'a été entreprise sur cette question. Cependant, malgré les limites de ces deux dernières études (qui sont discutées en détail plus bas), elles suggèrent tout de même un effet sécuritaire du dolutégravir en présence de mutation de résistance.

2.2.4. Limites des études antérieures sur le dolutégravir et justification de l'étude

La plupart des études antérieures sur l'efficacité du dolutégravir (cf annexe 1 et 2) étaient des essais cliniques randomisés (ECR) et concernaient le plus souvent des patients naïfs (Raffi et al., 2013 ; Clotet et al., 2014 ; Gallant et al., 2017; Sax et al., 2017) ou des patients expérimentés et stables qui n'avaient pas d'échec virologique documenté antérieurement ou de mutations de résistance (Sax et al., 2020; Gatell et al., 2019; Aboud et al., 2019) ou des patients expérimentés en échec mais avec des régimes qui incluaient d'autres médicaments plus complexes que la formulation de deux INTI et de dolutégravir que nous avons étudiée (Aboud et al., 2019; Cahn et al., 2013). Il y a eu des ECR chez les patients naïfs, chez les patients en échec avec des régimes plus complexes qui incluaient le dolutégravir et chez des patients stables traités avec un régime suppressif s'ils n'avaient pas eu d'échec antérieur. Aucun essai randomisé sur les patients stables avec des échecs antérieurs n'a été conduit de peur de reproduire les résultats de SWITCHMRK et aussi en raison de la difficulté potentielle de recruter de tels patients dans un essai (mais cela ne poserait pas de problèmes d'éthiques car les ECR n'ont pas à se limiter à ce qui est recommandé dans les lignes directrices).

Deux études observationnelles sur le changement de traitement vers le dolutégravir ont été réalisées chez les patients avec un échec virologique documenté ou une mutation de résistance documentée ou suspectée (Sörstedt et al., 2018; Chen et al., 2019). En outre, dans ces études observationnelles, les analyses statistiques (régression logistique et Kaplan Meier) ont été utilisées sans un contrôle adéquat de la confusion. L'étude de Chen et al, 2019 comportait un trop petit nombre de patients avec un échec antérieur ou suspicion de mutation (n=84/189 (44,4%) dans le groupe dolutégravir et 61/313 (19,5%) pour le groupe IP) pour permettre un ajustement. Par ailleurs, dans l'étude Sörstedt et al., les auteurs n'ont pas ajusté pour les potentiels facteurs de confusion tels que la durée antérieure d'exposition aux ARVs, le temps depuis le diagnostic du VIH, les hépatites B et C, les types mutations de résistance, l'âge et le sexe (analyse statistique

univariée). On sait que l'absence d'ajustement ou le mauvais ajustement dans les études observationnelles peut entraîner une estimation biaisée de la mesure d'association.

En somme, à ce jour, il n'existe pas de données probantes quant à l'efficacité du dolutégravir chez des PVVIH stables avec des échecs virologiques documentés ou de mutations de résistance malgré leur utilisation clinique. Les deux premiers objectifs de cette thèse portent sur cette question importante. Dans un premier temps (objectif 1), l'effet de l'échec antérieur/exposition sous-optimale aux ARV sur l'issue virologique sera analysé de façon générale chez l'ensemble des patients stables qui ont eu un changement de traitement vers le dolutégravir. Cette analyse permettra de voir l'effet potentiel de la suspicion de mutation de résistance sur l'efficacité du dolutégravir chez les patients stables. Dans un deuxième temps, chez l'ensemble des PVVIH stables avec échec antérieur/exposition sous-optimale aux ARV documenté, l'issue virologique sera analysée entre les patients dont le traitement est maintenu sur IP comparativement à ceux dont le régime est changé vers le dolutégravir. Cette analyse permettra de voir spécifiquement si le changement de traitement de PVVIH stables sous IP vers le dolutégravir est sécuritaire. Ces questions sont extrêmement importantes cliniquement.

Un des problèmes importants dans l'analyse des changements de traitement chez les PVVIH avec des données observationnelles (comme pour l'objectif 2) est la prise en charge de la confusion concernant des variables confondantes qui varient dans le temps et qui sont influencées par l'exposition antérieure. La décision de modifier ou de maintenir le traitement du patient VIH à chaque visite de suivi dépend de l'historique du niveau de CD4 qui influencera l'issue virologique à venir mais qui est aussi influencée par la prise d'ARV antérieure. Cette situation entraîne une confusion dépendant du temps qui ne peut pas être pris en compte avec les méthodes statistiques traditionnelles tels que la régression logistique, le modèle de Cox proportionnel et les « Generalized linear mixed model » (GLMM). La seule technique capable de prendre en charge une telle confusion passe par le modèle structurel marginal (MSM). Ainsi, cette technique d'inférence causale va permettre une pondération à chaque visite de suivi pour ces variables dépendant du temps (niveau de CD4). L'étude sur l'efficacité du changement au dolutégravir à partir d'un régime IP (objectif 2) sera l'une des premières études réalisées avec des données réelles de la vie et avec exclusivement des patients avec échec virologique documenté ou exposition antérieure à la thérapie sous-optimale. Cette étude représente aussi l'une des premières utilisant cette méthode d'inférence

causale (qui est d'ailleurs reconnue comme la technique de choix dans l'analyse des changements de thérapies chez les PVVIH expérimentées). Pour l'objectif 1, l'application de MSM ne se pose pas puisqu'il s'agit essentiellement d'analyser l'effet potentiel de la suspicion de mutation de résistance chez l'ensemble des patients sous dolutégravir, mais nous appliquerons tout de même des techniques d'analyse moderne avec la pondération par l'inverse de la probabilité de traitement (*inverse probability treatment weighting*) (IPTW). Cette technique permet de contrevenir au problème de non collapsibilité du HR tout en permettant d'obtenir une plus grande puissance. Aussi, la thèse s'appuie sur des données réelles collectées dans les conditions de suivi et de prise en charge des PVVIH et fournira des données de la « vraie vie » au sein d'une cohorte observationnelle de grande taille en contrevenant rigoureusement aux biais avec entre autres des techniques d'inférence causale.

2.3. Effets des thérapies antirétrovirales inhabituelles (traitements de fond non standard)

La prise en charge thérapeutique des PVVIH est basée sur la combinaison de différentes classes d'ARV (DHHS, 2019; EACS, 2019) utilisant différents traitements de fond. Le traitement de fond à base de la combinaison abacavir/ténofovir disoproxil est parfois prescrit (malgré la non-recommandation) chez des patients expérimentés en présence d'échec virologique antérieur ou d'exposition antérieure à une thérapie sous-optimale aux INTI ou de mutation de résistance documentée au M184. Cette prescription se fait en 2^e et 3^e ligne dans un contexte de comorbidités ou d'intolérance aux schémas ARV habituellement recommandés ou de résistance documentée ou suspecte afin de s'assurer de l'existence d'au moins 3 molécules actives d'ARV (DHHS, 2019). Par contre, cela demeure peu utilisé dans la pratique et se fait dans l'espoir d'obtenir une meilleure issue virologique malgré l'absence complète de données probantes sur la question de l'efficacité de ce régime. En effet, il n'existe aucune étude ayant comparé ce traitement de fond avec ceux recommandés.

Ce qui est bien documenté, c'est qu'un régime d'ARV devrait toujours inclure des molécules d'au moins deux classes thérapeutiques différentes. Les études observationnelles antérieures avec abacavir/ténofovir disoproxil (cf annexe 2) associé à un ou deux autres INTI ont montré des niveaux d'échec virologique importants pouvant aller jusqu'à 64% chez les patients naïfs ou expérimentés (Balestre et al., 2006; Gilliam et al., 2007; Hoogewerf et al., 2003; Khanlou

et al., 2005; Landman et al., 2005). Ce risque élevé d'échec virologique avec des régimes composés d'une seule classe s'explique par la faible résistance de barrière génétique. Ce type de combinaison (abacavir/ténofovir disoproxil avec un autre INTI) n'est donc pas recommandé. Par contre, la combinaison avec le traitement de fond abacavir/ténofovir disoproxil avec une autre classe thérapeutique (comme INNTI, IP, INI) semble donner de meilleurs résultats. Dans une étude de cohorte de patients expérimentés (n=307 patients sans échec virologique antérieur), Di Giambenedetto et al. (2009) ont décrit l'issue virologique des patients sous abacavir/ténofovir disoproxil avec un 3^e ARV composé d'un IP potentialisé, d'un inhibiteur de la protéase non potentialisé, d'un INNTI, d'un analogue de la thymidine (stavudine et zidovudine), de lamivudine ou emtricitabine et didanosine. Dans cette étude, les auteurs ont montré que la probabilité d'échec virologique avec l'utilisation d'un 3^e ARV autre que l'INTI (IP et INNTI) chez les patients avec une CV > 400 copies/ml au début de l'étude (n=165) était de 34%, soit un niveau plus faible que la probabilité d'échec rapportée antérieurement par les études portant sur ce traitement de fond en combinaison avec un autre INTI. La présence d'un 3^e ARV autre que l'INTI pourrait donc donner un meilleur résultat virologique chez les patients sur le traitement non standard abacavir/ténofovir disoproxil quoique cette étude est simplement descriptive (Di Giambenedetto et al., 2009) et ne permet en rien d'obtenir des données sur la comparaison entre ce traitement non standard et les traitements recommandés.

La limite principale dans la littérature est qu'il n'existe pas d'étude antérieure sur l'efficacité du traitement de fond abacavir/ténofovir disoproxil par rapport au traitement de fond standard chez les patients expérimentés. En effet, ce traitement non standard n'a jamais été étudié dans le cadre d'un essai clinique randomisé qui reste le devis de choix pour étudier l'efficacité des ARV. Aussi, la plupart des études antérieures étaient descriptives et étaient réalisées chez des patients naïfs (Landmann et al., 2005; Khanlou et al., 2005; Gallant et al., 2005) ou expérimentés (Hoogewerf et al., 2003; Balestre et al., 2006; Di Giambenedetto et al., 2009) avec une absence de comparateurs (Hoogewerf et al., 2003; Landmann et al., 2005; Khanlou et al., 2005). Le troisième objectif de cette thèse est donc au cœur de cette question clinique importante et vise à fournir des données probantes sur l'efficacité d'un tel régime parfois utilisé chez les patients expérimentés ayant des suspicions de mutations de résistance.

2.4. Pertinence et retombée de la thèse

Cette thèse permettra d'avoir des réponses par rapport à l'efficacité de certains ARV utilisés en clinique chez des PVVIH avec une histoire d'échec virologique documenté ou d'exposition à une thérapie sous optimale pour lesquels nous avons peu ou pas de données probantes. Les résultats de ce travail permettront de disposer de données probantes quant à l'utilisation du dolutégravir pour les changements thérapeutiques chez des PVVIH virologiquement stables. Cette thèse permettra également de documenter l'efficacité des thérapies non standard à base d'abacavir/ténofovir disoproxil pour la prise en charge des PVVIH avec une histoire d'échec virologique ou d'exposition à la thérapie sous-optimale.

Chapitre 3 – Objectifs et questions de recherches

L'objectif général de la thèse était d'étudier l'efficacité de certaines thérapies antirétrovirales chez des PVVIH avec une histoire d'échec virologique ou de mutation de résistance ou thérapie sous-optimale. La thèse renferme trois objectifs spécifiques.

3.1. Objectif 1 (article 1)

L'objectif 1 était de comparer l'issue virologique des patients qui sont passés à un traitement au dolutégravir + 2 INTI à partir d'un régime virologiquement suppressif en fonction de la présence d'échec virologique antérieur ou d'exposition documentée à la thérapie sous-optimale.

Question de recherche et réponse anticipée :

- a. La question de recherche était la suivante: est-ce que le changement d'ARV chez des patients ayant une charge virale indétectable vers le dolutégravir est aussi efficace chez les PVVIH en présence d'échec virologique documenté ou une exposition à la thérapie sous-optimale ?
- b. Réponse anticipée : la présence d'échec virologique antérieur et d'exposition antérieure à la thérapie sous-optimale ne fait pas de différence sur l'efficacité du dolutégravir dans une perspective générale de changement d'ARV lorsque le patient présente une charge virale indétectable.

3.2. Objectif 2 (article 2)

L'objectif 2 était, parmi les PVVIH avec charge virale indétectable et en présence d'une histoire d'échec virologique ou d'exposition antérieure à la thérapie sous-optimale, de comparer l'issue virologique des patients qui sont passés au dolutégravir + 2 INTI par rapport à ceux qui ont continué un traitement inhibiteur de la protéase/ritonavir + 2 INTI.

Question de recherche et réponse anticipée:

- a. La question de recherche était la suivante : est-ce que l'on peut changer le traitement des PVVIH avec suspicion de résistance qui sont en suppression virologique sous un régime avec un inhibiteur de la protéase/ritonavir + 2 INTI vers le dolutégravir + 2 INTI ?
- b. Réponse anticipée : l'issue virologique des PVVIH avec une charge virale indétectable (avec suspicion ou confirmation de mutation de résistance) qui change de traitement vers

le dolutégravir est similaire sinon meilleure à celle des patients qui demeurent sous inhibiteur de la protéase/ritonavir.

3. 3. Objectif 3 (article 3)

L'objectif 3 était de comparer le risque d'échec virologique chez les PVVIH ayant un échec virologique documenté ou une exposition antérieure à la thérapie sous-optimale aux INTI prenant un traitement non standard d'ARV composé d'abacavir/ténofovir disoproxil (ABC/TDF) avec un 3^e ARV d'une classe différente par rapport à un régime composé d'un traitement de fond standard avec également un 3^e ARV non INTI.

Questions de recherche :

- a. La question de recherche est la suivante : est-ce que le traitement de fond non standard abacavir/ténofovir disoproxil est aussi efficace que ceux recommandés ?
- b. Réponse anticipée : le traitement de fond non standard abacavir/ténofovir disoproxil qui est donné à des patients expérimentés est meilleur que ceux recommandés.

Chapitre 4 – Méthodologie

Ce chapitre présente l'ensemble de la méthodologie en commençant par une description générale de la cohorte. La description des patients éligibles et les analyses statistiques sont décrites en fonction de chaque objectif de la thèse.

4.1. Description de la cohorte VIH du Québec

Les données analysées proviennent de la cohorte VIH du Québec. C'est une cohorte observationnelle de PVVIH provenant de quatre (4) centres spécialisés en soins du VIH à Montréal: deux structures privées, la Clinique médicale l'Actuel (CMA) et la Clinique de médecine urbaine du Quartier Latin (CMUQL) et deux cliniques en milieu hospitalier : le Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM) et le Centre universitaire de santé McGill (CUSM). Ainsi, les données sur les PVVIH ont été collectées prospectivement par les cliniciens de chaque centre lors de chaque visite de routine des patients programmée généralement tous les 3 à 6 mois et ont été intégrées à une base de données individuelle dans chaque centre. Le début de collecte des données était variable en fonction des centres. La collecte a débuté en 1985 pour la CMA, en 1997 pour la CMUQL et en 1989 pour le CHUM et le CUSM. À la date du 31 août 2017, la cohorte VIH du Québec comptait 5 844 PVVIH avec un suivi actif sur 10 219 patients contenus dans la base de données (Thomas et al., 2011).

Un travail de fusion des bases de données a été entamé. De manière générale, dans le cadre de la gestion de la cohorte VIH du Québec, chaque site envoie dans un fichier encrypté (par Microsoft Excel ou Access) ses données à partir d'un nuage sécurisé disponible uniquement pour le transfert des informations (valable une semaine maximum). À ce stade, une compilation des différentes bases de données des centres est effectuée par le gestionnaire de la banque de données à partir des numéros de la régie de l'assurance médicale du Québec (RAMQ). Ainsi, un numéro d'identification unique valable durant tout le suivi est attribué à chaque patient de la base de données. Après ce processus, le gestionnaire de la base de données retire les données nominatives (RAMQ, nom, prénoms) et met à notre disposition la base de données compilée.

La fusion des bases de données centrales s'est faite à l'aide du logiciel Stata version 13, en tenant compte des variables appartenant au même patient suivi sur plusieurs centres. Les variables suivantes ont été collectées : les dates de diagnostic du VIH, le traitement antirétroviral reçu, les

variables sociodémographiques (âge, sexe et centres), les facteurs d'acquisition du VIH (les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HARSAH), bisexualité, hétérosexualité, originaires en zone endémique du VIH, transmission verticale et utilisateurs de drogues injectables), les mutations de résistance et les résultats biochimiques de laboratoire collectés lors de certaines visites du patient (CD4, charge virale, ARN du virus de l'hépatite B et virus de l'hépatite C).

Pour la gestion officielle de la banque de données, une formation est assurée au personnel des cliniques concernant l'entrée et la conformité des données. Sur une périodicité définie, des vérifications de l'entrée des données sont effectuées dans chaque clinique et un rapport détaillé sur la situation épidémiologique et sur les lacunes est fourni. Un consentement éclairé des patients est obtenu, autorisant les cliniques médicales CMA et CMUQL à utiliser les données à des fins de recherche. Parfois, le comité d'éthique accepte l'utilisation de données non nominatives et rétrospectives. Pour les structures publiques, le consentement est obtenu et le renouvellement est assuré périodiquement indépendamment de la thèse. Pour cette thèse, la base de données a été redynamisée.

4.2. Approbation éthique

La cohorte VIH du Québec et ce protocole d'étude ont été approuvés par les comités d'éthique de la recherche (CÉR) du CUSM et du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. Aussi, la Dre Marina Klein détient une approbation éthique du CUSM qui est renouvelée annuellement pour le maintien de la base de données de la cohorte en tant que responsable de la base de données.

4.3. Complétude de la base de données

La plupart des variables nécessaires à cette thèse étaient toutes disponibles dans la base de données à l'exception de quelques variables dans certains centres (voir annexe 3). Pour pallier le problème des données non disponibles dans la base de données informatique, une revue des dossiers a été effectuée par moi-même accompagné par un membre du personnel de chaque centre avec une signature de contrat de confidentialité liant toutes les parties ayant accès à ces données. Ce travail de collecte supplémentaire concernait les raisons du transfert au dolutégravir. Le travail se faisait à partir des dossiers électroniques des malades et au cas où l'information n'était pas

disponible, une 2^e recherche de l'information fut effectuée à partir des dossiers physiques au niveau des archives. Pendant tout ce processus, j'ai coordonné et participé de manière active à la collecte supplémentaire des données dans tous les centres hormis le CHUM ou un personnel dédié à cette tâche a été mis en place. Aussi, les ajouts ont directement été faits dans la base de données ce qui fait que ce travail a beaucoup apporté aux différents centres quant à la mise à jour de leurs données. Une fois ce travail terminé, un 2^e appel des données a été fait nous permettant d'avoir l'ensemble de la base de données avec les informations actualisées. Tout ce travail a été fait sur une période minimale de 18 mois.

Les données fusionnées dans la base de données centrale ont d'abord été analysées pour identifier les valeurs aberrantes, les données manquantes et les informations incohérentes entre les sites pour les patients ayant visité plus d'un centre. La correction de la base de données finale a été effectuée après une deuxième série de collecte/vérification de données dans chaque centre. Tout ce travail de gestion des données s'est fait en étroite collaboration avec le gestionnaire des données de la cohorte VIH du Québec. Tout le processus successif de nettoyage de la base de données a été décrit à l'annexe 4 de même que la liste des ARV.

4.4. Type d'étude

Une étude de cohorte a été réalisée.

4.5. Population de référence

Notre population d'étude était composée de tous les patients diagnostiqués VIH-1 positifs à partir de l'année 2000 ayant deux charges virales et suivis dans la cohorte VIH du Québec au sein des 4 centres de prise en charge des PVVIH localisés dans la région de Montréal (CMA, CMUQL, CHUM et CUSM).

4.6. Objectif 1

4.6.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus toutes les PVVIH de la cohorte dont le régime est passé au dolutégravir + 2 INTI après janvier 2013 et qui avait une CV indétectable (<50 copies / ml) pour au moins 6

mois avant le changement. Le choix de restreindre le régime dolutégravir avec 2 INTI s'explique en raison des lignes directrices qui recommandent 3 ARV avec au moins 2 INTI.

4.6.2. Définition de l'exposition

L'exposition à une thérapie sous-optimale était définie par toute exposition à une monothérapie ou à une bithérapie aux INTI pendant au moins un mois avant le changement au dolutégravir. L'échec virologique documenté (avant le changement) était défini comme suit selon le guide à l'intention des professionnels de la santé du Québec (MSSS, 2019): 1) CV > 1 000 copies/ml après 16 semaines de traitement ou CV > 400 copies/ml après 24 semaines de traitement ou 2 charges virales consécutives CV > 50 copies/ml 48 semaines après le début de la thérapie antirétrovirale (patient naïf) ou 2) CV > 50 copies/ml au moment du changement de régime ou 3) deux CV consécutives > 50 copies/ml après une charge virale indétectable au moment du changement de régime. La variable d'exposition (thérapie sous-optimale ou histoire d'échec virologique) a été considérée dans une seule variable et une analyse de sensibilité a été effectuée afin d'analyser les deux variables d'exposition séparément.

4.6.3. Définition de l'issue

L'issue virologique (échec virologique après changement au dolutégravir) a été définie comme la présence de deux CV consécutives > 50 copies/ml au cours du suivi (ou la présence d'une charge virale > 50 copies/ml au cas où cette charge virale était la dernière au cours du suivi).

4.6.4. Analyse des données

L'analyse descriptive a été réalisée en utilisant les proportions (et les intervalles de confiance à 95% (IC95%)) pour les variables catégorielles et en utilisant la moyenne (Écart-type (ET)) et la médiane (Écart interquartile (IQR)) pour les variables continues. La méthode de Kaplan Meier (KM) et le test du log-rank ont été utilisés pour estimer et comparer l'incidence cumulée des résultats virologiques dans les deux groupes (ceux exposés à une thérapie sous-optimale ou un échec virologique antérieur documenté à la date d'origine (temps 0) par rapport à ceux non exposés). Le temps de suivi était pris en compte à partir de la date d'origine (changement au dolutégravir) jusqu'à l'échec virologique ou pour les observations censurées, à la visite la plus récente pour laquelle une mesure de la charge virale était disponible. En cas d'interruption du traitement avec le dolutégravir, les patients ont été censurés à cette dernière date. Le modèle

proportionnel de régression de Cox a été utilisé pour analyser l'association entre l'exposition et l'issue virologique.

Les « Hazard ratio » (HR) brut et ajusté (avec intervalle de confiance (IC95%)) ont été estimés. Les « Hazard ratio » ajustés (HRa) ont été estimés à l'aide de 1) la pondération par l'inverse de la probabilité de traitement (*inverse probability treatment weighting*) (IPTW) (Hernán MA, 2019) et 2) à partir de la méthode du changement des estimés (HR) avec un seuil à 5 %. Pour les deux méthodes d'ajustement, la liste des facteurs de confusion potentiels suivants (mesurés au moment du changement au dolutégravir) a été considérée: durée du traitement antirétroviral (en continu), temps écoulé depuis le diagnostic du VIH (en continu), antécédents d'hépatite B ou C (oui ou non), niveau de CD4 (continu), nombre de changements de traitement au moment du changement au dolutégravir (en continu), raisons de l'interruption du traitement précédent et de changement au dolutégravir (effet secondaire/intolérance, simplification ou autres raisons (couverture d'assurance, vacance thérapeutique, participation à un essai clinique)), et les centres (Clinique médicale l'Actuel, Clinique de médecine urbaine du Quartier Latin, CHUM et CUSM). Voir le DAG (*Directed Acyclic Graph*) en annexe 6.

L'utilisation du modèle proportionnel de Cox suppose que le HR soit constant dans le temps. Ainsi, avant son utilisation, une vérification de l'hypothèse des risques proportionnels en utilisant deux approches a été faite: l'approche graphique et le test statistique de la qualité d'ajustement (goodness-of-fit (GOF)). Pour la méthode graphique, la courbe de survie observée et attendue a été utilisée afin de s'assurer que les deux courbes ne se croisent pas dans le temps. La méthode statistique a été aussi utilisée pour tester la signification de l'hypothèse des risques proportionnels avec une valeur $p > 0,10$. Dans cette thèse, toutes les hypothèses sur les différentes variables ont conclu à une proportionnalité des risques ce qui nous a permis d'effectuer le modèle de Cox proportionnel.

L'ajustement à l'aide du score de propension avec IPTW permet de pallier le problème de la non-collapsibilité du HR (Greenland et al., 2011) tout en apportant une plus grande puissance statistique en comparaison avec l'approche traditionnelle de contrôle de la confusion (avec la méthode du changement de l'estimé). Nous avons opté pour les deux méthodes d'ajustement. Pour l'IPTW avec score de propension, les poids de probabilité inverse ont été estimés à partir d'un modèle de régression logistique multivarié non parcimonieux dans lequel l'échec virologique

antérieur a été modélisé comme une variable dépendante et tous les facteurs de confusion énumérés précédemment ont été inclus comme covariables. L'objectif de l'IPTW est de créer un échantillon équilibré avec une distribution égale des facteurs de confusion entre les 2 groupes. Un déséquilibre des variables entre les 2 groupes de l'échantillon pondéré entraîne une mauvaise estimation de la mesure de l'association. Dans l'échantillon pondéré par la pondération par l'inverse de la probabilité de traitement, l'équilibre des variables entre les 2 groupes est évalué par des méthodes qualitatives et quantitatives selon la description d'Austin et al. (2015) en plusieurs étapes :

1) Une comparaison des moyennes et des variables à la base est faite. Cette comparaison est faite à partir de la différence standardisée (standardized difference) calculée à partir des moyennes et variances des variables continues. Cette différence standardisée, non influencée par la taille de l'échantillon, est utilisée pour comparer l'équilibre des variables. Et l'écart-type groupé (pooled standard deviation) est utilisé pour la comparaison. (Voir annexe 7 pour la formule de calcul des différences standardisées).

2) La comparaison des interactions et des « higher-order moments » des variables continues est aussi effectuées. L'évaluation des caractéristiques de la distribution est réalisée en vérifiant la similarité des interactions et des « higher-order moments » des variables dans l'échantillon pondéré. Dans ce cas, les différences standardisées calculées précédemment seront utilisées pour comparer la moyenne des « higher-order moments » (carrés et cubes des variables continues) et les interactions de ces variables continues. Cette étape permet de vérifier la similarité de la distribution de la variance des variables continues entre les 2 groupes dans l'échantillon pondéré.

3) Des comparaisons graphiques de la distribution des variables continues ont été aussi effectuées. Pour ce faire, des boîtes à moustaches et des fonctions de distribution cumulative empirique sont utilisées pour comparer les 2 groupes dans l'échantillon pondéré par la pondération par l'inverse de la probabilité de traitement.

Des interactions entre des variables continues et des « higher-order moments » affichant des différences normalisées >10% entre exposés et non exposés ont été ajoutées. En utilisant cette approche, une différence standardisée absolue (standardized difference percent) <10% a été obtenue pour toutes les covariables de l'échantillon pondéré final (voir figure S1 en annexe 8). Cela indique un excellent équilibre entre les groupes et permet l'utilisation de poids générés dans les analyses ultérieures. Le HR marginal (IC95%) a ensuite été estimé en utilisant des poids dans le

modèle de risque proportionnel de Cox. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel STATA version 14 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

L'annexe 5 présente les calculs de taille d'échantillon nécessaires afin de détecter des HR de différentes magnitudes dans notre étude.

4.7. Objectif 2

4.7.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus toutes les PVVIH de la cohorte qui, le 1er janvier 2014 ou plus tard, avaient un régime composé d'inhibiteur de la protéase/ritonavir + 2 INTI pour au moins 6 mois avec une suppression virologique, et qui avait une histoire d'échec virologique ou d'exposition antérieure à une thérapie sous-optimale (voir section de l'objectif 1 pour la définition de l'échec virologique antérieur et de la thérapie sous-optimale). Dans cette étude, les IP considérés comprenaient: le lopinavir, le darunavir ou l'atazanavir.

4.7.2. Analyse des données

Une analyse de survie a été menée pour analyser le risque d'échec virologique des patients stables et étant sous le régime inhibiteur de la protéase/ritonavir + 2 INTI par rapport à ceux qui sont passés au dolutégravir + 2 INTI. La date index ou le temps zéro a été définie au 1^{er} janvier 2014 ou la première date ultérieure à laquelle les critères d'inclusion ont été remplis. La méthode de Kaplan Meier (KM) avec le test de Peto-Prentice a été utilisée pour estimer et comparer l'incidence cumulée des issues virologiques dans les deux groupes (maintien inhibiteur de la protéase/ritonavir + 2 INTI versus changement au dolutégravir + 2 INTI). Avec l'approche « Target Trials approach » (Hernan et al., 2016), l'analyse principale du changement de traitement a été définie comme le premier changement de régime d'inhibiteur de la protéase/ritonavir au dolutégravir, et les patients ayant changé de régime ont été considérés comme exposés au dolutégravir par la suite. Le temps de suivi a été considéré à partir du temps 0 jusqu'à ce qu'un échec virologique se soit produit ou pour les observations censurées, la dernière visite pour laquelle une mesure de la CV était disponible. En cas d'interruption de traitement au dolutégravir ou à l'inhibiteur de la protéase/ritonavir, les patients ont été censurés à leur date d'arrêt de traitement.

L'issue virologique était définie comme deux CV consécutives > 50 copies/ml ou une CV > 50 copies/ml si la dernière CV disponible était supérieure à 50 copies/ml.

Un modèle structurel marginal (MSM) de Cox a été utilisé pour estimer l'effet de l'exposition dépendant du temps au dolutégravir sur le risque d'issue virologique en utilisant l'approche décrite par Fewell et al. (Fewell et al., 2004; Hernan et al., 2000) (voir le DAG en annexe 6). L'utilisation du MSM est motivée par le fait que cette approche statistique est la seule capable de prendre en charge un ajustement pour une variable confondante qui varie dans le temps et qui est influencée par l'exposition antérieure. Les détails et limites des autres approches à cet égard ont été discutés dans le chapitre de revue de la littérature.

L'utilisation de MSM, nécessite le respect de différentes hypothèses soient : la positivité, la cohérence, la non-interférence et l'absence de facteurs de confusion non mesurés (Hernan et al., 2020). La positivité a été validée empiriquement en vérifiant la taille des poids. Le respect du critère de cohérence est plausible, car nous avons suivi l'approche « target trials approach » (Hernan et al., 2016) et l'exposition observée correspond à une intervention que nous pourrions hypothétiquement attribuer. Le respect du critère de non-ingérence est également crédible, car il ne semble pas plausible que l'exposition d'une personne affecte le résultat contrefactuel d'une autre. L'absence de facteurs de confusion non mesurés ne peut être garantie, bien que la connaissance de la problématique nous fasse supposer que les facteurs potentiels de confusion ont été tous mesurés et pris en compte dans le modèle.

Notre base de données a été paramétrée par intervalles de 5 mois. Ainsi, nous avons modélisé la probabilité de changer l'inhibiteur de la protéase/ritonavir par le dolutégravir à chaque visite en utilisant une régression logistique groupée (pooled logistic regression). Pour chaque observation d'un patient de l'étude, nous avons calculé le poids en utilisant la probabilité de traitement inverse (*inverse probability treatment weighting* (IPTW)). Un modèle de régression logistique a été utilisé pour le calcul des probabilités prédites. La variable CD4 a été considérée comme une variable dépendante du temps. Dans ce modèle, les covariables de base (mesurées à la date d'origine) comprenaient: la durée du régime ARV (continue), le temps depuis le diagnostic du VIH (continue) et l'âge (continu).

Pour estimer le dénominateur du traitement, un modèle de régression logistique de l'association entre le régime sous dolutégravir + 2 INTI et les covariables et la variable dépendante

du temps (le niveau de CD4) a été utilisé. Ainsi, les probabilités prédites ont été utilisées pour estimer la probabilité de passer au dolutégravir + 2 INTI. Dans cette partie, pour estimer le numérateur, nous avons utilisé la même procédure que précédemment, mais en enlevant le niveau de CD4 dépendant en fonction du temps et les covariables de base. Le poids stabilisé a donc été calculé en divisant le numérateur par le dénominateur $SW(t)$.

Pour la censure, le poids d'être censuré a été estimé de la même façon que le fait de passer au dolutégravir + 2 INTI à partir d'un modèle de régression logistique. Nous avons modélisé l'association de ne pas être censuré avec les variables à la base et à chaque temps t . Puis, nous avons estimé la probabilité d'être censuré à chaque période de traitement (tous les 5 mois) en fonction des covariables de base. Puis, les probabilités estimées de ne pas être censurées ont été multipliées cumulativement dans le temps. Le numérateur de la censure a été calculé selon la même procédure sans la variable dépendante du temps (niveau de CD4) et les covariables. Ainsi, le poids censuré a été calculé en divisant le numérateur du dénominateur ($SW_{\dagger}(t)$). Puis, le poids global a été calculé en multipliant le poids stabilisé du passage au dolutégravir + 2 INTI par le poids censuré. Une troncature de 5% a été effectuée sur le poids de censure en raison des poids élevés (SW_{\dagger} (troncature)). Les valeurs de CD4 manquantes ont été remplacées par la valeur de CD4 la plus récente documentée.

Pour estimer le rapport de risque causal (HR) pour l'effet de l'exposition au temps t au dolutégravir + 2 INTI sur les issues virologiques dans le modèle structurel marginal de Cox, nous avons utilisé notre IPW dans une régression logistique pondérée conditionnelle sur l'état du changement au temps t (Xiao et al., 2010). Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel STATA version 14 avec le package pscore (StataCorp, College Station, Texas, États-Unis). L'annexe 5 présente les calculs de taille d'échantillon requis afin de détecter des HR de différentes magnitudes dans notre étude).

4.8. Objectif 3

4.8.1. Critères d'inclusion

Tous les PVVIH, ayant présenté un échec virologique ou une exposition à une thérapie sous-optimale et qui étaient sous un traitement de fond recommandé (abacavir/lamivudine ou ténofovir disoproxil/emtricitabine ou ténofovir disoproxil/lamivudine) avec un 3^e ARV le 1^{er}

janvier 2006 ont été inclus (voir la section de l'objectif 1 pour la définition de l'échec virologique antérieur et de la thérapie sous-optimale).

4.8.2. Analyse des données

Des statistiques descriptives ont été réalisées en utilisant la moyenne (écart-type (ET)), la médiane (intervalle interquartile (IQR)) pour les variables continues et les proportions pour les variables qualitatives. L'issue virologique des patients qui ont été mis sous le traitement de fond non standard abacavir/ténofovir disoproxil (à partir de leur date de début de ce traitement) a été comparée à ceux qui sont restés sur le traitement de fond standard abacavir/lamivudine ou ténofovir disoproxil/emtricitabine ou ténofovir disoproxil/lamivudine. La méthode de Kaplan Meier (KM) et le test du log-rank ont été utilisés pour estimer et comparer l'incidence cumulée entre les groupes. Le temps 0 (date index) était le 1^{er} janvier 2006 pour les patients sous traitement de fond standard (abacavir/lamivudine, ténofovir disoproxil/emtricitabine et ténofovir disoproxil/lamivudine) et la date du début du traitement de fond non standard pour ceux qui étaient sous abacavir/ténofovir disoproxil. La censure a été faite si le patient avait plus de 3 ARV au cours du suivi ou si le traitement de fond a été modifié ou arrêté. Le changement du 3^e agent était permis, tant que le traitement de fond INTI restait dans leur catégorie d'exposition. L'issue virologique était un échec virologique défini par deux CV consécutives > 50 copies/ml ou la dernière CV > 50 copies/ml si c'était la dernière disponible. Voir le DAG en annexe 6.

Le modèle proportionnel de Cox a été utilisé pour estimer le risque (Hazard Ratio (HR)) brut et ajusté avec l'intervalle de confiance (IC) à 95%. Les conditions d'application du modèle de Cox ont été validées selon la même approche décrite dans l'analyse de l'objectif 1. En analyse multivariée, nous avons ajusté pour les variables suivantes mesurées au temps 0: durée antérieure du traitement ARV (continu), CV (<50, 50-100 000 et > 100000), âge (continu), antécédents d'hépatite B (positif pour HBsAg et négatif pour HBsAg), antécédents d'hépatite C (anti-HCV positif et anti-HCV négatif), mutations M184 (oui, non ou non testé) et sexe (hommes ou femmes). Les variables dépendantes du temps, soient les niveaux CD4 et la classe thérapeutique du 3^e ARV (INTI, INNTI, IP et INI), ont été aussi contrôlées. Les variables avec un changement de +/- 5% par rapport au HR brut ont été incluses dans le modèle final. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel STATA version 14 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

L'annexe 5 présente les calculs de taille d'échantillon requis afin de détecter des HR de différentes magnitudes dans notre étude.

Finalement, des analyses de sensibilité ont été aussi effectuées en considérant différents points de coupure dans le temps pour l'inclusion des patients (time 0) telles que le 1^{er} janvier 2002, ou 2004. Nous avons aussi analysé l'ensemble des patients présentant un échec virologique documenté ou une exposition à une thérapie sous-optimale dans la cohorte qui ont été exposés à l'abacavir/ténofovir disoproxil quel que soit le nombre d'ARV inclus dans le régime.

Chapitre 5 – Résultats (articles)

5.1. Article 1

Titre: Impact of previous HIV resistance and virologic failures on virologic outcome following a switch to dolutegravir with two NRTIs among people living with HIV

Auteurs:

Mohamed N'dongo Sangaré, MD, PhD cand,^{1,2} Jean-Guy Baril, MD,^{3,4,5} Alexandra de Pokomandy, MD, MSc,^{6,7} Claudie Laprise, PhD,⁸ Catherine Deshaies, MD, PhD cand,² Marina Klein, MD, MSc,⁶ Réjean Thomas, MD,⁹ Cécile Tremblay, MD,^{4,5,10,11} Michel Roger, MD, PhD,^{4,5,10,11} Costa Pexos, Bcomm,⁶ Zoe Greenwald, MSc, PhD cand,⁹ Nima Machouf, PhD,³ Madeleine Durand, MD, MSc,¹⁰ Isabelle Hardy, PhD,^{4,5,10,11} Mamadou Dakouo, PharmD, PhD cand,¹ Louise Laporte, MSc,² and Helen Trottier, PhD.^{1,2}

Affiliations:

¹ Department of Social and Preventive Medicine, Université de Montréal;

² Sainte Justine University Hospital Center;

³ Clinique de médecine urbaine du Quartier latin;

⁴ Faculty of Medicine, Université de Montréal;

⁵ Centre hospitalier de l'Université de Montréal;

⁶ Chronic Viral Illness Service, McGill University Health Centre;

⁷ Department of Family Medicine, McGill University.

⁸ Division of Oral Health and Society, Faculty of Dentistry McGill University;

⁹ Clinique Médicale L'Actuel;

¹⁰ Department of Microbiology, Infectious Diseases and Immunology, Université de Montréal.

¹¹ Department of Microbiology and Immunology, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

État actuel de l'article : Cet article a été publié dans la revue *Medicine*. *Medicine* (Baltimore). 2020 Nov 20;99(47).

Contribution de l'étudiant : L'étudiant a participé à la conception de l'étude, à la collecte et au nettoyage des données. Il a fait toutes les analyses statistiques et a rédigé les premiers jets du manuscrit qui ont été révisés par les co-directeurs. Tout ce travail a été fait sous la supervision directe de la Pr Helen Trottier et des co-directeurs de thèse (Dr Jean-Guy Baril et Dr Alexandra de Pokomandy).

Corresponding author: Dre Helen Trottier.

3175 Côte-Sainte-Catherine, Room B.17.002, Montréal, Quebec, Canada H3T 1C5

Phone number: 514-345-4931, ext.7152. Email: helen.trottier@umontreal.ca

Short title: Virologic failure and switch to dolutegravir

Abstract

Background: There is uncertainty regarding the potential virologic outcome associated with a change in antiretroviral therapy (ARV) among PLHIV who had previous documented virologic failure or who have been exposure to mono/dual nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) therapy. The objective was to measure the potential impact of exposure to previous virologic failure or mono/dual NRTI regimen on virologic outcome of PLHIV following a switch to dolutegravir with two NRTIs from a viremia suppressive ARV therapy.

Methods: Data from the Quebec HIV Cohort including 10219 PLHIV were collected through routine clinical care at four clinical sites in Montreal, Canada. This study includes patients whose ARV therapy was switched to dolutegravir with two NRTIs since 2013 with undetectable viral load for ≥ 6 months before switch. The association between exposure and post-switch virologic outcome was measured by marginal hazard ratio estimated using the Inverse probability weighting Cox model.

Results: Among the 1199 eligible PLHIV, 478 (39.9%) previously experienced at least one virologic failure or were exposed to mono/dual therapy before dolutegravir switch. Post-switch virologic failure after 30 months occurred in 4.1% (95% CI 2.1-7.9) of exposed compared to 4.1% (95% CI 2.3-7.4) in unexposed participants. The adjusted hazard ratio for the association between exposure and post-switch virologic failure was 0.84 (95% CI 0.35-2.01).

Discussion: Our findings suggest that switch to dolutegravir with two NRTIs from a suppressive therapy is a safe option for PLHIV with documented virologic failure and/or previous exposure to mono/dual NRTI therapy.

Keywords: Human immunodeficiency virus, antiretroviral therapy, switch, dolutegravir, previous virologic failure, exposure to mono/dual NRTI therapy, virologic outcome

Introduction

Antiretroviral (ARV) regimens are used to reduce plasma Human Immunodeficiency Virus (HIV) RNA levels to below the level of detection in people living with HIV (PLHIV). The majority of ARV regimens include a combination of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and a third agent. Integrase Strand Transfer inhibitors (INSTIs) acting by blocking the integration of HIV DNA into the lymphocyte genome^{1,2} such as raltegravir, elvitegravir, bictegravir and dolutegravir, are now recommended as first line 3rd agent of ARV regimens by treatment guidelines^{3,4} due to their recognised therapeutic efficacy, safety and immune restoration capacity.^{5,6} These newer agents can also be used in experienced patients in context of virologic failures, or in patients with a suppressed viral load (VL) who would derive a benefit from the switch through reduction of pill burden, drug-drug interaction, or adverse effects. However, caution should be used before switching any patients with a suppressed viral load (VL), to a new ARV regimen when the existence of prior resistance mutation is documented or suspected.⁴

Evidence from several clinical trials has demonstrated that patients with previous virologic failures experience greater rates of post-switch virologic failures when switching to new regimens with third agents such as efavirenz, nevirapine,^{7,8} or raltegravir as it has been shown in the SWITCHMRK trials.⁹ Following these studies, patients with prior virologic failures, documented or suspected resistance mutations or previous exposure to mono/dual NRTI therapies have been excluded from switch studies.¹⁰⁻¹³ Moreover, The US Department of Health and Human Services (DHHS)⁴ guidelines recommend that if there is uncertainty about prior resistance, it is generally not advisable to replace a viremia suppressive ARV regimen unless the new regimen is likely to be at least as active against a potential resistant virus as the suppressive regimen. The European AIDS Clinical Society (EACS)³ guidelines recommend that a ritonavir-boosted protease inhibitor (PI/r) regimen may be switched to an INSTI only if full activity of the two NRTIs remaining in the regimen can be guaranteed. Due to the higher genetic barrier of dolutegravir it is currently unclear however, if a switch to dolutegravir-based regimens also requires full activity of 2 NRTIs in the combination. Data from the DAWNING¹⁴ and SAILING¹⁵ trials indicate that dolutegravir with two NRTIs is superior to a PI/r or a raltegravir based regimen. A few recent studies also suggest the efficacy of dolutegravir in patients with documented resistance mutations.¹⁸⁻²⁰ Therefore, our objective was to measure the impact of previous virologic failure or exposure to mono/dual NRTI

(suboptimal) therapy on virologic outcomes in an observational cohort of virologically suppressed PLHIV switched to dolutegravir with two NRTIs.

Methods

The Quebec HIV Cohort is an observational cohort including PLHIV followed in four sites specialized in HIV care in Montreal: two community clinics “Clinique médicale l’Actuel (CMA)” and “Clinique de médecine urbaine du Quartier Latin (CMUQL)” and two hospital clinics: “Centre hospitalier de l’Université de Montréal (CHUM)” and “McGill University Health Center (MUHC)”. Clinical HIV cohorts were compiled at each site using data collected prospectively from patient charts during clinical visits, which were generally scheduled every 3-4 months. Data collection began in 1985 at CMA, in 1997 at CMUQL and in 1989 at both CHUM and MUHC. In the present study, we use data collected up to August 2017. Databases from each site were then de-identified and merged to form the Quebec HIV Cohort database using an encrypted identifier to link data for patients followed in multiple sites. Data merged into the central database were first analyzed to identify outliers, missing data, and inconsistent information between sites for patients who visited more than one site. Completeness and correction of final database was performed after a second round of data collection/verification at each site. The following variables were collected: site, clinical visit date, HIV diagnosis date, risk factors for HIV acquisition, lifetime history of ARV prescriptions and ARV start/end dates, reason for ARV discontinuation, demographic variables (age, sex), resistance mutations and laboratory results including: CD4 count, viral load (VL), hepatitis C antibodies (anti-HCV), and hepatitis B surface antigen (HbsAg).

The Quebec HIV Cohort included 10 219 PLHIV of whom 5 844 were engaged in care as of August 31, 2017. The median age (interquartile range (IQR)) at cohort entry was 36.4 years (30.1-43.8) and males represented 84.1% of the patients. For our study, we included all PLHIV in the cohort whose regimen has been switched to dolutegravir with two NRTIs after January 2013 and who had an undetectable VL (<50 copies/mL) for at least six months before switch. Figure 1 depicts the patient selection process from the cohort. The total number of eligible patients was 1199 after the exclusion of 10 patients with missing information on previous ARV). Patients included could have come from any type of virologically suppressive regimen despite any previous documented mutations and were all naïve to dolutegravir.

Ethical approval for the development of The Quebec HIV Cohort and for this study protocol was received from the Research Ethics Boards (REBs) of the MUHC, CHUM and the Sainte Justine University Hospital Center. Patient consent was waived as all data were collected from medical charts.

Statistical analysis

Descriptive analyses were performed using proportions (and 95% confidence intervals (CI)) for categorical variables and mean (standard deviation (SD)) and median (interquartile range (IQR)) for continuous variables. We conducted a time-to-event analysis to measure post-switch virologic outcomes. Follow-up time was measured from the dolutegravir switch date (index date), up to the earliest date of virologic failure or censored at the most recent clinical visit with a VL measure. In the event of dolutegravir treatment interruption, follow-up time was censored at the clinical visit date when dolutegravir was discontinued. Kaplan-Meier (KM) method with log-rank test was used to estimate and compare the cumulative incidence of post-switch virologic outcomes among exposed and unexposed groups.

The primary exposure analyzed in this study was a composite of previous virologic failure and/or history of mono/dual NRTI regimens. We defined documented pre-switch virologic failure as¹⁶: 1) VL>1000 copies/mL after 16 weeks of therapy or a VL>400 copies/mL after 24 weeks of therapy or two consecutive VL tests>50 copies/mL in the 48 weeks following first-line ARV initiation (naïve patient), or 2) VL>50 copies/mL at the time of a prior regimen change, or 3) two consecutive VL>50 copies/mL after an undetectable VL. We defined exposure to mono/dual NRTI therapy as any exposure to monotherapy or dual NRTI therapy for at least one month before dolutegravir switch. The primary outcome (post-switch virologic failure) was defined as the presence of two consecutive VL>50 copies/mL during the follow-up or a VL>50 copies/mL at the last documented visit.

Cox regression modelling was used to estimate hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (Cis) for the association between exposure and virologic outcome. Both exposures (exposure to mono/dual NRTI therapy and previous virologic failure) were considered together in a single variable and a sensitivity analysis was performed in order to analyze both exposures individually. Adjusted Hazard Ratios (aHR) were estimated using two methods: 1) using the change-in-estimates method and 2) using inverse probability of treatment weighting (IPTW).¹⁷ For both adjustment

methods, the list of following potential confounders (measured at dolutegravir switch) were considered: ARV treatment duration (continuous), time since HIV diagnosis (continuous), history of hepatitis B (HbsAg positive/negative) or hepatitis C (anti HCV antibodies positive/negative), CD4 count (continuous), number of treatment discontinuations (continuous), reasons for discontinuation of the previous treatment and switch to dolutegravir (side effects/intolerance, simplification or others reasons (insurance coverage, treatment interruption, clinical trial participation)), age (continuous), sex (male/female) and sites (CMA, CMUQL, CHUM or MUHC). The change-in-estimates method was applied using a 5% cut-off. Inverse probability weights were estimated from a non-parsimonious multivariable logistic regression model in which virologic failure was modelled as the dependent variable, and all previously listed covariates were included. Interactions between continuous variables and higher-order moments displaying standardized differences >10% between exposed and unexposed were also added. Using this approach, an absolute standardized difference <10% was obtained for all covariates in the final weighted sample (Supplemental Digital Content (Figure S1)). Marginal HR (and 95% CI) were then estimated using weights into the Cox model. Stata version 14 software (StataCorp, College Station, Texas, USA) was used for all statistical analyses.

Results

In our study, 1199 eligible PLHIV (whose regimen has been switched to dolutegravir with two NRTIs after undetectable VL (<50 copies/mL) for at least six months) have been included. Among these patients, 478 (39.9%) had previously been exposed to mono/dual NRTI therapy and/or had documented history of virologic failure (171 exposed to mono/dual NRTI therapy and 437 to pre-switch virologic failure) whereas 721 (60.1%) were unexposed (only had triple therapy without any documented virologic failures). In addition to dolutegravir, 947 (79.0%) received abacavir/lamivudine, 246 (20.5%) tenofovir disoproxil/emtricitabine and six (0.5%) tenofovir disoproxil/lamivudine as the NRTI backbone regimen. The mean (SD) post-switch follow-up time was 1.5 (0.9) year. Table 1 describes the characteristics of patients in both groups at switch. The mean age at dolutegravir switch was 53.2 (SD 9.3) years in the group exposed to previous virologic failure or mono/dual NRTI therapy and 48.6 (SD 11.2) years in the unexposed group. The mean ARV treatment duration at switch was 15.2 (SD 5.5) years and 8.1 (SD 5.2) years respectively for exposed and non-exposed patients. The reasons for treatment discontinuation and switch to

dolutegravir included simplification (49.0 and 49.6% for exposed and unexposed group, respectively) and side effects or intolerance (25.3 and 25.4%, respectively). The most common resistance mutation detected before switch (index date) was M184V/I and was documented in 11.3% (54/478) of PLHIV in the exposed group (one of whom experienced post-switch virologic failure) and in 5.1% (37/721) of non-exposed group (none of whom experienced post-switch virologic failure). Other resistance mutation to NRTIs (apart from M184V/I) were found in 12.3% (59/478) and 7.5 % (54/721) of exposed and unexposed patients respectively. PLHIV who had both M184V/I and at least one other INTI mutation(s) accounted for 9.2% (44/478) and 3.5% (25/721) of those exposed and unexposed, respectively.

Figure 2 shows the cumulative incidence of post-switch virologic failures, stratified by exposure groups. The number of subjects at risk in the survival analysis included only PLHIV who had at least one VL measure after dolutegravir switch (453 among those exposed and 695 among those unexposed). No difference was observed in the cumulative incidence of virologic outcomes between exposure groups (log-rank test: $p=0.31$). The 30-months cumulative incidence of virologic failure was 4.1% (95% CI 2.1-7.9) for exposed patients compared to 4.1% (95% CI 2.3-7.4) for unexposed patients. Discontinuation of dolutegravir (censure) after switch was uncommon and not associated with exposure (11.3% and 8.5% for the exposed and unexposed group, respectively).

Table 2 presents the crude and adjusted HR for the association between post-switch virologic failure and exposure. Exposed patients did not experience increased risks of virologic failure post-switch relative to the unexposed group [(crude HR=1.46, 95% CI 0.69-3.07), aHRs using change-in-estimates method (1.14, 95% CI 0.44-2.93) and aHRs using IPTW (0.84, 95% CI 0.35-2.01)]. Additionally, sensitivity analyses comparing the associations for individual exposure (pre-switch virologic failures, exposure to mono/dual NRTI therapy or mutations) showed similar results.

Discussion

Many PLHIV have been exposed to mono/dual NRTI therapy, virologic failure or harbour resistance mutations and uncertainty remains about the safety of simplifying or changing their regimen. We aimed to assess whether the presence of documented virologic failure or exposure to mono/dual NRTI therapy had an impact on the virologic outcome of patients with a suppressive therapy being replaced by dolutegravir with two NRTIs. The results of this study have showed

similar virologic outcomes whether or not subjects have been exposed to mono/dual NRTI therapy or previous virologic failure suggesting that the switch to dolutegravir with two NRTIs is a safe option in these patients.

Previous studies showed that switches can be risky for PLHIV with a history of virologic failures, resistance mutations or who have been exposed to mono/dual NRTI therapy.^{7-9,18} Early switch studies in patients with a suppressed VL on two NRTIs with a boosted protease inhibitor (PI) have shown that replacing the boosted PI by either abacavir, efavirenz or nevirapine could lead to more virologic failures, relative to maintaining the boosted PI.^{7,8,18} The SWITCHMRK studies,⁹ two parallel randomized control trials including a total of 702 subjects also showed that replacing lopinavir/ritonavir naïve by raltegravir led to more virologic failures among participants exposed to prior treatment failures. Among PLHIV with documented virologic failures, after a follow-up of 24 weeks, 91.9% of participants in the lopinavir/r group had a VL <50 copies/mL versus 76.6% in the raltegravir group (treatment difference -15.3%, 95% CI -24.9 – -6.2) while no difference was found between the two treatment arms in participants without previous virologic failure. However, our results such as some others suggest that dolutegravir might be an effective alternative for patients with a history of virologic failure or previous exposure to mono/dual NRTI therapy. Some studies in naïve patients suggested that dolutegravir has a higher barrier to resistance than other first generation INSTIs like raltegravir or elvitegravir.¹⁹⁻²⁴ Spring-2 study,²⁵ a randomized non-inferiority control trial comparing dolutegravir and raltegravir in 411 naïve patients in each arm showed a lower risk of resistance mutations in the dolutegravir group as no NRTI or INSTI resistance mutations occurred at failure among patients on dolutegravir compared to four cases of NRTI mutations and one case of INSTI mutation in the raltegravir arm. In experienced patients, the SAILING study¹⁵ compared dolutegravir and raltegravir in INSTI-naïve patients failing their current regimen with documented resistance mutations to at least one member of two of the other ARV classes. Dolutegravir was shown to be superior to raltegravir when given with an optimized background regimen suggesting a higher antiviral potency of dolutegravir in patients with viruses harboring mutations. Among subjects who received NRTIs only as optimized background with either raltegravir or dolutegravir, 0/32 failed in the dolutegravir arm compared to 7/32 in the raltegravir arm and almost half had none or only one fully active NRTI (13 in the dolutegravir arm with no failure reported). The DAWNING study¹⁴ also showed a better efficacy of dolutegravir with two NRTIs compared to PI/r in patients with current virologic failure to a first line non-

nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) based regimen. After 48 weeks of follow-up, 84% and 70% of patients on dolutegravir and those on PI/r respectively had a VL <50 copies/mL (adjusted difference 13.8, 95% CI 7.3 – 20.3). A prospective study,²⁶ including five European HIV cohorts also showed no statistically significant difference for the presence M184V/I mutations among patients on suppressive therapy whose regimen was switched to abacavir/lamivudine/dolutegravir. In this study, the cumulative incidence of virologic failures in patients without and with M184V/I mutations was 1.1 and 3.0%, respectively (p=.09) over a median of follow-up time of 288.5 days. Our observational study showed similar outcomes among patients in whom a suppressive ARV regimen has been switched to dolutegravir with two NRTIs, regardless of previous exposure to documented virologic failure or mono/dual NRTI therapy. This suggests that a regimen switch to dolutegravir is a safe option for patients with documented virologic failure or exposure to suboptimal therapy. The replacement of a PI/r by dolutegravir in the ARV regimen may also offer other advantages such as reducing the risk of lipid disorders,^{10,27} and potentially cardiovascular disease.²⁸

Our study presents strengths and limitations. Our study provides real world data in patients with documented virologic failures and/or exposure to mono/dual NRTI therapy before the replacement of their suppressive ARV therapy to dolutegravir. The Quebec HIV Cohort includes a significant number of PLHIV providing good statistical power, external validity and real-life effectiveness results. Inherent limitation to all observational studies, however, is the potential for confounding bias although we used conservative approaches in order to control for confounders. This study may also include an information bias, in particular with regard to whether the treatment was actually taken by the patients (compliance), and with regard to the detection of mutations (although this was not the primary exposure). The genomic mutation assay was performed in 39.4% (473/1199) of the patients which is representative of many clinical situations in which previous genotypes are not available or were not performed. A sensitivity analysis for the associations between the presence/absence of the M184V/I mutation and post-switch virological failure undertaken among patients who have been tested for mutations provides similar results with an adjusted HR (and 95%CI) of 0.47 (0.05-4.15). Indeed, the DHHS guidelines recommends to assume presence of drug-specific resistance when patients are failing on a ARV with a low barrier to resistance such as a NNRTI, elvitegravir, raltegravir, lamivudine or emtricitabine.⁴ The possible long duration of virological suppression before dolutegravir switch may also have resulted in lower

relevance of past mutations. We also pooled all PLHIV having either exposition to mono/dual NRTI therapy or virologic failure before switch in our study. Viral loads were not available in the era of mono/dual NRTI therapy and virologic failure have been presumed for all of these patients which may not be always the case. In sensitive analysis, we considered both exposures individually and no statistically significant difference were found. Moreover, in order to have a similar definition of virological failure used in randomized control studies, our definition of post-switching virological failure was considered with a single VL > 50 copies/ml at the last visit as a marker for virological failure. This definition could have considered blips in each group leading to non-differential bias. The number of patients with post-switching virological failure defined with a single VL > 50 copies/ml at the last visit was only 9/13 in the exposed group and 5/15 in those unexposed. Finally, the follow-up time was also limited because dolutegravir remains a more recently available ARV, but this is a longer follow-up than any previous trials which are 48-96 weeks in duration.

Conclusion

In conclusion, our study found that the effectiveness of the switch to dolutegravir with two NRTIs is similar regardless of a history of virologic failures or exposure to mono/dual NRTI therapy. This study suggests that therapeutic switches to dolutegravir with two NRTIs provide a safe option for patients on suppressive ARV regimens in the presence of documented virologic failure and previous exposure to mono/dual NRTI therapy.

Authors' contribution

All authors of this research paper have directly contributed to the conception and design (HT, MNS, JGB, AdP, RT, MK, CT, MD, MR), or acquisition of data (MNS, JGB, RT, MK, CT, LL, ZG, CP, NM, MD, MR, IH, HT), or data management, analysis and interpretation (MNS, HT, JGB, AdP, CL, NM, MD, CD) of the study. MNS, HT, JGB and AdP wrote the first draft of the manuscript. All authors have subsequently read, revised, and approved the version that is being submitted.

Conflicts of interest

HT has received unrestricted grants from ViiV Healthcare, Merck and Gilead Sciences. JGB has received honoraria for consulting for ViiV Healthcare, Merck, and Gilead Sciences and for participation as a speaker at conferences from Merck and Gilead Sciences. His institution

(CMUQL) has received research grants from GlaxoSmithKline, Merck, and Gilead Sciences. AdP's institution participates in several pharmaceutical clinical trials for HIV antiretrovirals and HCV treatments in which she is the site principal investigator (ViiV Healthcare, Janssen, Merck, Gilead Sciences), and has received honoraria for consulting in advisory board meetings for ViiV Healthcare. RT has received honoraria for consulting for ViiV Healthcare, Merck, and Gilead Sciences, and for participation as a speaker at conferences from Merck and Gilead Sciences. His institution (CMA) has received research grants from GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Merck, and Janssen. All other co-authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgement

The authors are grateful to Anne-Fanny Vassal and Mariève Beauchemin (CMA), to Joseph Niyibizi (Sainte-Justine Hospital), to Tudor Luncean (CHUM Hospital), to Jessica Lumia and Leo Wong (MUHC) and to all other contributing research staff for their help in collecting and managing data in all sites.

Funding

This study was supported by an unrestricted grant from ViiV Healthcare. Funding for the Quebec HIV Cohort was also provided in part by the Réseau FRQS SIDA-MI. MNS was supported by a doctoral award from Islamic Development Bank, Merit scholarship Program for High Technology (2013-2016), and a doctoral award from Université de Montréal. HT holds a salary award (chercheur-boursier) from the Fonds de la recherche du Québec en santé (FRQ-S) and a New investigator salary award from Canadian Institutes of Health Research (CIHR). AdP holds a salary award (chercheur-boursier) from the Fonds de la recherche du Québec en santé (FRQ-S).

Portions of the data presented in conferences

Parts of this manuscript were presented as a poster at the HIV Glasgow 2018 conference (Sangaré M. et al., poster number P106, Virological outcome after switching a suppressive HAART to dolutegravir (DTG) with two NRTIs among HIV-1-infected patients: potential effects of previous mono/dual NRTI therapies or previous virological failures) and published as a supplement to the Journal of the international AIDS Society, volume 21, Issue S8.

Parts of this manuscript was also presented at the Quebec HIV Days from April 11 to 12, 2019 in Montreal, Canada.

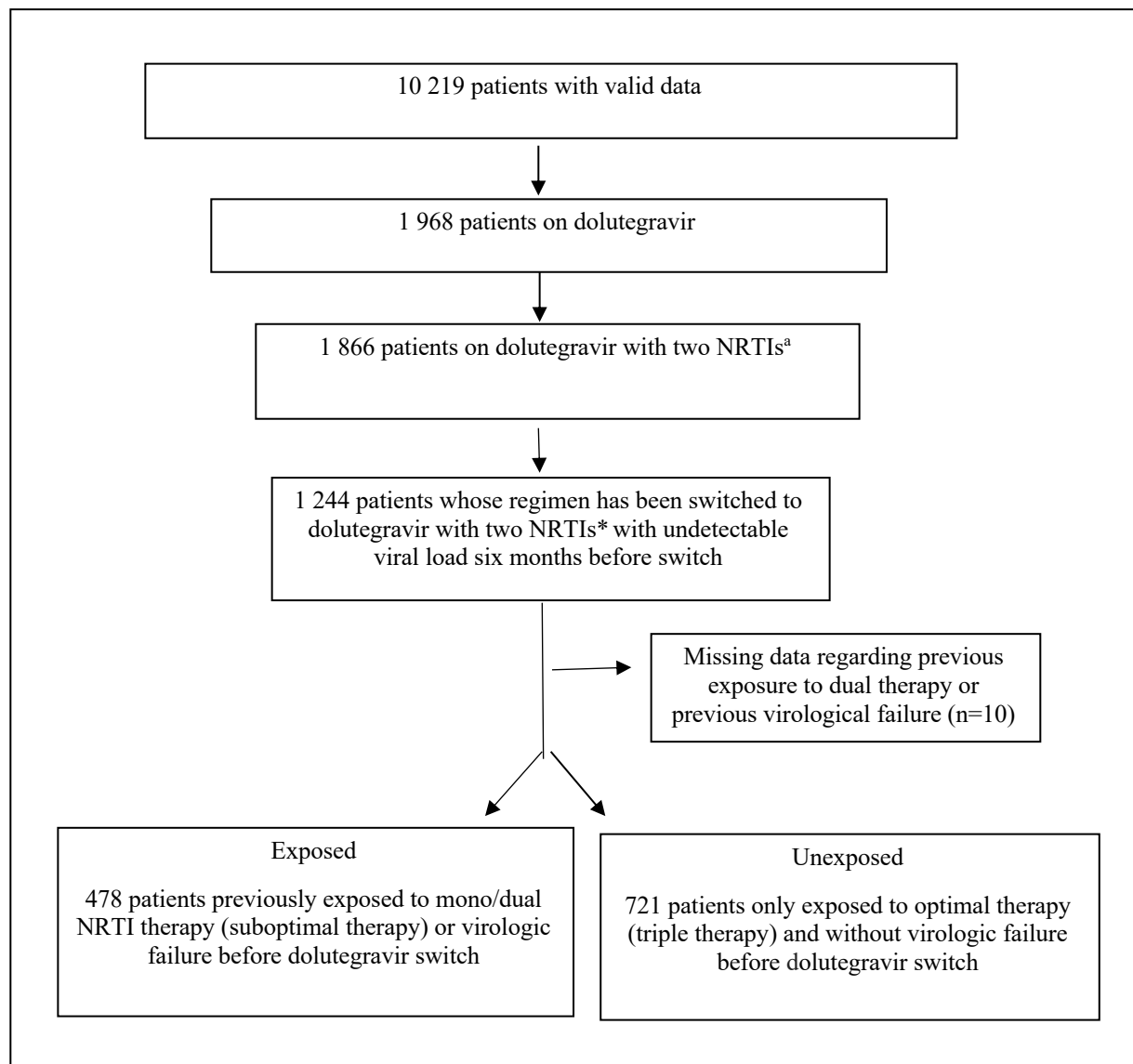
Références

1. Kandel CE, Walmsley SL. Dolutegravir - a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. *Drug Design Development and Therapy*. 2015;9:3547-3555.
2. ViiV, Healthcare. *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION FOR TIVICAY*. 2015.
3. EACS Guidelines version 10.0,. https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0_final_2_2.pdf. Published November 2019. Accessed april 2020).
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Departements of Health and Human Services. <https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Published December 2019. Accessed 06/04/2020.
5. 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.
6. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(4):355-365.
7. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *The New England journal of medicine*. 2003;349(11):1036-1046.
8. Maggiolo F, Ripamonti D, Ravasio L, et al. Outcome of 2 simplification strategies for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;37(1):41-49.
9. 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.
10. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, et al. Immediate Versus Deferred Switching From a Boosted Protease Inhibitor-based Regimen to a Dolutegravir-based Regimen in Virologically Suppressed Patients With High Cardiovascular Risk or Age ≥ 50 Years: Final 96-Week Results of the NEAT022 Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019;68(4):597-606.
11. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):581-589.
12. Trottier B, Lake J, Logue K, et al. Switching to Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Fixed Dose Combination (ABC/DTG/3TC FDC) from a PI, INI or NNRTI Based Regimen Maintains HIV Suppression, . 55th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 5-9, 2015, 2015; San Diego, CA.
13. Pozniak A, Markowitz M, Mills A, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):590-599.

14. About M, Kaplan R, Lombaard J, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(3):253-264.
15. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet*. 2013;382(9893):700-708.
16. (MSSS). GdQMdlSedSS. La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH - Guide pour les professionnels de la santé du Québec. . In: Québec Gd, ed. ISBN : 978-2-550-83215- Last updated January 2019. Available at : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000733/?&date=DESC& sujet=vih-sida&critere=sujetJanvier> 2019.
17. Hernán MA RJ. Causal Inference. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, forthcoming. In:2019.
18. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 2002;185(9):1251-1260.
19. Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*. 2012;379(9835):2439-2448.
20. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable Efficacy and Safety of Raltegravir Versus Efavirenz When Combined With Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients: Final 5-Year Results From STARTMRK. *J AIDS-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013;63(1):77-85.
21. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014;383(9936):2222-2231.
22. Kulkarni R, Abram ME, McColl DJ, et al. Week 144 resistance analysis of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus atazanavir+ritonavir+emtricitabine/tenofovir DF in antiretroviral-naïve patients. *HIV Clin Trials*. 2014;15(5):218-230.
23. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2073-2082.
24. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2063-2072.
25. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):927-935.

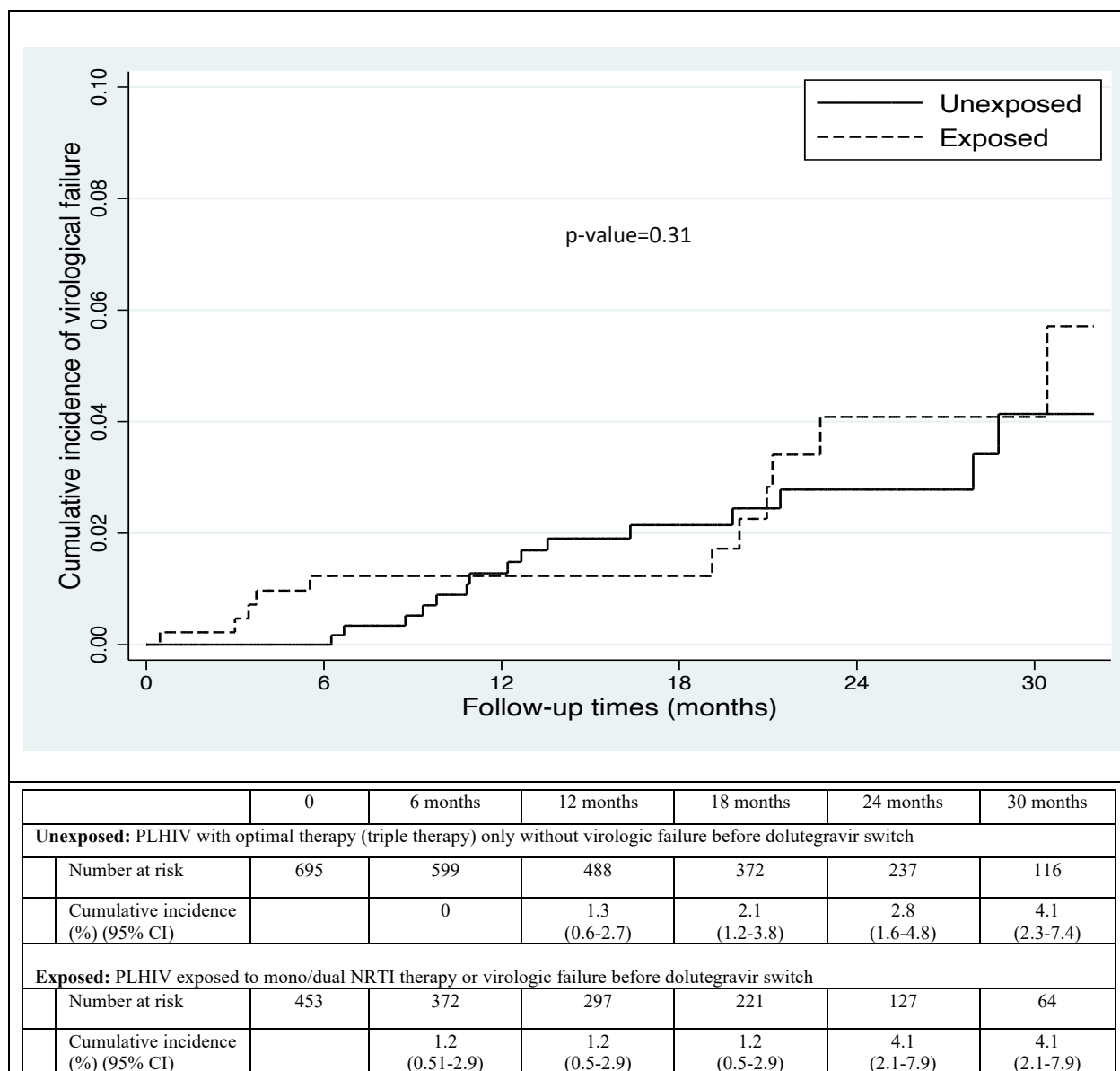
26. Olearo F, Nguyen H, Bonnet F, et al. Impact of the M184V/I Mutation on the Efficacy of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir Therapy in HIV Treatment-Experienced Patients. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(10):ofz330.
27. Chen GJ, Sun HY, Chang SY, et al. Effectiveness of switching from protease inhibitors to dolutegravir in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors as maintenance antiretroviral therapy among HIV-positive patients. *International journal of antimicrobial agents.* 2019.
28. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *The New England journal of medicine.* 2003;349(21):1993-2003.

Figure 1. – Eligible patients (PLHIV whose regimen has been switched to dolutegravir with two NRTIs and who had an undetectable VL (<50 copies/mL) for at least six months before switch after January 2013 according to exposure in the Montreal cohort.



^aTwo NRTIs = abacavir+lamivudine or tenofovir disoproxil +emtricitabine or tenofovir disoproxil +lamivudine NRTIs; nucleoside reverse-transcriptase inhibitors.

Figure 2. – Cumulative incidence of virologic failure after switch according to exposure



*Number at risk excluded PLHIV without viral load measures after dolutegravir switch
CI, Confidence interval.

Tableau 1. – Characteristics of the 1199 patients according to exposure status at dolutegravir switch

Patient characteristics		Exposed group: patients exposed to mono/dual NRTI therapy or virologic failure before dolutegravir switch (n=478)	Unexposed group: patients only exposed to optimal therapy (triple therapy) without virologic failure before dolutegravir switch (n=721)
Age at switch			
Mean (SD)		53.2 (9.3)	48.6 (11.2)
Median (IQR)		53.1 (47.4-59.5)	49.1 (40.5-56.4)
Sex (%)			
Male		411 (86.0%)	623 (86.4%)
Female		67 (14.0%)	98 (13.6%)
Risk factor for HIV acquisition			
MSM (%)			
Yes		327 (68.4%)	525 (72.8%)
No		151 (31.6%)	196 (27.2%)
Bisexual (%)			
Yes		12 (2.5%)	14 (1.9%)
No		466 (97.5%)	707 (98.1%)
Heterosexual (%)			
Yes		100 (20.9%)	105 (14.6%)
No		378 (79.1%)	616 (85.4%)
From endemic countries (%)			
Yes		60 (12.5%)	61 (8.5%)
No		418 (87.5%)	660 (91.5%)
Vertical transmission (%)			
Yes		2 (0.4%)	1 (0.1%)
No		476 (99.6%)	720 (99.9%)
CD4 count at switch (copies/mL)			
Mean (SD)		675.6 (285.0)	717.1 (264.2)
Median (IQR)		630.0 (488.0-840.0)	679.0 (535.0-869.0)
ARV treatment duration at switch (in years)			
Mean (SD)		15.2 (5.5)	8.1 (5.2)
Median (IQR)		16.9 (11.5-18.9)	7.1 (3.7-11.5)
Time since HIV diagnosis at switch (in years)			
Mean (SD)		16.9 (6.5)	10.6 (6.6)
Median (IQR)		17.7 (12.6-20.8)	9.7 (5.3-14.8)
Number of prior treatment changes at switch			
Mean (SD)		10.1 (5.7)	4.5 (2.8)
Median (IQR)		9 (6-13)	4 (2-6)
Mutations documented at switch			
M184 V/I mutation			
Yes		54 (11.3%)	37 (5.1%)
No		102 (21.3%)	280 (38.8%)
Not tested		322 (67.4%)	404 (56.1%)
Other NRTI mutation(s) (except M184 V/I)^b			
Yes		59 (12.3%)	54 (7.5%)
No		97 (20.3%)	263 (36.5%)
Not tested		322 (67.4%)	404 (56.0%)
M184 V/I and at least one other NRTI mutation(s)			
Yes		44 (9.2%)	25 (3.5%)
No		112 (23.4%)	292 (40.5%)
Not tested		322 (67.4%)	404 (56.0%)
History of virologic failure at switch			
Yes		437 (91.4%)	N/A
No		41 (8.6%)	N/A
Exposure to mono/dual NRTI therapy at switch^c			
Yes		171 (35.8%)	N/A
No		307 (64.2%)	N/A

Reason for discontinuation of the previous treatment/switch to dolutegravir	Side effects/intolerance	121 (25.3%)	183 (25.4%)
	Simplification	234 (48.9%)	358 (49.6%)
	Others	97 (20.3%)	116 (16.1%)
	Missing variable	26 (5.5%)	64 (8.9%)
History of hepatitis B at switch^d	Positive for HbsAg	19 (4.0%)	16 (2.2%)
	Negative for HbsAg	459 (96.0%)	705 (97.8%)
History of hepatitis C at switch^d	Positive for anti-HCV	48 (10.0%)	41 (5.7%)
	Negative for anti-HCV	430 (90.0%)	680 (94.3%)

SD, Standard deviation; MSM, men who have sex with men; ARV, Antiretroviral; HIV, Human immunodeficiency viruses; HbsAg, Hepatitis B surface antigen; N/A, Not applicable^aAt dolutegravir switch unless reported differently; ^b other documented resistance mutations included mutations at position 70, 67, 65, 210, 41, 74, 215, 69 in the group of exposed and 69, 41, 215, 67, 65, 70, 74, 151 in the group of unexposed. ^c Monotherapy with one or two NRTIs for at least one month; ^d Patients who have not been tested for HbsAg or anti-HCV antibodies were considered negative.

Tableau 2. – Crude and adjusted Hazard ratio for the association between post-switch virologic failure and exposure

Exposure	Person-years (n=1148) ^a	Number of virologic failures	Incidence rate (95% CI)	Crude HR (95% CI)	Multivariate adjusted HR ^b (95% CI)	IPTW marginal HR [†] (95% CI) ^c
Unexposed: Optimal therapy only without virologic failure before switch (n=695)	1082.62	15	0.014 (0.008-0.023)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)
Exposed: Mono/dual NRTI therapy and/or virologic failure before switch (n=453)	654.01	13	0.019 (0.011-.034)	1.46 (0.69-3.07)	1.14 ^d (0.44-2.93)	0.84 (0.35-2.01)
Individual exposure^g						
Mono/dual NRTI therapy	235.29	2	0.008 (0.002-.033)	0.62 (0.11-2.75)	0.15 ^e (0.02-1.19)	
Previous virologic failure	596.26	12	0.020 (0.011-0.035)	1.48 (0.70-3.18)	1.24 ^f (0.50-3.10)	

CI, Confidence interval; HR, Hazard Ratio; NA, Not applicable.

^a Analysis included 1148 PLHIV (51 patients excluded because they had no VL measures after switch)

^b Adjusted using the change in estimates method for the variables among the list described in the method section that changed the HR by +/-5%

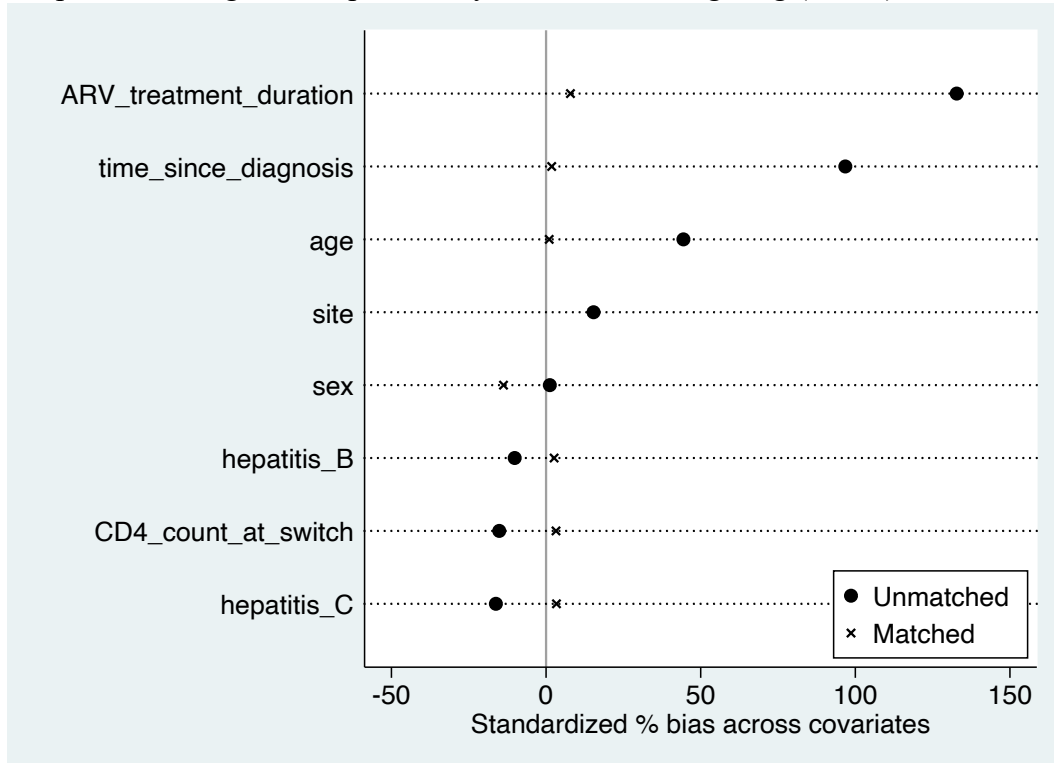
^c Marginal HR estimated by IPTW with cox regression model.

^d Multivariate model adjusted for the following variables measured at dolutegravir switch: age, treatment duration, number of treatment discontinuation, reasons for discontinuation of the previous treatment and sex.

^e Multivariate model adjusted for the following variables measured at dolutegravir switch: age, treatment duration, time since HIV diagnosis, number of treatment discontinuation, reasons for discontinuation of the previous treatment, history of hepatitis C at switch and sex

^f Multivariate model adjusted for the following variables measured at dolutegravir switch: age, time since HIV diagnosis, number of treatment discontinuation and sex. G Non mutually exclusive (total failure in individual category did not sum up total virologic failure in the combined group because virologic failure occurred in patients exposed to both individual group)

Supplemental Digital Content (Figure S1): Standard differences in unmatched and matched samples following inverse probability of treatment weighting (IPTW)*



*The following specification best fitted the models: Interaction for CD4 at switch, duration of treatment, infection duration, number of treatment changes, and age and quadratic terms for CD4 at switch.

5.2. Article 2

Titre

Treatment switch to dolutegravir with 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) in comparison to continuation with protease inhibitor/ritonavir among patient with HIV at risk for prior NRTI resistance: a cohort analysis of real-world data

Auteurs

Mohamed N'dongo Sangaré,^{1,2} Jean-Guy Baril,^{3,4,5} Alexandra de Pokomandy,^{6,7} Steve Ferreira Guerra,⁸ Mabel Carabali,⁸ Claudie Laprise,¹⁰ Réjean Thomas,¹¹ Marina Klein,⁶ Cécile Tremblay,^{4,5,12,13} Michel Roger,^{4,5,12,13} Costa Pexos,⁶ Zoë R Greenwald,^{11,12} Nima Machouf,³ Madeleine Durand,¹³ Isabelle Hardy,^{4,5,12,14} Mamadou Dakouo,¹ Andrea Trevisan,^{1,2} Louise Laporte,² Mireille E Schnitzer,^{1,8,9} Helen Trottier^{1,2}

Affiliations

¹Department of Social and Preventive Medicine, Université de Montréal;

²Sainte Justine University Hospital Center;

³Clinique de médecine urbaine du Quartier latin;

⁴Faculty of Medicine, Université de Montréal;

⁵Centre hospitalier de l'Université de Montréal

⁶Chronic Viral Illness Service, McGill University Health Centre;

⁷Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, McGill University;

⁸Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University;

⁹Faculty of Pharmacy, Université de Montréal

¹⁰Division of Oral Health and Society, McGill University;

¹¹Clinique Médicale L'Actuel;

¹²Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto.

¹³Department of Microbiology, Infectious Diseases and Immunology, Université de Montréal

¹⁴Department of Medical Microbiology and Infectiology, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

État actuel de l'article : Cet article a été publié à la revue *Open Forum In Infectious Diseases (OFID)*. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Sep 4;7(11). Il fait l'objet du « choix de l'éditeur ».

Contribution de l'étudiant : L'étudiant a participé à la conception de l'étude, à la collecte et au nettoyage des données. Il a fait toutes les analyses statistiques et a rédigé le premier draft du manuscrit qui a été révisé par les co-directeurs. Tout ce travail a été fait sous la supervision directe de la Pr Helen Trottier et des co-directeurs de thèse (Dr Jean-Guy Baril et Dr Alexandra de Pokomandy).

Corresponding author : Professor Helen Trottier, 3175 Côte-Sainte-Catherine, Room B.17.002, Montréal, Québec, Canada H3T 1C5, 514-345-4931, ext.7152, email : helen.trottier@umontreal.ca

Alternate corresponding author: Mohamed N'dongo Sangaré, 3175 Côte-Sainte-Catherine, Room B.17.003.17, Montréal, Québec, Canada H3T 1C5, 514-345-4931, ext.7411, email: mohamed.ndongo.sangare@umontreal.ca

Abstract

Background: Switching antiretroviral regimens when HIV viremia is controlled for a new regimen is challenging when there is the potential for prior nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) resistance. The objective was to study virologic outcomes after switching to dolutegravir compared to remaining on a boosted protease inhibitor (PI/r) regimen in people with HIV (PWH) with prior documented virologic failure and/or exposure to mono/dual NRTIs. **Methods:** We used the Quebec HIV Cohort including 10,219 PWH whose data were collected at four sites in Montreal, Canada. We included all PWH with documented virologic failure or exposure to mono/dual NRTI therapy who were virologically suppressed on PI/r-based regimen for at least 6 months on or after Jan 1st, 2014 (n=532). A marginal structural Cox model analysis was used to estimate the effect of the switch to dolutegravir on virologic outcome compared to remaining on PI/r. The outcome was defined as two consecutive viral loads (VL) >50 copies/mL or one VL>50 copies/mL if it occurred at the last VL available. **Results:** Among 532 eligible participants, 216 (40.6%) had their regimen switched to dolutegravir with two NRTIs whereas 316 (59.4%) remained on the PI/r with two NRTIs. The weighted hazard ratio (HR) for the effect of dolutegravir switch on virologic failure compared to patients whose regimen remained on PI/r was 0.57 (95% CI: 0.21-1.52). **Conclusion:** We did not find evidence of an increased risk for virologic failure after switching to dolutegravir from PI/r among patients with previous virologic failure or prior exposure to mono/dual NRTI.

Keywords: Antiretroviral regimen (ART), dolutegravir switch, protease inhibitor /ritonavir (PI/r), previously documented virologic failure and prior exposure to mono/dual NRTI combination antiretroviral therapy.

Introduction

It remains unknown whether people with HIV (PWH) who are virologically suppressed on a boosted protease inhibitor (PI/r) regimen but who are at risk for prior nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) resistance can be safely switched to dolutegravir. The European AIDS Clinical Society (EACS)¹ and US Department of Health and Human Services (DHHS)² recommend, when contemplating a regimen switch in these situations, to maintain a suppressive regimen or to replace it only if the other two NRTIs in the antiretroviral therapy (ART) combination are effective in maintaining virologic suppression¹ or to consult an HIV specialist.²

Previous studies with the first-generation of Integrase Strand Transfer inhibitors (INSTIs) have showed that the replacement of an ART among patients with previously documented virologic failures, or proven or suspected resistance mutations, lead to more virologic failures than the maintenance of the boosted protease inhibitors (PI) regimen. For example, the SWITCHMRK study showed that replacing lopinavir/ritonavir regimen by raltegravir led to more virologic failures in a population with prior treatment failures.³ Following these results, switch studies have excluded patients with prior virologic failures or resistance mutations or those who were exposed to suboptimal mono/dual NRTI therapies.⁴⁻⁷

However, even if these strategies have never been tested, there are indirect indications that the second generation of INSTIs could be an effective therapeutic choice for switch strategies in experienced patients with documented virologic failure or resistance mutation. Unlike raltegravir and elvitegravir, INSTIs such as dolutegravir or bictegravir are recognized to have a high genetic barrier with fewer side effects and lower risk for resistance mutations at failure.⁸⁻¹¹ The efficacy of dolutegravir is well recognized for the replacement of ART among patients without documented virologic failure or resistance mutations.^{4,8,12} Some studies have also showed that dolutegravir was superior or non-inferior to the first-generation of INSTIs or to protease inhibitor/ritonavir (PI/r) in experienced and naïve patients.¹³⁻¹⁶ Moreover, some treatment failure studies have showed the superiority of a dolutegravir based regimen. The DAWNING study¹⁷ showed the superiority of dolutegravir with two NRTIs when comparing dolutegravir to PI/r among patients with current virologic failure to a first line non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) based regimen. The SAILING study¹⁸ showed that given with an optimized background regimen, dolutegravir was superior to raltegravir in experienced patients failing their current regimen. These

data support the high genetic barrier to resistance of dolutegravir and its potential role in switching therapy in case of prior presumed or documented resistance.

The objective of our study was to analyze virologic outcomes after switching to dolutegravir compared to remaining on a boosted protease inhibitor (PI/r) regimen in PWH with prior documented virologic failure and/or exposure to mono/dual NRTIs. A weakness of many observational studies is that they ignore the longitudinal nature of exposure and confounding. The aim of our study was also to avoid these pitfalls by applying an established causal inference method in order to provide strong evidence with “real-world” data.

Methods

The Quebec HIV Cohort is an observational cohort of PWH followed in four centers specialized in HIV care in Montreal. Sites included two community clinics ‘Clinique médicale l’Actuel (CMA)” and “Clinique de médecine urbaine du Quartier Latin (CMUQL)” and two hospital clinics: “Centre hospitalier de l’Université de Montréal (CHUM)” and “McGill University Health Center (MUHC)”. Patient charts were used to prospectively collect data at every clinical visit that usually take place every three to six months. Data collection was done independently in each center. It began in 1985 at CMA, in 1997 at CMUQL, and in 1989 at both CHUM and MUHC. Data were integrated into individual databases using ACCESS and were merged into a central database using encryption while considering visits belonging to the same patient followed across several sites. After the validation step (data completeness and correction), 10,219 PWH were included in the Cohort of whom 5,844 were currently being followed in clinics as of August 31st, 2017. The following variables were assessed: date of HIV diagnosis, socio-demographic variables (age, sex, centers), and risk factors for HIV acquisition. We also used time-varying variables documented or potentially updated at every patient’s visit including ART received, resistance mutations, and biochemical laboratory results (CD4 count, viral load (VL), and testing for anti-HCV antibodies and hepatitis B surface antigen (HbsAg)). The mean (standard deviation, SD) and median (interquartile range, IQR) age at entry in the Quebec HIV Cohort were respectively 37·4 years (10·3) and 36·4 years (30·1-43·8), males constituted 84·1% of the cohort, and patients belonged to different risk groups (men who have sex with men, injection drug users, those who were infected by vertical transmission and those from endemic countries).

We included all PWH in the cohort who, on January 1st, 2014 or later, had documented virologic failure and/or who had been exposed to mono/dual NRTI therapy, and who were virologically suppressed on a PI/r-based ART for at least six months. The PIs considered in the study included lopinavir, darunavir or atazanavir. The inclusion of PWH with previously documented virologic failure in the cohort was based on the definition of virologic failure recommended by the Guidelines for adults living with HIV used by health professionals in Quebec¹⁹ which is defined as follows: a documented VL>1000 copies/mL after 16 weeks of therapy, or VL>400 copies/mL after 24 weeks, or two consecutive VL>50 copies/mL after 48 weeks or after having reached suppressive viremia (< 50 copies/mL), or VL>50 copies/mL at discontinuation treatment. Prior exposure to mono/dual NRTI therapy was defined as any previous exposure to a single-NRTI or two-NRTIs for at least one month. The mono NRTI therapy included zidovudine or didanosine used until 1997. Dual NRTI therapy included the following combinations: lamivudine/zidovudine, lamivudine/stavudine, didanosine/lamivudine, zalcitabine/zidovudine, didanosine/zidovudine, zalcitabine/lamivudine and didanosine/stavudine that were used between 1996 and 2005.

There were 532 PWH who, on January 1st, 2014 or later, had documented virologic failure and/or who had been exposed to mono/dual NRTI therapy based on these definitions, and who were all on a virologically suppressed PI/r-based ART for at least six months. This included 15 new users of PIs who fulfilled these criteria after January 1st, 2014. The Quebec HIV Cohort and this study protocol were approved by the Research Ethics Boards (REBs) of the MUHC and Sainte Justine University Hospital Center.

Statistical analysis

A survival analysis was conducted to analyse the risk of virologic failure of patients initially on a virologically suppressed boosted protease inhibitor (PI/r) regimen where some eventually switched to dolutegravir. The index date or time zero was defined as January 1st, 2014 or the earliest subsequent date where the inclusion criteria were met. An exploratory Kaplan Meier (KM) plot with an unadjusted Peto-Prentice test were used to estimate and compare the cumulative incidence of virologic outcome in the group that maintained their original regimen versus the patients who eventually switched (PI/r +2 NRTIs maintenance versus dolutegravir+2NRTIs switch). Following the Target Trials approach,²⁰ for the main analysis treatment switch was defined as the first change in regimen from PI/r to dolutegravir, and switched patients were considered exposed to dolutegravir

thereafter. The follow-up time was considered from time 0 until a virologic failure occurred or, for censored observations, the last visit for which a VL measurement was available. In the case of therapy interruption outside of the treatment switch of interest, patients were censored on the date of interruption. The outcome of post-index date virologic failure was defined as two consecutive VL>50 copies/mL or one VL>50 copies/mL if the last VL available was VL>50 copies/mL.

We fit a marginal structural Cox model to estimate the effect of time-dependent exposure to dolutegravir on the hazard of virologic outcome using the approach described by Fewell et al.^{21,22} The database was discretized into 5 months intervals. We applied stabilized inverse probability of treatment and censoring weights (IPW) using logistic regression models for the probability of therapy switch to dolutegravir and for the probability of not being censored at every 5-month time point (t). These models were adjusted for past CD4 counts (continuous) as a time-dependent variable and baseline covariates (measured at time zero), namely: ART duration (continuous), HIV infection duration (continuous) and age (continuous). Missing CD4 values were replaced by the most recent documented CD4 value. A 5% truncation was used for the censoring weights due to large values. To approximate the hazard ratio (HR) for the effect of exposure at time t to dolutegravir with two NRTIs on virologic outcome in the marginal structural Cox model, we used our IPW in a pooled logistic regression conditional on switch status at time t.²³ All statistical analyses were performed using STATA version 14 software with the pscore package (StataCorp, College Station, Texas, USA).

Results

Among 532 eligible participants, 216 (40.6%) had their regimen switched to dolutegravir with two NRTIs whereas 316 (59.4%) remained on their PI/r with two NRTIs regimen throughout follow up. Our definition of previous documented virologic failure included virtually no patient (only 2 per group) with a failure based on a VL 50-100). Most patients continued the same two NRTIs when switching to dolutegravir with 17.6% (38/216) who also have had a switch to two new NRTIs. Figure 1 shows the details regarding the selection of PWH in the study. Table 1 shows the characteristics of patients at index date according to exposure status; mean age (SD) was 50.8 years (9.5) and 52.6 years (8.6) for patients whose regimen was switched to dolutegravir and for those who remained on PI/r, respectively. The NRTI backbones used with dolutegravir in the switch group were abacavir / lamivudine (73.6%) or tenofovir disoproxil / emtricitabine (26.4%). In the

PI/r maintenance group, 39.2 % used abacavir / lamivudine, 58.9% tenofovir disoproxil / emtricitabine and 1.9 % tenofovir disoproxil / lamivudine and the PI used was lopinavir in 26.6% (84/316), darunavir in 39.6% (125/316) and atazanavir in 33.8% (107/316). There were 199 PWH tested for mutations before time 0, from which 84 cases documented M184 V/I mutations. Among the subjects tested in the dolutegravir switch group, 32.5% (25/77) had the M184 V/I mutation while 48.4% (59/122) of those tested in the PI/r maintenance group had that mutation. Among the 25 PWH with M184V whose regimen was switched to DTG, 60% (15/25) included the backbone abacavir/lamivudine and 40% (10/25) included tenofovir disoproxil/emtricitabine. There was no virologic failure in this subpopulation. Among the subjects tested for genotyping before time 0, other NRTIs resistance mutations (in mutation sites: M41, K65, D67, T69, K70, L74, Y115, Q151, L210 and T215) have been found in 37.7% (29/77) patients of the dolutegravir switch group and in 46.7% (57/122) of the PI/r group. One PI mutation was documented in a patient who switched to dolutegravir compared to 0 patient in the PI/r group while INSTI resistance mutations (all mutation site E138) were documented among 4 patients in dolutegravir group compared to 5 in the PI/r group.

Figure 2 shows the crude cumulative incidence of patients whose regimen was switched to dolutegravir and those whose regimen was maintained on PI/r. A total of 28 post-index virologic failures occurred in the cohort (5 in the dolutegravir switch group and 23 in the PI/r maintenance group). The crude cumulative incidence of virologic failure at 2 years was 1.1% (95% CI: 0.2-4.4) for patients whose regimen was switched to dolutegravir and 6.3%, (95% CI: 4.0-9.8) for those who remained on PI/r (Peto-Prentice test p-value=0.15). Virologic failure outcome was defined using the last available VL>50 copies/mL for 80% (4/5) and 30.4% (7/23) of the patients who switch to dolutegravir and those who remain on PI/r, respectively. Among patients who switch to dolutegravir (n=216) and among those who remained on PI/r (n=316), 20 and 86 were censored because of treatment discontinuation, respectively. Table 2 presents the hazard ratio estimated following the IPW marginal structural model. The point estimate suggests that dolutegravir switch is associated with a better outcome but, the wide confidence interval for the hazard ratio do not allows us to conclude that a difference exists (weighted HR, 0.57; 95% CI: 0.21-1.52). If we restricted the analysis to only patients with documented M184 mutation (n=84, total follow-up time of 152.9 person-years), the crude cumulative incidence of virologic failure at 24 months for patients whose regimen was switched to dolutegravir and for those whose regimen remained on

PI/r were 0% (0-0) and 4.3% (1.7%-16.3%), respectively (p-value/Log-rank test=0.42) (data not shown).

Discussion

There is only indirect evidence that a 2 NRTIs + PI/r virologically suppressed regimen could be replaced by a 2 NRTIs + dolutegravir regimen and these switches are not openly recommended for patients with previously documented virologic failure or prior exposure to suboptimal mono/dual NRTI.^{1,2} Our study, undertaken among patients with previously documented virologic failure or prior exposure to suboptimal therapy, brings new support to this strategy. In addition, it suggests virologic outcomes may be better after dolutegravir switch compared to PI/r maintenance e.

Previous studies (4 randomized controlled trials (RCTs) and 1 observational study) have clearly shown the virologic efficacy of dolutegravir in both naïve and experienced patients.^{14,15,24-26} Dolutegravir may also offer some advantages including a high genetic barrier and a reduced risk of lipid disorders.^{4,27} INSTIs are also recognized to not alter the size of virus reservoirs or immune activation.²⁸ There is uncertainty, however, regarding the safety of dolutegravir switch among PWH who have previously documented virologic failure, prior exposure to suboptimal therapy or presence of resistance mutations. Some studies (RCTs, meta-analyzes and observational studies) have clearly shown the superiority of dolutegravir over other first generation INSTIs.²⁹⁻³² Some studies have also showed the superiority or non-inferiority of dolutegravir compared to PI/r regimen in patients without documented virologic failure or resistance mutations. For example, the NEAT022 study,⁴ a RCT, showed no statistically significant difference between patients whose regimen was switched to dolutegravir and those who remained on PI/r: (92.2% of switched patients (n=205) and 87.0% of maintained patients (n=210) had a VL<50 copies/mL at 96 weeks of follow-up for a mean difference of 5.2% (95% CI: -0.6-11). This study concluded that dolutegravir was non-inferior but excluded patients with documented prior virologic failure or resistance mutations. In the context of the treatment of a current virologic failure, DAWNING,¹⁷ an RCT among patients failing a first line NNRTI based regimen showed a superiority of dolutegravir with two NRTIs compared to PI/r with two NRTIs after 48 weeks of follow-up with an adjusted mean difference of 13.8% (95% CI: 7.3–20.3). Chen et al.,³³ in an observational study of patients on a virologically suppressed regimen, did not show a difference in the virologic outcome (VL> 50 copies/mL) at 48 weeks between PWH whose regimen was switched to dolutegravir (1.1%) compared to those who

remained PI/r (3·8%), for a mean difference of -2·7% (95% CI: -5·5-0·5). In this study, 44·4% and 19·5% had previous documented virologic failures in the group on dolutegravir and on PI/r, respectively. Interestingly, 97·1% (34/35) and 96·2% (25/26) of switched and unswitched patients with documented M184 mutations had a VL <50 copies/mL at 48 weeks, respectively. These results were corroborated by the study by Sörstedt et al.³⁴ who compared patients with previous NRTI mutations (122 whose regimen was switched to dolutegravir and 122 whose regimen was maintained on PI/r) and found that the proportions of virologic success were 96·7% and 97·5% respectively after a median of follow-up of 78 weeks. In this study, M184 V/I and NRTI mutations were the most common mutations and were documented in 36·5% and 27·7% of patients in dolutegravir and PI/r groups, respectively. Interestingly, there was an absence of new NRTI and INSTI mutations in patients who switched on dolutegravir. The study 4030³⁵ also showed the virologic efficacy of dolutegravir in patients with pre-existing NRTI resistance. In this study, at 48 weeks, 89·4% (42/47) and 94·1% (32/34) had a VL<50 copies/mL for patients with M184V/I on bictegravir and dolutegravir, respectively. Finally, the prospective cohort study of five European cohorts studying patients on abacavir/lamivudine/dolutegravir did not conclude a difference in virologic outcomes between the groups of patients with M184 mutation.³⁶ In this study with a median follow-up of 289 days, the virologic failure incidence in patients with and without M184V/I mutation was not statistically significant different (29·8 per 1000 person-years (95%CI: 11·2-79·4) vs. 13·6 (95% CI: 8·4-21·8), respectively). Our study, undertaken among patients with previously documented virologic failure and/or prior exposure to mono/dual NRTI combination antiretroviral therapy, did not demonstrate a difference in the virologic outcomes of patients whose regimen was switched to dolutegravir in comparison with those whose regimen was maintained on PI/r.

Our study also has significant methodological strengths despite certain weaknesses including the potential for unmeasured confounding bias, inherent to all observational design. We used marginal structural models to control for time-dependent confounding by CD4 count that also has the potential to be influenced by prior exposures and other variables. Marginal structural models allow us to define causal effects between the time-dependent exposure and the outcome though estimation depends on several factors including the above mentioned no-unmeasured-confounders assumption and a well-defined exposure (comparison of treatment options after a virologic failure or after switch). The analysis was based on an established causal inference method conceived to provide strong evidence using observational and “real-world” data. Valid causal

inference relies on underlying assumptions which include positivity, consistency, non-interference and absence of unmeasured confounders.³⁷ Positivity was empirically validated by verifying the size of the weights. Compliance with the consistency criterion is credible as we followed target trials approach²⁰ and the observed exposure corresponds to an intervention that we could hypothetically assign. Compliance with the non-interference criterion is also credible since it does not seem plausible that the exposure of one person affects the counterfactual result of another. The absence of unmeasured confounding factors cannot be guaranteed, although subject matter knowledge leads us to believe that the likely confounding variables have been measured and considered in the model. Our study has also a high potential for generalizability with a non-negligible sample size of patients followed across 4 sites with appreciable follow-up time. It is however important to mention that a very small number of virologic failure occurred during follow-up, which limits the power of the study for the comparison of treatment groups. It would also have been interesting to have genotyping data from patients who experienced virologic failures after time 0, but this was not done systematically in our observational study.

Our study adds to the body of evidence suggesting that switching to dolutegravir is likely a safe option for patients controlled on PI/r who have prior resistance although larger studies are still needed to have more precise estimates of virologic failure among such patients. Dolutegravir, recognized as offering some advantages including a high genetic mutation barrier, reduced risk of lipid disorders, and no impact on the virus size reservoirs or immune activation,^{4,27,28} may offer a safe and desirable option for ART replacement for patients on a PI/r regimen with antecedent of virologic failure or prior exposure to mono/dual NRTI.

Funding

This work was supported by an unrestricted Grant from ViiV Healthcare and the Réseau FRQS SIDA-MI. MNS was supported by a doctoral award from Islamic Development Bank, Merit scholarship Program for High Technology (2013-2016), Doctoral award from Université de Montréal (Additional tuition fees waiver scholarships for international student and scholarships for end of PhD studies). HT holds a salary award (Research Scholar) from the Fonds de la recherche du Québec en santé (FRQ-S) and a New investigator salary award from Canadian Institutes of Health Research (CIHR). AdP holds a salary award (Research Scholar) from the Fonds de la

recherche du Québec en santé (FRQ-S). MBK is supported by a Tier I Canada Research Chair. MES holds a New Investigator Salary Award from CIHR.

Acknowledgments

The authors are grateful to Anne-Fanny Vassal, Maliheh Vaziri and Mariève Beauchamp (CMA), to Meryem Merabi (CMUQL), to Catherine Deshaies and Joseph Niyibizi (Sainte-Justine Hospital), to Tudor Luncean (CHUM Hospital), to Jessica Lumia and Leo Wong (MUHC) and to all other contributing research staffs for help in collecting and managing data in all sites.

Authors' contributions

All authors of this research paper have directly contributed to the conception and design (HT, MNS, JGB, AdP, MES, RT, MK, CT, MD, MR, SFG), or acquisition of data (MNS, JGB, RT, MK, CT, LL, ZRG, CP, NM, MD, MR, IH, HT), or data management, analysis and interpretation (MNS, HT, MC, MES, SFG, JGB, AdP, CL, NM, MD, AT) of the study. MNS, HT, JGB and AdP wrote the first draft of the manuscript. All authors have subsequently read, revised, and approved the version that is being submitted.

Potential conflicts of interest

HT has received unrestricted grants from ViiV Healthcare, Merck and Gilead Sciences. JGB has received honoraria for consulting for ViiV Healthcare, Merck and Gilead Sciences and, for participation as a speaker at conferences from Merck and Gilead Sciences. His institution (CMUQL) has received research grants from GlaxoSmithKline, Merck, and Gilead Sciences. AdP's institution participates in several pharmaceutical clinical trials for HIV antiretrovirals and HCV treatments in which she is the site co-investigator or principal investigator (ViiV Healthcare, Janssen, Merck, Gilead Sciences), and has received honoraria for consulting in advisory board meetings for ViiV Healthcare and Merck. RT has received honoraria for consulting for ViiV Healthcare, Merck, and Gilead Sciences, and for participation as a speaker at conferences from Merck and Gilead Sciences. His institution (CMA) has received research grants from GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Merck and Janssen. All other co-authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. EACS Guidelines version 10.0., November 2019. https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0_final_2_2.pdf (accessed april 2020).
2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Departements of Health and Human Services. December 2019. <https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf> (accessed 06/04/2020).
3. 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.
4. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, et al. Immediate Versus Deferred Switching From a Boosted Protease Inhibitor-based Regimen to a Dolutegravir-based Regimen in Virologically Suppressed Patients With High Cardiovascular Risk or Age ≥ 50 Years: Final 96-Week Results of the NEAT022 Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2019; 68(4): 597-606.
5. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(7) : 581-9.
6. Trottier B, Lake J, Logue K, et al. Switching to Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Fixed Dose Combination (ABC/DTG/3TC FDC) from a PI, INI or NNRTI Based Regimen Maintains HIV Suppression, . 55th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, CA; 2015.
7. Pozniak A, Markowitz M, Mills A, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(7) : 590-9.
8. 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. *The lancet HIV* 2019.
9. Navarro J, Santos JR, Silva A, et al. Effectiveness of Once/Day Dolutegravir Plus Boosted Darunavir as a Switch Strategy in Heavily Treated Patients with Human Immunodeficiency Virus. *Pharmacotherapy* 2019; 39(4): 501-7.
10. Nyaku AN, Zheng L, Gulick RM, et al. Dolutegravir plus lamivudine for initial treatment of HIV-1-infected participants with HIV-1 RNA $< 500\ 000$ copies/mL: week 48 outcomes from ACTG 5353. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2019.
11. Joly V, Burdet C, Landman R, et al. Dolutegravir and lamivudine maintenance therapy in HIV-1 virologically suppressed patients: results of the ANRS 167 trial (LAMIDOL). *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2019; 74(3): 739-45.
12. Trottier B, Lake JE, Logue K, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. *Antivir Ther* 2017; 22(4): 295-305.

13. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014; 383(9936): 2222-31.
14. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013; 381(9868): 735-43.
15. Baldin G, Ciccullo A, Capetti A, et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (TDF) or elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/TDF in virologically suppressed HIV-infected patients in clinical practice: results from a multicentre, observational study. *HIV Med* 2019; 20(2): 164-8.
16. Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. *The lancet HIV* 2017; 4(12): e536-e46.
17. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *Lancet Infectious Diseases* 2019; 19(3): 253-64.
18. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013; 382(9893): 700-8.
19. La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH – Guide pour les professionnels de la santé du Québec. In: Québec Gd, editor. ISBN : 978-2-550-83215- Last updated January 2019. Available at : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000733/?&date=DESC& sujet=vih-sida&critere=sujet>; January 2019.
20. Hernan MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol* 2016; 183(8): 758-64.
21. Fewell Z, Hernan MA, Wolfe F, Tilling K, Choi H, Sterne JAC. Controlling for Time-dependent Confounding using Marginal Structural Models. *The Stata Journal* 2004; 4(4): 402-20.
22. Hernan MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology* 2000; 11(5): 561-70.
23. Xiao Y, Abrahamowicz M, Moodie EE. Accuracy of conventional and marginal structural Cox model estimators: a simulation study. *Int J Biostat* 2010; 6(2) : Article 13.
24. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390(10107): 2063-72.
25. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390(10107) : 2073-82.
26. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infectious Diseases* 2013; 13(11): 927-35.

27. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380(9841) : 581-90.
28. Moron-Lopez S, Navarro J, Jimenez M, et al. Switching from a protease inhibitor-based regimen to a dolutegravir-based regimen: a randomized clinical trial to determine the effect on peripheral blood and ileum biopsies from ART-suppressed HIV-infected individuals. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2018.
29. Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-Experienced Subjects With Raltegravir-Resistant HIV Type 1 Infection: 24-Week Results of the VIKING Study. *Journal of Infectious Diseases* 2013; 207(5): 740-8.
30. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *Journal of Infectious Diseases* 2014; 210(3): 354-62.
31. Rusconi S, Adorni F, Tau P, et al. Dolutegravir (DTG)-containing regimens after receiving raltegravir (RAL) or elvitegravir (EVG): Durability and virological response in a large Italian HIV drug resistance network (ARCA). *J Clin Virol* 2018; 105 : 112-7.
32. Jiang J, Xu X, Guo W, et al. Dolutegravir(DTG, S/GSK1349572) combined with other ARTs is superior to RAL- or EFV-based regimens for treatment of HIV-1 infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS Res Ther* 2016; 13(1): 30.
33. Chen GJ, Sun HY, Chang SY, et al. Effectiveness of switching from protease inhibitors to dolutegravir in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors as maintenance antiretroviral therapy among HIV-positive patients. *International journal of antimicrobial agents* 2019.
34. Sorstedt E, Carlander C, Flamholz L, et al. Effect of dolutegravir in combination with Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) on people living with HIV who have pre-existing NRTI mutations. *International journal of antimicrobial agents* 2018; 51(5): 733-8.
35. Sax PE, Rockstroh JK, Luetkemeyer AF, et al. Switching to bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults with HIV. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020.
36. Olearo F, Nguyen H, Bonnet F, et al. The impact of M184V/I mutation on the efficacy of abacavir/lamivudine/dolutegravir regimens prescribed in treatment-experienced patients. *Journal of the International AIDS Society* 2018; 21.
37. Hernan MA, Robins JM. *Causal Inference: What If*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2020.

Tableau 1. – Baseline characteristics of patients (n=532) with prior virologic failure or exposure to mono/dual NRTI therapy according to ART exposure group

Patient characteristics measured at baseline (index date)		PWH whose regimen was switched to dolutegravir with two NRTIs (n=216)	PWH whose regimen remained on PI/r with two NRTIs (n=316)
Age in years	Mean (SD)	50.8 (9.5)	52.6 (8.6)
	Median (IQR)	51.2 (44.9-56.9)	52.4 (47.5-57.8)
Sex, N (%)	Male	190 (87.9%)	272 (86.1 %)
	Female	26 (12.1%)	44 (13.9 %)
Risk factor for HIV acquisition, N (%)	MSM	153 (70.8%)	222 (70.2 %)
	Bisexual	7 (3.2%)	10 (3.2 %)
	Heterosexual	46 (21.3%)	59 (18.7 %)
	From endemic	20 (9.3%)	33 (10.4 %)
	Vertical transmission	2 (0.9%)	1 (0.3 %)
Backbones, N (%)	Abacavir/lamivudine	159 (73.6%)	124 (39.2%)
	Tenofovir disoproxil/emtricitabine	57 (26.4%)	186 (58.9%)
	Tenofovir disoproxil/lamivudine	0 (0%)	6 (1.9%)
CD4 count (cells/mm³)	Mean (SD)	675.9 (287.9)	618.9 (288.9)
	Median (IQR)	621.5 (480.0-851.0)	590.0 (430.0-748.0)
HIV Infection duration (in year)	Mean (SD)	15.3 (6.1)	16.8 (4.9)
	Median (IQR)	15.9 (11.0-19.0)	17.5 (15.5-19.3)
ART duration (in years)	Mean (SD)	13.6 (5.0)	16.8 (4.9)
	Median (IQR)	15.2 (9.9-17.0)	17.5 (15.5-19.3)
Mutations 184V/I, N (%)	Yes	25 (32.5%)	59 (48.4 %)
	No	52 (67.5%)	63 (51.6%)
	Not tested	139	194
Others NRTIS mutations*	Yes	29 (37.7%)	57 (46.7%)
	No	48 (62.3%)	65 (53.3%)
	Not tested	139	194
Previous documented virologic failure	Yes	204 (94.4%)	152 (48.1%)
	No	12 (5.6%)	164 (51.9%)
Previous exposure to mono/dual NRTI therapy**	Yes	64 (29.6%)	217 (68.7%)
	No	152 (70.4%)	99 (31.3%)
Hepatitis B history, N (%)	Positive for HbsAg	8 (3.7%)	39 (12.3 %)
	Positive for anti-HCV	28 (12.9%)	46 (14.6 %)

PWH; people with HIV, SD; standard deviation. IQR; Interquartile Range (25%-75%), MSM; men who have sex with men, ART; antiretroviral therapy.

*Others NRTIs mutations in mutation sites : M41, K65, D67, T69, K70, L74, Y115, Q151, L210, T215.

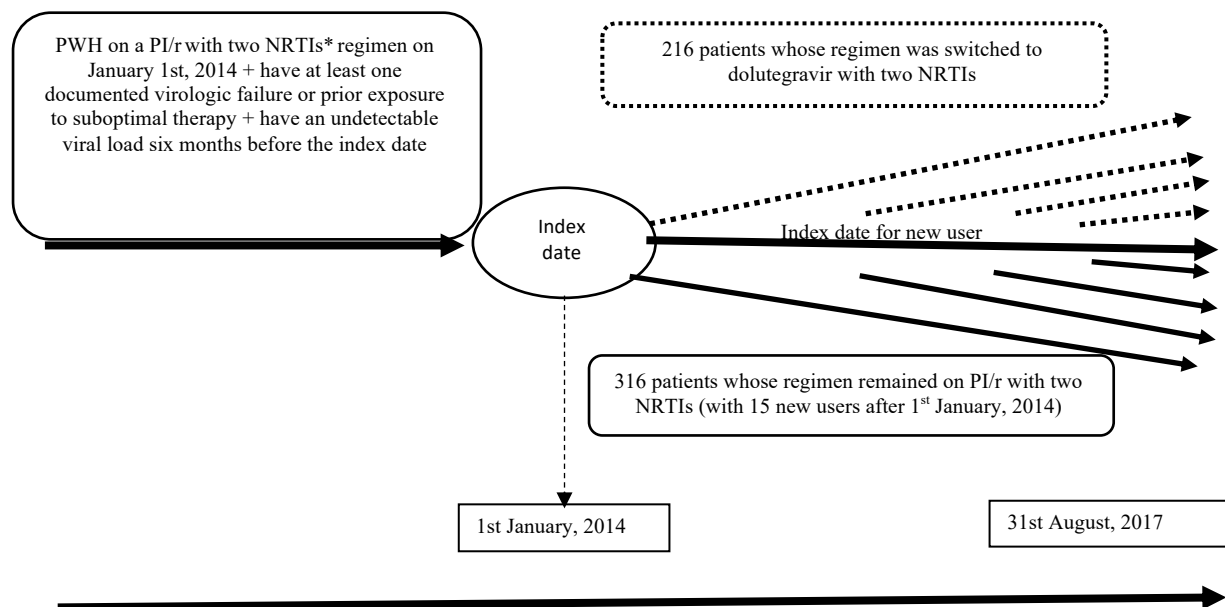
**Monotherapy or dual with one or two NRTIs for at least one month before baseline.

Tableau 2. – Marginal structural Cox model estimates for the effect of treatment regimen on post-index virologic failure (n=532)

Exposure	Person-years	Number of virologic failure	Crude HR (95% CI)	IPTW*IPCW weighted marginal structural model HR (95% CI)
Exposure to PI/r with two NRTIs	723·56	23	1 (Reference)	1 (Reference)
Exposure to dolutegravir with two NRTIs	291·54	5	0·54 (0·23-1·24)	0·57 (0·21-1·52)

HR: Hazard Ratio; 95% CI: 95% confidence interval, IPTW: inverse probability of treatment weights; IPCW: inverse probability of censoring weights; NRTIs: *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*; PI/r: protease inhibitor/ritonavir

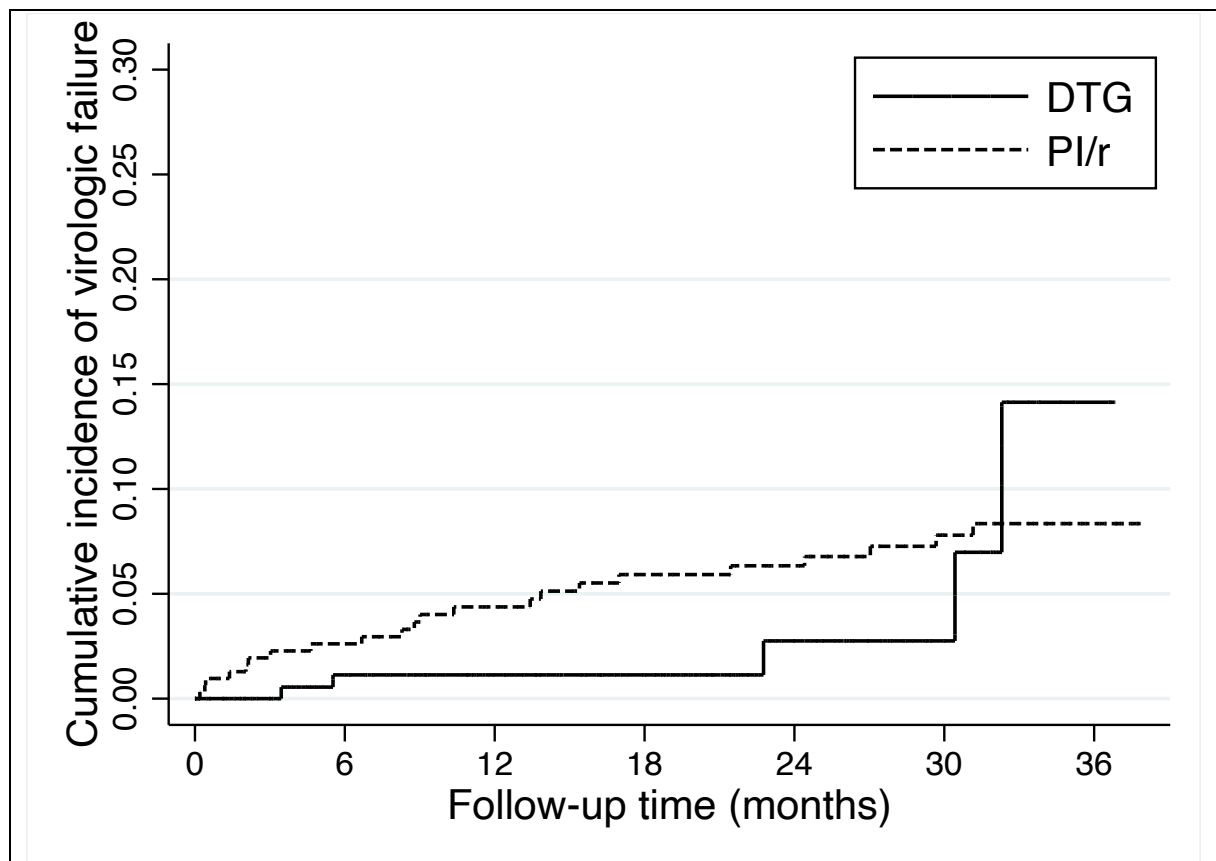
Figure 1. – Patients from the Quebec HIV Cohort who were eligible for the study



PHW, People with HIV; PI/r, Protease inhibitor/ritonavir; NRTIs, nucleoside reverse-transcriptase inhibitors

*NRTIs = abacavir+lamivudine or tenofovir disoproxil +emtricitabine or tenofovir disoproxil +lamivudine

Figure 2. – Cumulative incidence of post-index virologic failure for PWH whose regimen was maintained on PI/r relative to those whose regimen was switched to dolutegravir



	0	6 months	12 months	18 months	24 months	30 months	36 months
Exposed: PWH whose regimen was switched to dolutegravir +2 NRTIs during follow-up							
Number at risk	205	167	136	103	50	24	4
Failure		2	0	0	1	0	2
Cumulative incidence (%) (95% CI)		1.1 (0.28-4.4)	1.1 (0.28-4.4)	1.1 (0.28-4.4)	2.7 (0.8-9.6)	2.7 (0.8-9.6)	14.1 (4.5-39.7)
Unexposed: PWH whose regimen remained on PI/r + 2 NRTIs throughout follow-up							
Number at risk	314	287	261	232	213	170	122
Failure		8	5	4	1	3	1
Cumulative incidence (%) (95% CI)		2.6 (1.3-5.2)	4.4 (2.6-7.4)	5.9 (3.7-9.4)	6.4 (4.0-9.9)	7.8 (5.1-11.8)	8.3 (5.5-12.5)

Peto-Prentice p-value=0.15. DTG; dolutegravir, PI/r; protease inhibitor/ritonavir, NRTIs; *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, PWH; people with HIV, CI; confidence interval.

5.3. Article 3:

Titre: Virologic outcome with abacavir/tenofovir disoproxil backbone among people living with HIV who have previously documented virologic failure or prior exposure to suboptimal therapy

Auteurs:

Mohamed N'dongo Sangaré,^{1,2,3} Alexandra de Pokomandy,^{4,5} Jean-Guy Baril,^{6,7,8} Claudie Laprise,⁹ Marina Klein,⁴ Réjean Thomas,¹⁰ Cécile Tremblay,^{7,8,11,12} Michel Roger,^{7,8,11,12} Costa Pexos,⁴ Zoë R Greenwald,^{10,13} Nima Machouf,⁶ Madeleine Durand,¹⁴ Isabelle Hardy,^{7,8,11,12} Benoît Lemire,⁴ Mamadou Dakouo,¹ Louise Laporte,² and Helen Trottier^{1,2}

Affiliations:

¹ Department of Social and Preventive Medicine, Université de Montréal;

² Sainte Justine University Hospital Center;

³ Department of health sciences, Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue

⁴ Chronic Viral Illness Service, McGill University Health Centre;

⁵ Department of Family Medicine, McGill University;

⁶ Clinique de médecine urbaine du Quartier latin;

⁷ Faculty of Medicine, Université de Montréal;

⁸ Centre hospitalier de l'Université de Montréal;

⁹ Division of Oral Health and Society, Faculty of Dentistry McGill University;

¹⁰ Clinique Médicale L'Actuel;

¹¹ Department of Microbiology, Infectious Diseases and Immunology, Université de Montréal;

¹² Department of Medical Microbiology and Infectiology, Centre hospitalier de l'Université de Montréal;

¹³ Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto.

¹⁴ Internal Medicine service, Centre hospitalier de l'Université de Montréal and CHUM research center.

État actuel de l'article : Cet article sera soumis.

Contribution de l'étudiant : L'étudiant a participé à la conception de l'étude, à la collecte et au nettoyage des données. Il a fait toutes les analyses statistiques et a rédigé les premiers jets du manuscrit qui ont été révisés par les co-directeurs. Tout ce travail a été fait sous la supervision directe de la Pr Helen Trottier et des co-directeurs de thèse (Dr Jean-Guy Baril et Dr Alexandra de Pokomandy).

Corresponding author: Dre Helen Trottier.

3175 Côte-Sainte-Catherine, Room B.17.002, Montréal, Quebec, Canada H3T 1C5

Phone number: 514-345-4931, ext.7152, Fax number: 514-345-4801

Email : helen.trottier@umontreal.ca

Abstract

Background: Antiretroviral (ARV) therapy options are sometimes limited for people living with HIV (PLHIV) who have been previously exposed to suboptimal therapy (exposed to mono/dual nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI)) or who have documented virologic failure or NRTI resistance. The efficacy of the non-standard backbone abacavir/tenofovir disoproxil fumarate (ABC/TDF) among these PLHIV has never been assessed. The objective of this study was to compare the virologic outcomes of patients on non-standard backbone (ABC/TDF) with those who remained on standard backbones (defined as abacavir/lamivudine (ABC/3TC), tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) or tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine (TDF/3TC)) among patients carrying documented or presumed NRTI resistance mutations.

Methods: Data from the Quebec HIV cohort was used. PLHIV with prior documented virologic failure and/or exposure to suboptimal therapy taking an ARV therapy composed of a standard NRTI backbone as defined above and third non-NRTI ARV on January 2006 were eligible for this study. A Cox proportional hazards model was used to compare time to virologic failure during follow-up between people who remained on a standard backbone and those who were switched to the non-standard backbone (ABC/TDF). Virologic failure was defined as two consecutive viral loads (VL) > 50 copies/ml or one VL > 50 copies/ml if it was the last available VL.

Findings: Among the 673 eligible patients, 666 (99.0%) remained exposed to standard NRTIs backbone with a third ARV while 7 (1.0%) were subsequently switched to ABC/TDF with a third non NRTI ARV agent. The 6-years cumulative incidence of virologic failure was 16.7% (1/7, 95% CI: 2.5- 72.7) among patients on ABC/TDF compared to 34.0% (228/666, 95% CI: 30.0-37.9) among those on standard backbones. ABC/TDF backbone was not statistically associated with a lower risk of virologic failure compared to those who remained on standard backbones (adjusted HR=0.45 (95% CI: 0.06-3.36)).

Conclusion: In this population of PLHIV with previous documented virologic failures and/or previous exposure to suboptimal therapy taking a 3 drug ARV therapy composed of two classes, our low powered study could not identify a difference in the risk of virological failure between participants who were switched to a ABC/TDF backbone compared to those remaining on standard backbones.

Keywords: Human immunodeficiency virus (HIV), antiretroviral (ARV) therapy, non-standard backbone, previous virologic failure, exposure to mono/dual NRTI therapy, virologic outcome

Introduction

Antiretroviral (ARV) therapy is usually based on the combination of different classes of ARVs (1, 2) using as backbone two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). Currently recommended backbone combinations currently include abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) (3-7), tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and emtricitabine (FTC) (8), TDF and 3TC (9) or tenofovir alafenamide (TAF) and FTC (10, 11). However, other non-standard combinations have sometimes been used in second- or third-line ARV therapy if resistance, intolerance, drug interactions, or comorbidities precluded against use of recommended ARV therapy. One such non-standard backbone combination is ABC/TDF. While never studied in randomized trials, it has sometimes been prescribed for experienced PLHIV with documented NRTI resistance to 3TC or FTC, or at risk for such prior resistance, to ensure the ARV therapy contained at least 3 active molecules, an important guiding principle followed for many years (2). No previous study has analyzed the effectiveness of the backbone ABC/TDF in comparison to currently recommended or standard backbones among treatment experienced patients. The objective of this observational study was to compare the risk of virologic failure for PLHIV who have previous documented virologic failure or prior exposure to suboptimal therapy (mono/dual nucleoside NRTI) taking an ARV therapy composed of ABC/TDF with a third agent of a different class, versus an ARV regimen composed of a standard backbone also with a non-NRTI third agent.

Methodology

We used data from the Quebec HIV cohort study. This observational cohort includes 10,219 PLHIV followed in four HIV care sites in Montreal including two community clinics: “Clinique médicale l’Actuel (CMA)” and “Clinique de médecine urbaine du Quartier Latin (CMUQL)” and two hospital clinics: “Centre hospitalier de l’Université de Montréal (CHUM)” and “McGill University Health Center (MUHC)”. Data collection began in 1985 and 1997 in CMA and CMUQL, respectively and in 1989 in CHUM and MUHC. As of August 31, 2017, 5,844 patients were being actively followed in these sites. More details on the design of the study has been published previously (12, 13). Data collected included age, sex, HIV diagnosis date, site, clinical visit date, risk factors for HIV acquisition, ARV therapy, reason for ARV discontinuation, date of HIV diagnosis, CD4, HIV viral load (VL), hepatitis C antibodies (anti-HCV), hepatitis B surface

antigen (HbsAg) and HIV resistance mutations. The Research Ethics Boards (REBs) of each participating clinical site approved the study.

Patients selection

For our analysis, we included all patients who were receiving a standard dual NRTIs backbone (ABC/3TC or TDF/FTC or TDF/3TC) with a single third agent of a different class on 01 January 2006 and who were at risk of having previously developed resistance to NRTIs (Figure 1). Since most participants have not been tested for HIV resistance mutations, patients at risk for NRTI mutations were identified as patients with at least one prior documented virologic failure, or prior exposure to suboptimal ARV therapy. Previous documented virologic failure was defined as follows: VL >1000 copies/mL after 16 weeks of therapy, or VL >400 copies/mL after 24 weeks or two consecutive VL >50 copies/mL after 48 weeks or after having reached suppressive viremia (14). Exposure to a single-NRTI or two-NRTIs for at least one month since HIV diagnosis was considered as an exposure to suboptimal ARV therapy.

Statistical analysis

Virologic outcome of patients exposed to an ABC/TDF backbone was compared to the virologic outcome of those who remained exposed to an ABC/3TC or TDF/FTC or TDF/3TC backbone using survival analysis. Time 0 (index date) was defined as the date of January 1, 2006 for patients on standard backbone (ABC/3TC, TDF/FTC and TDF/3TC) and the date of the beginning of the non-standard therapy for those who were eventually switched to an ABC/TDF backbone. During follow-up, patients were censored if a 4th molecule was added to their ARV therapy, if the NRTI backbones were stopped or modified for an option other than those accepted in their exposure group, or in case of therapeutic interruption. Switch of the 3rd agent was allowed, as long as the NRTI backbone remained in the options of their exposure category. The outcome of interest was virologic failure, defined as two consecutive VL > 50 copies/mL or one VL > 50 copies/ mL if it was the last VL available. Descriptive statistics were produced using mean (standard deviation (SD)), median (interquartile range (IQR)) for continuous variables and proportions for categorical variables. Kaplan Meier's method was used to estimate and compare the cumulative incidence of virologic failures between groups.

Cox proportional hazards models were used to estimate the crude and adjusted hazard ratios (aHR) with its 95% confidence intervals (CI). Adjustment in the multivariate models for potential confounders was done considering the following variables measured at the index date: prior ARV treatment duration (continuous), VL (<50, 50-200, 200-1000, 1000-5000, 5000-100 000 and >100 000 copies per mL), age (continuous), history of hepatitis B (positive or negative HbsAg), history of hepatitis C (positive or negative anti-HCV), M184V mutations (yes, no or not tested), other NRTIs mutations (yes, no or not tested), sites and sex (male or female) and the following time-varying variables during follow-up: CD4 and the therapeutic class of the 3rd agent (NRTI, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI), Protease inhibitor (PI), chemokine receptor CCR5 antagonist, fusion inhibitor and Integrase Strand Transfer inhibitors (INSTI)). Confounding was controlled using 5% change in estimates method; potential confounders were included in the final multivariate models if they changed the crude HR by +/- 5%. All statistical analyzes were done using STATA version 14 software (StataCorp, College Station, Texas, USA).

Results

A total of 673 patients were eligible for our study (Figure 1) including 7 who were eventually exposed to the non-standard backbone ABC/TDF in the course of follow-up. The total follow-up time was 3827.7 person-years. Table 1 shows the descriptive characteristics by backbone exposure categories. The median age was 43.5 years (IQR: 40.1-56.2) and 45.3 (IQR:40.6-51.3) years for patients on ABC/TDF backbone and for those on standard backbones, respectively. The median follow-up time after the index date was 4.7 years (IQR:4.0-9.7) and 10.2 (IQR:4.2-11.2) respectively for patients with an ABC/TDF backbone and those on standard backbones. Figure 2 presents a Venn diagram showing the mutual presence of proved resistance mutation (M184V or other NRTI mutations), previous exposure to suboptimal therapy and previous documented virologic failure according to the studied groups. Among the 7 patients who have been exposed to an ABC/TDF backbone, 3 (42.9%) were exposed to prior documented virologic failure alone without the presence of the others. Among the 666 patients on standard backbones, this proportion was 55.3% (368/666).

The cumulative incidence of virologic failure reported on Figure 3 was lower among patients on ABC/TDF backbone compared to those on standard backbones but the difference was not statistically significant (log-rank test: p-value=0.29). The cumulative incidence of virologic failure after 6 years of follow-up was 16.7% (1/7, 95%CI: 2.5%-72.7%) among patients on

ABC/TDF backbone and 34.0% (228/666, 95%CI: 30.0%-37.9%) among patients on standard backbone. Patients with documented mutations did not experience virologic failure during follow up time. Table 2 presents the association between virologic failure and ARV regimen studied. PLHIV on ABC/TDF backbone had a lower risk to develop virologic failure compared to those who remained exposed on standard backbones but this was not statistically significant (adjusted HR=0.45, 95% CI 0.06-3.36).

Discussion

In our study undertaken using observational data from PLHIV with previous documented virologic failures or exposure to suboptimal ARV therapy, we could not identify a statistically significant difference in risk of virologic failure between ABC/TDF-based regimen and ARV combinations including standard backbones.

A few previous studies evaluated the use of ABC/TDF in regimens containing 3 or 4 NRTIs without other classes of ARV and showed poor results with virologic failures occurring in up to 64% at 3 months (15-20). These types of approaches are not recommended. Gilliam et al. (18) studied the use of ABC/TDF including other ARV classes, but the study was only descriptive, and the small number of subjects (26 treatment experienced patients including some on 3TC or zidovudine) makes any conclusion difficult. Di Giambenedetto and al. (21) in an observational cohort of treatment experienced patients (n=307 patients) who also studied the combination of ABC/TDF with a 3rd ARV have described a lower risk of virologic failures than above previous studies, but the study was only descriptive and do not allow any conclusion. Globally, previous studies showed poor efficacy of regimen in which all drugs were from the same class, i.e. NRTI but no studies have been undertaken to analyze the utility of ABC/TDF compared to standard backbones. In our observational cohort study, PLHIV with documented or presumed prior NRTI resistance, ABC/TDF backbone given with a third agent was not significantly associated with a lower risk of virologic failure compared to standard backbones (given with a third agent different from the NRTI class) (adjusted HR=0.45 (95% CI: 0.06-3.36)). These results were obtained after adjustment for the combined third therapeutic class ARV and other potential confounders.

Our study has strengths and limitations. Our data do not provide an answer to the causal question of the virologic efficacy of ABC/TDF in patients with documented virologic failures and/or previous suboptimal therapy. Although a reduced risk of virologic failure was observed in

our study, statistical power was very low and translated in relative risk that did not reach statistical significance. This question needs to be analysed with a more considerable sample size. It is also possible that many of the past virological failures were due to a low adherence and not to resistance to the virus. If resistance was not previously developed during these prior failure episodes, then any backbone would provide similar effectiveness. It is also possible that existing resistance to 3TC or FTC did not significantly reduce the efficacy of a 3 agent ARV therapy containing these agents because of reduced viral fitness associated with maintenance of the M184V mutation (22, 23).

We recognize that if the viral load is detectable on the index date in the group exposed to standard backbones and the treatment is not modified as is done for the ABC/TDF group, it may be expected for the outcome of virological failure to be reached shortly after inclusion in the study for this group. To examine the impact of this potential bias, we performed a sensitivity analysis by excluding patients whose viral load was detectable on the index date in the group of patients exposed to standard backbones. When comparing the group of patients on ABC/TDF (n=7) to the groups of patients on standard backbone excluding those with detectable viral load at the index date (excluding n=376), the adjusted HR was 2.46 (95% CI = 0.32-18.62) showing a higher risk of virological failure among ABC/TDF group but did not reach statistical significance.

Observational studies are prone to confounding bias although we applied conservative methods for adjustment especially for the third therapeutic class prescribed that was adjusted as a time-varying variable in the regression model. We also exclusively included patients with documented virologic failures or previous exposures to suboptimal therapy. The Quebec HIV cohort provides good external validity for populations with similar characteristics, but there was a limited number of patients exposed to non-standard backbone ABC/TDF taken with only a third agent different from the NRTI class; most patients exposed to ABC/TDF in the cohort were taking 4 or more ARV drugs. This research question is also very complex and poses important challenges. Sophisticated methods that allow to emulate the ideal trial such as time varying cox regression with marginal structural model would have been required to adequately address this question. Causal inference methods would have provided a lower risk of potential confounding and selection bias but positivity, consistency and non-interference were not met while they are important assumptions to fulfill (24). Causal inference was therefore not suitable for our data (24). It is still possible that the 7 PLHIV exposed to ABC/TDF selected with this strategy differed from those who remained

on the standard backbones in ways that we could not measure or adjust for although we carefully adjusted for time-varying third therapeutic class and other variables. Moreover, sensitive analyses were undertaken. We analyzed the entire set of patients with prior virologic failure and/or exposure to suboptimal therapy in the cohort who have been exposed to ABC/TDF regardless of the number of ARVs included in the regimen and results were similar (data not shown).

In conclusion, our results did not demonstrate a significant virologic advantage to use the backbone ABC/TDF instead of standard backbones in patients with documented or presumed prior NRTI resistance mutations with prior documented virologic failure or previous exposure to suboptimal therapy. A more statistical powered study is required to analyse this question.

Authors' contribution

All authors of this research paper have directly contributed to the conception and design (HT, MNS, JGB, AdP, RT, MK, CT, MD, MR, BL), or acquisition of data (MNS, JGB, RT, MK, CT, LL, ZG, CP, NM, MD, MR, IH, HT), or data management, analysis and interpretation (MNS, HT, JGB, AdP, CL, NM, MD) of the study. MNS, HT, JGB and AdP wrote the first draft of the manuscript. All authors have subsequently read, revised, and approved the version that is being submitted.

Conflicts of interest

HT has received unrestricted grants from ViiV Healthcare, Merck and Gilead Sciences. JGB has received honoraria for consulting for ViiV Healthcare, Merck, and Gilead Sciences and for participation as a speaker at conferences from Merck and Gilead Sciences. His institution (CMUQL) has received research grants from GlaxoSmithKline, Merck, and Gilead Sciences. AdP's institution participates in several pharmaceutical clinical trials for HIV antiretrovirals and HCV treatments in which she is the site principal investigator (ViiV Healthcare, Janssen, Merck, Gilead Sciences), and has received honoraria for consulting in advisory board meetings for ViiV Healthcare. RT has received honoraria for consulting for ViiV Healthcare, Merck, and Gilead Sciences, and for participation as a speaker at conferences from Merck and Gilead Sciences. His institution (CMA) has received research grants from GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Merck, and Janssen. All other co-authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgement

The authors are grateful to Anne-Fanny Vassal and Maliheh Vaziri (CMA), to Joseph Niyibizi (Sainte-Justine Hospital), to Tudor Luncean and Stéphanie Matte (CHUM Hospital), to Jessica Lumia and Leo Wong (MUHC) and to all other contributing research staff for their help in collecting and managing data in all sites.

Funding

Funding for the Quebec Cohort was also provided in part by the Réseau FRQS SIDA-MI. MNS was supported by a doctoral award from Islamic Development Bank, Merit scholarship Program for High Technology (2013-2016), and a doctoral award from Université de Montréal. HT holds a salary award (Research Scholar) from the Fonds de la recherche du Québec en santé (FRQ-S) and a New investigator salary award from Canadian Institutes of Health Research (CIHR). AdP holds a salary award (Research Scholar) from the Fonds de la recherche du Québec en santé (FRQ-S). MD holds a salary award (clinician-researcher award) from the FRQ-S.

Reference

1. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines version 10.0. November 2019. Available at: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0_final_2_2.pdf. Accessed april 2020.
2. Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. December 2019. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed April 2020
3. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *The New England journal of medicine*. 2013;369(19):1807-18.
4. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, et al. Abacavir-Lamivudine versus Tenofovir-Emtricitabine for Initial HIV-1 Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(23):2230-40.
5. Fantauzzi A, Florida M, Falasca F, Spanedda P, Turriziani O, Vullo V, et al. Backbone switch to abacavir/lamivudine fixed-dose combination: implications for antiretroviral therapy optimization. *New Microbiologica*. 2015;38(4):531-40.
6. Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P, Castillo SA, Zhao H, Gordon DN, et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults - Results of the ziagen once doily in antiretrovirol combination study. *Jaids-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005;38(4):417-25.
7. Cohen CJ, Kubota M, Brachman PS, Harley WB, Schneider S, Williams VC, et al. Short-term safety and tolerability of a once-daily fixed-dose abacavir-lamivudine combination versus twice-daily dosing of abacavir and lamivudine as separate components: Findings from the ALOHA study. *Pharmacotherapy*. 2008;28(3):314-22.
8. Ford N, Shubber Z, Hill A, Vitoria M, Doherty M, Mills EJ, et al. Comparative efficacy of Lamivudine and emtricitabine: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2013;8(11):e79981.
9. Herath C, Cassetti I, Madruga JV, Etzel A, Suleiman JM, Zhou Y, et al. The 10-year safety and efficacy of a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-containing, once-daily highly active antiretroviral therapy (HAART). *Hiv Medicine*. 2011;12:74-.
10. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2017;75(2):211-8.
11. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015;385(9987):2606-15.
12. Sangaré MN, Baril JG, de Pokomandy A, Ferreira Guerra S, Carabali M, Laprise C, et al. Treatment Switch to Dolutegravir With 2 Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors (NRTI) in Comparison to Continuation With Protease Inhibitor/Ritonavir Among Patients With Human

Immunodeficiency Virus at Risk for Prior NRTI Resistance: A Cohort Analysis of Real-World Data. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(11):ofaa404.

13. Sangaré MN, Baril JG, de Pokomandy A, Laprise C, Deshaies C, Klein M, et al. Impact of previous HIV resistance and virologic failures on virologic outcome following a switch to dolutegravir with 2 NRTIs among people living with HIV. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(47):e23335.

14. Gouvernement du Québec. Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS). La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH - Guide pour les professionnels de la santé du Québec. . In: Québec Gd, editor. ISBN : 978-2-550-83215- Last updated January 2019. Available at :

<https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2018/18-337-01W>. pdf. Accessed April 2020.

15. Balestre E, Dupon M, Capdepon S, Thiebaut R, Boucher S, Fleury H, et al. Virological response to HIV-1 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors-based, tenofovir DF-including regimens in the ANRS Aquitaine Cohort. *Journal of Clinical Virology.* 2006;36(2):95-9.

16. Landman R, Descamps D, Peytavin G, Trylesinski A, Katlama C, Girard PM, et al. Early virologic failure and rescue therapy of tenofovir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: TONUS study. *HIV Clin Trials.* 2005;6(6):291-301.

17. Khanlou H, Yeh V, Guyer B, Farthing C. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of therapy containing once-daily abacavir, lamivudine, and tenofovir DF in treatment-naïve HIV-infected patients. *Aids Patient Care and Stds.* 2005;19(3):135-40.

18. Gilliam BL, Sajadi MM, Amoroso A, Davis CE, Cleghorn FR, Redfield RR. Tenofovir and abacavir combination therapy: lessons learned from an urban clinic population. *AIDS Patient Care STDS.* 2007;21(4):240-6.

19. Hoogewerf M, Regez RM, Schouten WEM, Weigel HM, Frissen PHJ, Brinkman K. Change to abacavir-lamivudine-tenofovir combination treatment in patients with HIV-1 who had complete virological suppression. *Lancet.* 2003;362(9400):1979-80.

20. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, Young B, Berger DS, Lim ML, et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naïve subjects. *J Infect Dis.* 2005;192(11):1921-30.

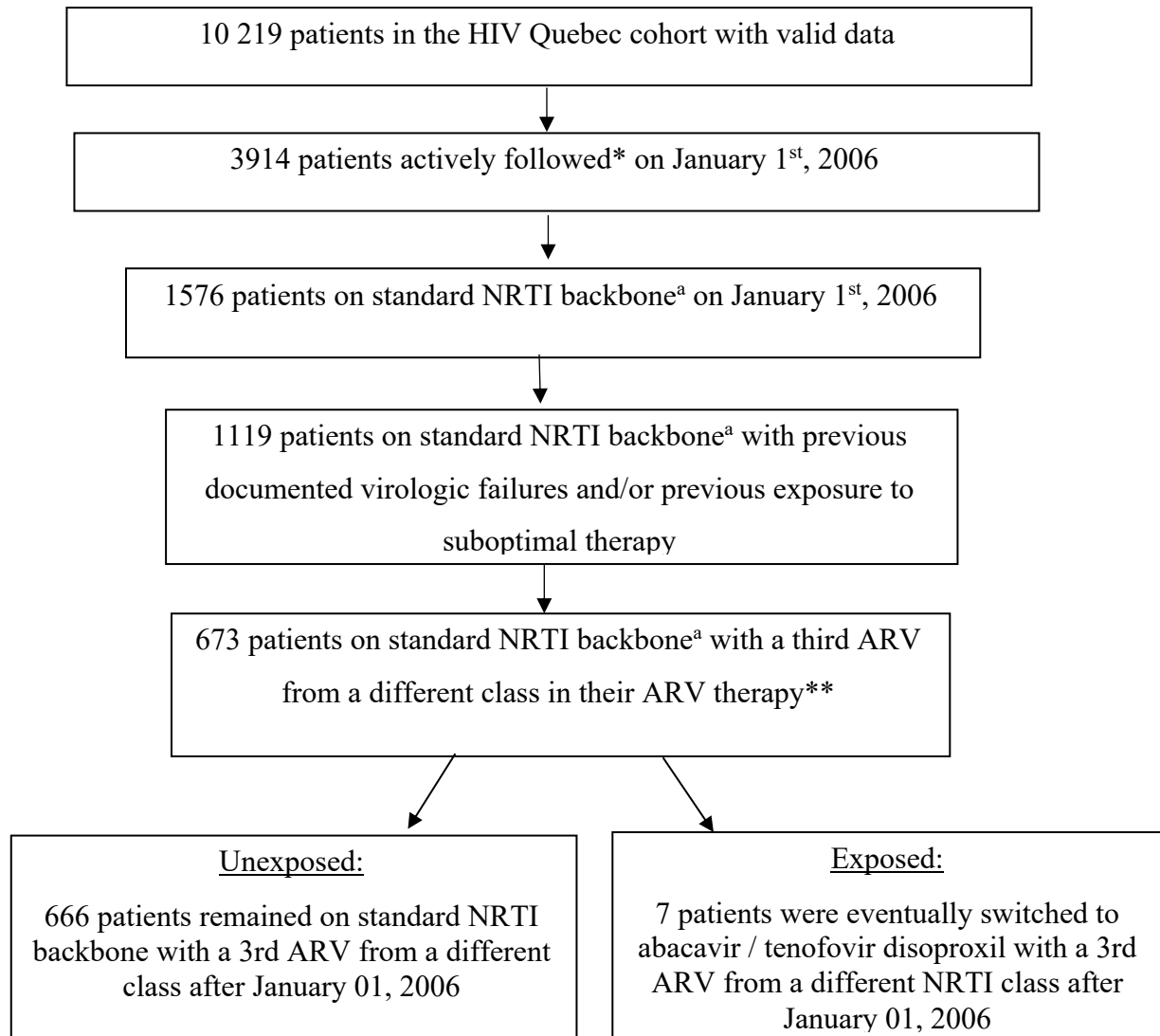
21. Di Giambenedetto S, Torti C, Prosperi M, Manca N, Lapadula G, Paraninfo G, et al. Effectiveness of antiretroviral regimens containing abacavir with tenofovir in treatment-experienced patients: predictors of virological response and drug resistance evolution in a multi-cohort study. *Infection.* 2009;37(5):438-44.

22. Castagna A, Danise A, Menzo S, Galli L, Gianotti N, Carini E, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *Aids.* 2006;20(6):795-803.

23. Wainberg MA, Drosopoulos WC, Salomon H, Hsu M, Borkow G, Parniak MA, et al. Enhanced fidelity of 3TC-selected mutant HIV-1 reverse transcriptase. *Science.* 1996;271(5253):1282-5.

24. Hernan MA, Robins JM. *Causal Inference: What If.* Boca Raton: Chapman & Hall/CRC2020.

Figure 1. – Study flow diagram for eligible patients



ARV; antiretroviral

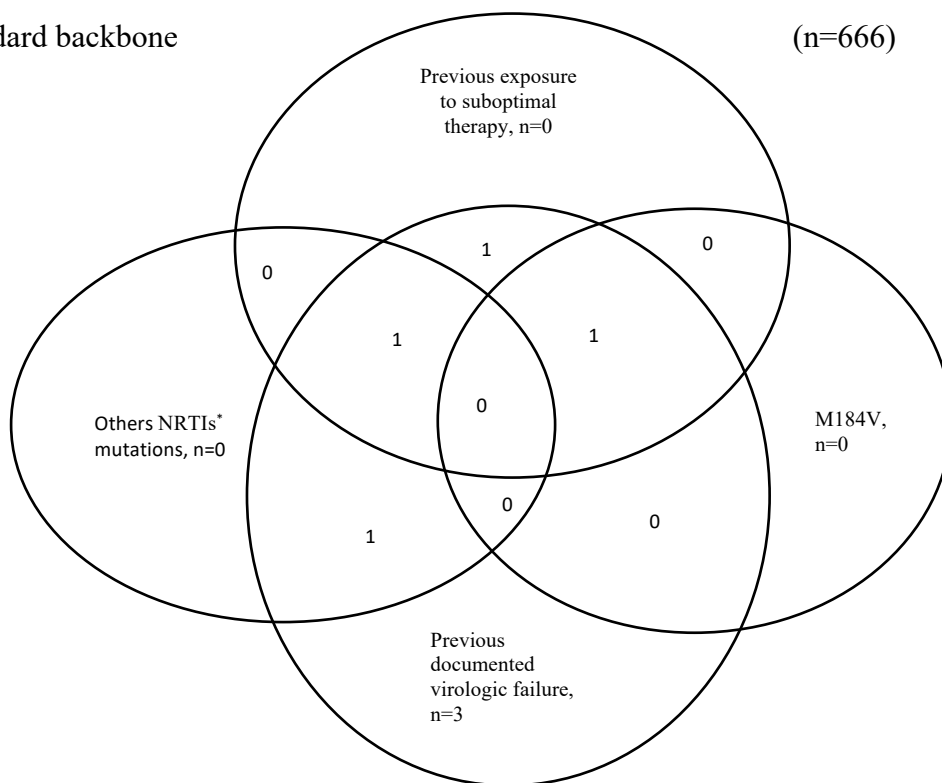
^aStandard nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) backbones included: abacavir/lamivudine, tenofovir disoproxil /emtricitabine, or tenofovir disoproxil /lamivudine.

*Patients actively followed-up were defined as patients with a clinical visit between December 2005 and May 2006.

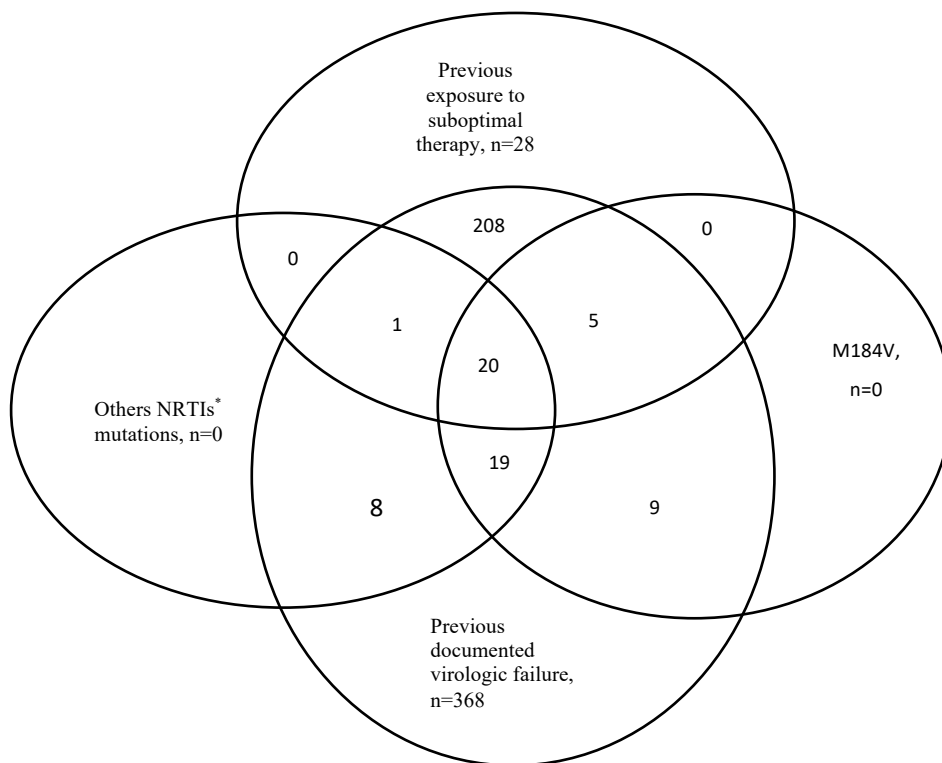
** excluding patients with the following ARV regimen: abacavir/tenofovir/lamivudine or abacavir/lamivudine/zidovudine or abacavir/lamivudine/stavudine or abacavir/lamivudine/didanosine on and after January 2006.

Figure 2. – Venn diagram mutually describing mutations, previous exposure to suboptimal therapy and documented virologic failure in patients a) with ABC/TDF backbone (n=7) and b) with standard backbone (n=666)

a)

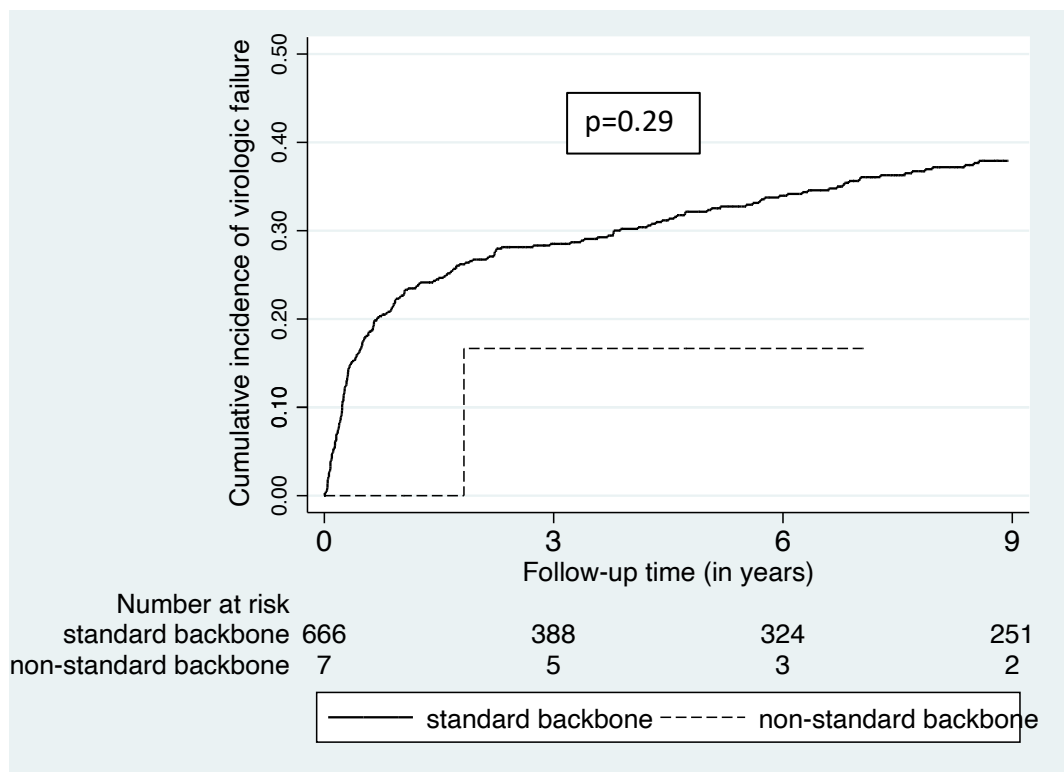


b)



*NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor

Figure 3. – Cumulative incidence of virologic failure according to the backbone



*Non-standard backbone : Abacavir/tenofovir disoproxil fumarate

**Standard backbone : Abacavir/ lamivudine or Tenofovir disoproxil fumarate/ Emtricitabine or Tenofovir disoproxil fumarate/ lamivudine

Tableau 1. – Characteristics^a of eligible patients (n=673)

Patients characteristic		Exposed Non-standard therapy (ABC/TDF) (n =7)	Unexposed* Standard therapy (n=666)
Age at index date (years)	Mean (SD)	46 (7)	45.6 (8.4)
	Median (IQR)	43 (40-56)	45.3 (40.6-51.3)
Sex n (%)	Male	7 (100.%)	580 (87.1%)
	Female	0 (0.%)	86 (12.9%)
Acquisition factors ***	MSM, n (%)	6 (85%)	468 (70.3%)
	Bisexual, n (%)	0 (0%)	12 (1.8%)
	Heterosexual, n (%)	1 (14%)	122 (18.3%)
	From endemic countries, n (%)	1 (14%)	73 (11.0%)
	Vertical transmission, n (%)	0 (0%)	4 (0.6%)
	Blood transfusion	0 (0%)	7 (1.1)
Prior ARV treatment duration at index date (in year)	Mean (SD)	10 (2)	7.6 (3.7)
	Median (IQR)	10 (9-12)	8.2 (5.3-9.9)
Number of treatment discontinuation at index date	Mean (SD)	6 (3)	6.2 (4.4)
	Median (IQR)	5 (3-11)	5.0 (3.0-8.0)
Previous exposure at index date			
Virologic failure without mono/dual NRTI therapy, n (%)		4 (57%)	404 (60.7%)
Mono/dual NRTI therapy without virologic failure, n (%)		0 (0%)	28 (4.2%)
Previous exposure to both, n (%)		3 (42%)	234 (35.1%)
Mutations at index date			
M184V mutation, n (%)	Yes	2 (28%)	53 (8.0%)
	No or no tested	5 (71%)	613 (92.0%)
M184V and others NRTI mutations, n (%)	Yes	1 (14%)	39 (5.9%)
	No or not tested	6 (85%)	627 (94.1%)
M184V without others NRTI mutations, n (%)	Yes	1 (14%)	14 (2.1%)
	No or not tested	6 (85%)	652 (97.9%)
Viral load within 6 months at index date ** n (%) (in copies/ml)	<50	4 (57%)	376 (56.5%)
	50 – 200	0 (0%)	39 (5.9%)
	200 – 1000	1 (14%)	32 (4.8%)
	1000 – 5000	0 (%)	19 (2.9%)
	5000 -100 000	0 (0%)	25 (3.8%)
	>100 000 copies/ml	0 (0%)	6 (0.9%)
	Missing recent VL	2 (28%)	169 (25.2%)
History of hepatitis B at index date	Positive for HbsAg	0 (0%)	66 (9.9%)
	Negative for HbsAg	7 (100%)	600 (90.1%)
History of hepatitis C at index date	Positive anti-HCV	0 (0%)	85 (12.8%)
	Negative anti-HCV	7 (100%)	581 (87.2%)
ARV treatment duration after index date (in year)	Mean (SD)	5 (3)	7.6 (4.1)
	Median (IQR)	4 (4-9)	10.2 (4.2-11.2)
Class of the last documented third ARV during follow-up	NNRTI	3 (42%)	117 (17.6%)
	PI	4 (57%)	381 (57.2%)
	INSTI	0 (0%)	165 (24.8%)
	Others	0 (0%)	3 (0.4%)

SD : Standard deviation, IQR : Interquartile range, ARV : Antiretroviral, NRTI : nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI : non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, PI : Protease inhibitor, INSTI : Integrase Strand Transfer inhibitor, ABC : Abacavir, 3TC : lamivudine, TDF : Tenofovir disoproxil fumarate, FTC : Emtricitabine
^a characteristic at index date (time 0 in survival analysis) or specified otherwise. *Non-exposed = ABC/3TC+TDF/FTC+TDF/3TC; **The variable was considered at index date or to maximum of 6 month before if the viral load was not available at index date; ***not mutually exclusive.

Tableau 2. – Association between virologic failure and treatment regimen

Exposure	Person-year	Virologic failure	Crude HR (95% CI)	Adjusted* HR (95% CI)
Standard backbone (n=666)	3789.2	228	1 (Reference)	1 (Reference)
ABC/TDF (n=7)	38.6	1	0.36 (0.05-2.62)	0.45 (0.06-3.36)

HR: Hazard Ratio; 95% CI: 95% confidence interval, ABC: Abacavir, TDF: Tenofovir disoproxil fumarate

* Adjusted for the following variables measured at the start of the follow-up (index date): the presence of M184V mutation (yes, no, not tested), the presence of NRTI mutation (yes, no, not tested), sex, sites and for the following time varying variable during follow-up: ARV therapeutic class (IP, NNRTI, INSTI, others) and CD4 (continuous).

Chapitre 6 – Discussion et conclusion

Ce chapitre fait un bref retour sur les résultats et présente une discussion en lien avec la littérature et la validité interne pour chaque objectif. D'autres limites ainsi que la validité externe sont aussi discutées de façon générale pour l'ensemble de la thèse. Finalement, l'implication clinique et la contribution de cette thèse sont discutées avant de terminer par une conclusion générale.

6.1. Retour sur l'article 1

Des études antérieures sur les inhibiteurs de l'intégrase de 1^{re} génération ont montré que les changements peuvent être risqués pour les PVVIH ayant une histoire d'échec virologique, d'une mutation de résistance ou qui ont été exposées à une thérapie sous-optimale (Eron et al., 2010; Maggiolo et al., 2003; Martinez et al., 2003; Opravil et al., 2002). Il existe peu de données sur le dolutégravir malgré une plus grande efficacité reconnue de cet inhibiteur de l'intégrase de deuxième génération pour des changements de traitement chez les PVVIH stables avec une histoire d'échec virologique ou de mutation de résistance.

Dans cet article, l'impact potentiel de la présence d'une histoire d'échecs virologique ou d'une exposition antérieure à la thérapie sous-optimale sur l'issue virologique ultérieure chez des PVVIH stables ayant eu un changement au dolutégravir + 2 INTI a été étudié. Les résultats ont montré une issue virologique similaire entre les PVVIH avec ou sans une histoire d'échec virologique ou de thérapie sous-optimale avec un HR pondéré=0,84 (IC95% : 0,35 – 2,01). Par ailleurs, l'analyse de sensibilité effectuée sur les deux expositions (échec virologique et thérapie sous-optimale) séparément a montré des résultats similaires.

Quoique le faible nombre d'issues limite la puissance statistique de détecter une différence si elle existe réellement, l'étude est très rassurante concernant l'efficacité du dolutégravir chez les patients avec mutation de résistance documentée ou suspicion de mutation de résistance. En effet, la taille d'échantillon est grande mais le nombre d'évènements est faible compte tenu de l'efficacité du traitement à maintenir la suppression virologique. De toute évidence, cette faible incidence de l'issue est maintenue dans le groupe de patients avec échec antérieur ou exposition à la thérapie sous-optimale. En somme, les résultats sont très rassurants cliniquement quant à l'efficacité du dolutégravir chez ces patients.

Notre étude observationnelle suggère que le dolutégravir pour des changements de traitement chez les patients stables est efficace quels que soient les antécédents d'exposition à un échec virologique ou à une thérapie sous-optimale aux INTI. Par conséquent, ces résultats peuvent motiver le changement de guides thérapeutiques de prise en charge des PVVIH avec une mutation de résistance documentée ou suspectée. Le dolutégravir a l'avantage d'avoir moins d'effets secondaires et à un risque moindre de développement de mutation. Le remplacement d'un inhibiteur de la protéase/ritonavir par exemple par le dolutégravir dans le régime ARV offre aussi l'avantage de réduire les risques de troubles lipidiques (Chen et al., 2019; Gatell et al., 2019) et potentiellement de maladies cardiovasculaires (Friis-Moller et al., 2003).

6.1.1. Forces et limites

La force de cette étude est la grande taille de l'échantillon. Aussi, l'analyse statistique utilisée dans cette étude, en l'occurrence la pondération par l'inverse de probabilité de traitement (IPTW) à partir de score de propension mesuré à l'entrée dans la cohorte, nous permet de rendre les groupes comparables afin de contrôler les facteurs de confusion avec plus de puissance (Austin et al., 2015).

L'étude a aussi des faiblesses. Certaines variables avaient des données manquantes. Par exemple, les tests de mutation de résistance M184 n'étaient disponibles que chez 39,4% de notre population d'étude (472/1199). Afin de pallier au manque d'information sur les mutations, la variable « histoire d'échec virologique ou d'exposition à la thérapie sous-optimale » a été utilisée comme proxy. Il est important de spécifier cependant que des résultats similaires ont été obtenus lorsqu'on a fait une restriction des PVVIH ayant eu les tests de mutation de résistance.

Il peut exister aussi des limites qui sont inhérentes à toute étude épidémiologique. Ainsi, la validité interne de notre étude peut être entachée par les biais de confusion, de sélection ou d'information.

6.1.2. Biais de sélection

Dans cette étude de cohorte, un biais de sélection pourrait se produire s'il y avait une perte au suivi différentielle, c'est-à-dire que les pertes sont associées autant à l'exposition qu'à l'issue. Comme les pertes au suivi étaient très faibles, un biais de sélection demeure peu probable. Il n'a par ailleurs pas de raison de croire que ces pertes auraient pu être différentielles.

Par ailleurs, la censure (arrêt du dolutégravir) pourrait apporter un biais si cette censure est associée à l'exposition et à l'issue. Par contre, la censure du traitement était peu fréquente (11,3% et 8,5% respectivement pour les groupes exposé et non exposé) et n'a pas été associée à l'exposition.

6.1.3. Biais d'information

Le biais d'information est inévitable dans toute étude. Mais, l'utilisation de test validé, l'harmonisation, la périodicité des mesures et de la collecte de la plupart des variables de l'étude dans les centres limitent ce biais. Aussi, toutes les variables de l'étude ont été mesurées et collectées sans connaissance du statut d'exposition ou d'issue du patient. Et cette façon de procéder limite fortement les possibilités de biais d'information différentiel. Néanmoins, un biais d'information pourrait survenir, dû essentiellement, à une possible imperfection ou différenciation de calibrage des différents appareils utilisés surtout pour la mesure de la charge virale ou le niveau de CD4. Mais, l'existence de ce biais conduirait plutôt à un biais de mesure non différentiel (conservateur) entraînant du coup, une plus forte suspicion de sous-estimation de l'effet estimé (ferait tendre le risque relatif vers 1).

Par ailleurs, dans le cadre du suivi, on aurait pu penser que les PVVIH avec une histoire d'échec virologique, de thérapie sous-optimale ou de mutation de résistance aient un suivi plus rapproché (visites rapprochées ou conseils plus accrus sur l'adhérence au traitement). Par exemple, le suivi plus rapproché des patients avec mutation pourrait amener une plus grande tendance au diagnostic de l'échec virologique chez ces derniers et donc aussi une mesure du risque relatif qui est sur-estimée (HR s'éloignant de 1). D'un autre côté, les patients avec des problèmes d'adhérence pourraient avoir plus de difficulté à demeurer engagés dans les soins.

Aussi, afin d'avoir une définition similaire de l'échec virologique utilisée dans les essais randomisés, notre définition de l'échec virologique après le changement au dolutégravir a inclus une seule mesure de CV > 50 copies/ml lorsque celle-ci survenait à la dernière visite. Cette définition pourrait surestimer le nombre réel d'échec dans chaque groupe quoiqu'elle n'aurait pas d'impact sur la mesure du HR.

6.1.4. Facteurs de confusion

À notre connaissance, les facteurs de confusion connus sont contrôlés dans cette étude, mais il peut exister des facteurs de confusion méconnus ou mal mesurés au moment de l'étude qui peuvent entraîner de la confusion résiduelle. Par ailleurs, certains confondants potentiels non mesurés sont possibles et font l'objet d'une discussion plus générale au bas en lien avec les 3 articles.

6.2. Retour sur les résultats de l'article 2

Dans la prise en charge des PVVIH présentant une histoire d'échec virologique ou de monothérapie/bithérapie aux INTI, le changement de l'inhibiteur de la protéase/ritonavir vers le dolutégravir chez des patients stables (dont la CV est supprimée) n'était pas recommandé au moment de la rédaction du protocole de cette thèse. Ce travail s'est intéressé à cette problématique spécifique et a montré une absence de différence statistiquement significative de risque d'échec virologique chez ces PVVIH qui passent d'un inhibiteur de la protéase/ritonavir + 2 INTI au dolutégravir + 2 INTI avec un HR ajusté=0,57 (IC95%: 0,21 - 1,52).

Notre étude s'ajoute à l'ensemble des données probantes suggérant que le dolutégravir constitue une alternative thérapeutique sécuritaire pour un changement de thérapie chez des PVVIH stables avec un inhibiteur de la protéase/ritonavir et ce, même s'ils ont une preuve ou une suspicion de mutation de résistance.

6.2.1. Forces et limites

Dans cet article, la technique d'inférence causale (modèle structurel marginal) a été utilisée pour répondre à la question de recherche. Cette méthode a permis d'analyser l'effet causal entre l'exposition principale et l'issue virologique et a permis aussi d'assurer la validité interne quant au contrôle des facteurs potentiels de confusion et biais de sélection potentiel.

Une autre force de notre étude est d'avoir utilisé 3 types d'inhibiteurs de la protéase (atazanavir, darunavir et lopinavir) contrairement à d'autres études comme l'étude DAWNING qui a comparé uniquement les patients sous dolutégravir + 2 INTI contre ceux sous lopinavir + 2 INTI. Bien que le dolutégravir constitue une possibilité thérapeutique de changement d'ARV pour les patients sous régime d'inhibiteur de la protéase/ritonavir avec une histoire d'échec virologique,

d'exposition préalable à une monothérapie ou bithérapie aux INTI ou de présence de mutation de résistance, il serait nécessaire d'apprécier son effet à long terme.

Malgré ces forces, cette étude présente aussi des limites. Dans l'utilisation du modèle structurel marginal, les poids des individus ont été calculés à chaque temps. Ainsi, une nouvelle base de données des groupes d'exposés et de non exposés a été créée en fonction des poids. Et, cette nouvelle base de données ainsi créée est plus petite, car elle englobe uniquement les sujets avec des poids similaires. Par ailleurs, une troncature de 5% a été appliquée sur les poids c'est-à-dire les observations avec les poids extrêmes ont été exclues de l'analyse (entraînant une baisse négligeable de l'échantillon).

Une autre limite de l'étude est liée au faible nombre d'échecs virologiques (issue) ultérieur répertorié ce qui peut entraver la puissance de l'étude malgré une grande taille d'échantillon. En effet, les traitements sont efficaces et maintiennent la charge virale indétectable. Ce succès de la thérapie est maintenu dans le groupe de patients qui ont transféré sur le dolutégarvir. Ces données sont cliniquement importantes malgré un intervalle de confiance avec des bornes relativement larges.

6.2.2. Biais de sélection

Le biais de sélection n'est pas très susceptible de survenir puisque les modèles structurels marginaux ont considéré la pondération pour la censure.

6.2.3. Biais d'information

Pour le biais d'information, il peut exister dans notre étude mais a plus de chance d'être non différentiel puisque la collecte d'information se faisait sans connaissance du statut d'exposition ou d'issue.

Il y a aussi la possibilité de biais relié a des facteurs non ou mal mesurés. Par exemple, l'absence de la mesure du niveau d'adhérence des ARV pourrait constituer un biais qui pourrait surestimer ou sous-estimer l'association. Si l'adhérence n'est pas différentielle en fonction de l'exposition, cela n'aurait pas d'impact sur la mesure du risque relatif. En effet, en dépit du fait qu'une plus faible adhérence peut augmenter les échecs virologiques (cette augmentation sera similaire dans les deux groupes), elle n'aurait pas d'impact sur la mesure du risque relatif. Par contre, si l'adhérence est différentielle, cela pourrait entacher la mesure d'association. Par exemple

si l'adhérence est plus grande dans le groupe traité avec dolutégravir, cela aurait pour impact de surestimer l'efficacité du dolutégravir.

Le biais temporel immortel « *immortal time bias* » peut aussi survenir dans une étude de cohorte. Ce biais survient quand il existe un temps de suivi avant que le patient soit mis sous traitement et ce temps d'attente est considéré comme immortel. Ainsi, l'absence de la prise en compte de ce temps d'attente dans les analyses pourrait produire le biais. Dans notre étude, la date de début du traitement au dolutégravir des patients variait dans le temps ce qui pourrait introduire ce biais pouvant entraîner de ce fait un avantage virologique biaisé en faveur du dolutégravir. Mais, ce biais est évité par une méthodologie d'inférence causale tel que le MSM qui a été utilisé pour les analyses statistiques.

6.2.4. Facteurs de confusion

La validité interne peut être affectée par des facteurs de confusion. Cependant, la méthode statistique utilisée (MSM) permet de rendre les groupes équilibrés et comparables (à partir des poids calculés) et par conséquent de contrôler les facteurs potentiels de confusion pertinents en pondérant à chaque temps de suivi. Ce modèle structurel marginal nous permet aussi de contrôler les variables de confusion dépendant du temps et qui sont influencées par l'exposition antérieure comme le niveau de CD4 ou encore pour des biais de sélection potentiels comme la censure.

6.3. Retour sur les résultats de l'article 3

Il arrive parfois que le traitement de fond non standard abacavir/ténofovir disoproxil soit prescrit dans la pratique à certains patients en difficulté dans l'espoir que ce traitement soit plus efficace que le traitement de fond standard. Les quelques études antérieures qui ont évalué le traitement de fond abacavir/ténofovir disoproxil dans des régimes thérapeutiques contenant 3 ou 4 INTI sans d'autres classes d'ARV ont montré des niveaux élevés d'échecs virologiques (Balestre et al., 2006 ; Landman et al., 2005 ; Khanlou et al., 2005 ; Gilliam et al., 2007 ; Hoogewerf et al., 2003 ; Gallant et al., 2005). Cela n'est pas efficace. Par contre, le traitement de fond non standard abacavir/ténofovir disoproxil combiné avec un ARV autre qu'un INTI pourrait amener des résultats supérieurs (Di Giambenedetto and al., 2009 ; Gilliam et al., 2007). Cependant, malgré que ce traitement de fond puisse être utilisé dans la pratique, aucune étude n'a été réalisée pour comparer le traitement de fond abacavir/ténofovir disoproxil aux traitements de fond standards.

Dans cet article, l'efficacité virologique du traitement de fond non standard abacavir/ténofovir disoproxil a été analysée chez des PVVIH avec une histoire d'échec virologique ou de thérapie sous-optimale. Ce travail n'a pas pu identifier une différence statistiquement significative entre le risque virologique des PVVIH sous abacavir/ténofovir disoproxil comparativement à celles sous traitements de fond recommandés associées à un 3^e ARV non INTI (HR ajusté=0,45 (IC95% : 0,06-3,36)).

Il est important de mentionner que cette question de recherche est très complexe et pose des défis importants dans les études observationnelles. Des méthodes sophistiquées d'inférence causale comme le modèle structurel marginal avec régression de Cox variant dans le temps auraient été nécessaires pour répondre adéquatement à cette question. Les méthodes d'inférence causale auraient fourni un risque moindre de confusion potentielle et de biais de sélection mais la positivité, la cohérence et la non-inférence n'ont pas été satisfaites alors qu'il s'agit d'hypothèses importantes à respecter (Hernan et al., 2020). A cet effet, nos données ne fournissent pas de réponse à la question causale sur l'efficacité virologique du traitement de fond abacavir/ténofovir disoproxil. En effet, il persiste un risque de confusion résiduelle et de biais de sélection. Afin de voir l'effet potentiel de ces biais, différentes analyses de sensibilité ont été effectuées. Par exemple, différents points de coupure annuels à partir de 2002 (moment où ces combinaisons ont commencé à voir le jour) ont été utilisés afin de sélectionner les sujets. Nous avons présenté les analyses avec un point de coupure au 1^{er} janvier 2006. Néanmoins, les résultats obtenus divergeaient en fonction des points de coupure quoique tous étaient non statistiquement significatifs (HRajusté=0,33 : IC95% : 0,12 – 0,88 avec un point de coupure au 1^{er} janvier 2002 et HRajusté=1,60 : IC95% : 0,76 – 3,38 avec une coupure au 1^{er} janvier 2004).

6.3.1. Forces et limites

Notre étude est la première étude comparative réalisée entre les PVVIH avec un traitement de fond non standard abacavir/ténofovir disoproxil et ceux avec un traitement de fond standard. Par contre, le nombre de patients éligible a été très faible réduisant ainsi considérablement la puissance statistique. Cette question a nécessairement besoin d'être analysée avec une plus grande taille d'échantillon.

6.3.2. Biais de sélection

Un biais de sélection est plausible dans cette étude. Par exemple, la date index (temps 0 ou date de début du traitement) différait entre les deux groupes et cette situation peut entraîner une non-comparabilité des groupes. Dans l'ensemble, on ne peut pas ignorer le potentiel de biais de sélection de cette étude. De plus, dans cette étude, la censure (arrêt de traitement) représentait 71,4% (5/7) et 40,2% (268/666) respectivement pour les PVVIH avec des traitements de fond non standard et ceux avec le traitement de fond standard quoique cette censure n'était pas liée à l'exposition.

6.3.3. Biais d'information

Ce biais est toujours susceptible de se produire. Cependant, la non-connaissance du statut d'exposition et d'issues amène une plus grande probabilité de biais non différentiel et de sous-estimation du risque relatif. Un biais d'information différentiel est toujours possible cependant comme par l'entremise de la variable de l'adhérence au traitement qui n'a pas été mesurée. En effet, il est possible que les patients sur le traitement de fond non standard soient moins adhérents de façon générale. Cela peut laisser voir plus d'échec dans ce groupe et donc pourrait faire tendre à une sous-estimation de l'efficacité du traitement de fond non standard.

Par ailleurs, vu la spécificité de notre groupe d'exposés (patients sous abacavir/ténofovir disoproxil) à savoir que ce sont des patients qui vont moins bien et présentent le plus souvent une mutation de résistance au M184 présumée ou documentée, on peut penser que ces sujets étaient mieux suivis (nombre de visites) avec une meilleure documentation de leur issue. Cela aurait pu induire un biais d'information différentiel. Par contre, les patients sélectionnés étaient tous des patients avec suspicion ou preuve de résistance ce qui amène un suivi probablement équivalent.

Par ailleurs, dans cette étude, il peut se produire le « *immortal time bias* », mais les présuppositions n'étaient pas réunies pour contrôler ce biais par les méthodes d'inférence causale.

6.3.4. Facteurs de confusion

On peut aussi penser à des biais liés à la présence de facteur de confusion. Quoique les facteurs de confusion connus pertinents aient été tous contrôlés avec l'inclusion des variables dans les modèles multivariés, on peut supposer que des facteurs de confusion potentiels inconnus peuvent exister. En effet, on peut penser que les 7 patients exposés soient différents du comparateur

pour certaines caractéristiques non mesurées ce qui résulterait en une confusion persistante. Par exemple, dans ce travail, on peut suspecter un facteur de confusion par indication, car les cliniciens peuvent avoir une tendance plus accrue à mettre sous abacavir/ténofovir disoproxil les sujets ayant une histoire de mutation de résistance au M184 présente ou suspectée quoiqu'un ajustement pour la variable mutation de résistance M184 a été effectué dans le modèle multivarié.

6.4. Considérations générales

Cette section aborde la validité externe de l'étude et discute de façon générale de potentiels facteurs de confusion non considérés.

6.4.1. Validité externe

Les 4 sites de Montréal représentent environ 70% des PVVIH suivies dans la grande région de Montréal c'est pourquoi nous pensons que nos résultats sont extrapolables à cette population. Nos résultats pourraient aussi être facilement extrapolables à l'ensemble des PVVIH provenant des pays à revenu élevé.

6.4.2. Autres potentiels facteurs de confusion

De manière générale, une limite peut être notée concernant la variable ethnicité ou éducation ou un ajustement n'a pas pu être fait dû à l'absence d'informations complètes sur ces variables. Malgré qu'on ne dispose d'aucune information probante sur le fait que ces dernières pourraient être des confondants dans les analyses effectuées, cette absence de considération de la variable ethnicité pourrait entraîner de la confusion résiduelle (et entraîner une sous ou surestimation des risques relatifs).

6.5. Implication

En termes d'implication, ce travail apporte une contribution importante pour la prise en charge thérapeutique des PVVIH avec une mutation de résistance prouvée ou suspectée. Ces données de grande qualité devraient par ailleurs servir de base à la révision des recommandations des guides thérapeutiques en ce qui concerne le dolutégravir. Par contre, notre étude n'a pas été capable de confirmer que le traitement de fond non standard ABC/TDF amène un avantage par rapport au traitement de fond standard.

6.6. Contribution

Cette thèse a été le 1^{er} travail réalisé avec la cohorte VIH du Québec (données cumulées) et constituait un énorme défi. L'objectif initial de la création de la base de données était de permettre aux cliniciens d'assurer un suivi des patients. C'est par la suite que les 4 bases de données ont été fusionnées dans le but de recherche scientifique. Des vérifications de la qualité des données ont été effectuées lors de leur entrée avec une vérification initiale à la source. Pour la thèse, il était important de mieux coordonner toutes les actions et démarches entre les cliniques permettant de disposer des différentes bases de données. Par la suite, ce fut la phase de collecte supplémentaire des données par rapport à certaines informations manquantes sur certaines variables nécessaires pour la thèse. Après une longue phase de nettoyage et de corrections de certaines informations, des vérifications supplémentaires pour confirmer ou infirmer certaines informations étaient nécessaires. Cette thèse constitue une grande réussite scientifique en ce qui concerne la qualité et la mise à niveau des données obtenues entre les différents sites. Elle a permis une mise à niveau des données dans les différents sites et a favorisé la collaboration multicentrique.

Un des grands avantages de la cohorte est d'avoir permis de retracer de l'information pour un même patient suivi dans les différents sites. Certains patients passent parfois d'une clinique d'étude à l'autre, et cet état de fait entraînait des informations déficitaires du suivi du patient dans un site. Cette thèse a permis de retracer l'historique de traitement des patients entre les sites et des mesures de charge virale et d'éviter ainsi les pertes d'informations qu'un site seul pouvait avoir.

Par ailleurs, la pertinence des problématiques développées dans la thèse a permis de décrocher un financement de la part de ViiV Healthcare à la suite d'un appel d'offres international. Ce travail a aussi bénéficié du financement du comité scientifique de la cohorte VIH du Québec. La cohorte VIH du Québec profite aussi largement des retombées de mon travail avec la mise en place d'études parallèles avec la base de données.

Enfin, au cours de cette thèse, j'ai pu acquérir des connaissances approfondies dans le codage et le nettoyage d'une grande base de données avec tous les défis que cela implique. Aussi, des stratégies méthodologiques innovantes étaient utilisées. Tous ces aspects constituent une valeur ajoutée pour moi et pouvant me servir dans mes recherches ultérieures tant dans le domaine du VIH que dans d'autres domaines connexes de la santé (la co-infection VIH-tuberculose, les co-infections avec les hépatites B et C). Par ailleurs, cette même approche méthodologique pourrait

être réalisée avec le bictégravir qui est une nouvelle molécule très similaire au dolutégravir qui vient d'être mise sur le marché. Aujourd'hui, la plupart des études sur l'efficacité virologique du bictégravir sont faites dans le cadre des essais cliniques randomisés. Avec le recul, il serait possible d'envisager cette méthodologie dans la vie réelle avec cette nouvelle molécule.

6.7. Conclusion

L'atteinte et le maintien de la suppression virologique au cours du suivi thérapeutique des PVVIH demeurent un défi pour les cliniciens, et ce particulièrement pour les PVVIH qui ont une histoire d'échec virologique, une exposition antérieure à la thérapie sous-optimale ou une mutation de résistance. Ce travail a été réalisé afin d'obtenir des données sur l'efficacité de certaines thérapies antirétrovirales qui sont non recommandées mais utilisées dans la pratique chez les PVVIH ayant une histoire d'échec virologique ou thérapie sous-optimale dans un but de mieux contrôler la charge virale des patients mais aussi pour prévenir des effets secondaires importants.

Dans le premier article, les résultats ont suggéré que le dolutégravir + 2 INTI est aussi efficace chez les PVVIH stables avec ou sans histoire d'échec virologique ou d'exposition à une thérapie sous-optimale. Cette étude suggère que les changements thérapeutiques vers le régime dolutégravir + 2 INTI constituent une alternative chez les patients stables sous ARV suppressif en présence de mutations ou de suspicions de mutations. Ces conclusions sont d'autant plus intéressantes que le dolutégravir présente moins de troubles lipidiques comparés à certains IP.

Les résultats du 2^e article de cette thèse suggèrent plus précisément que pour le changement d'ARV chez des patients ayant une charge virale indétectable qui ont des mutations ou une suspicion de mutation de résistance, la combinaison dolutégravir + 2 INTI est aussi efficace que la combinaison de l'inhibiteur de la protéase/ritonavir + 2 INTI. Ces données offrent des preuves supplémentaires que le changement vers le dolutégravir à partir d'un régime inhibiteur de la protéase constitue une option efficace chez des patients avec un échec virologique documenté ou une exposition antérieure aux INTI de façon sous-optimale.

Aussi, les résultats du 3^e article de la thèse n'ont pas montré de différence statistiquement significative dans l'issue virologique des PVVIH sur le traitement de fond non standard avec un 3^e ARV par rapport aux traitements de fond recommandés (abacavir/lamivudine, ténofovir disoproxil/emtricitabine et ténofovir disoproxil/lamivudine) lorsqu'utilisé avec un 3^e ARV chez les

patients avec une mutation de résistance au M184 prouvée ou suspectée. En effet, les résultats n'ont pas été en mesure de montrer un avantage des traitements de fond abacavir/ténofovir disoproxil chez ce type de patients.

De manière globale, nos résultats apportent des données probantes permettant une prise de décision éclairée des cliniciens dans le suivi thérapeutique des patients. Cette thèse, réalisée à partir des données tirées de la banque de données des différentes cliniques impliquées dans le suivi des PVVIH à Montréal, nous a permis de travailler dans des conditions de vie réelle.

En somme, les résultats obtenus dans le cadre de cette thèse apportent des connaissances complémentaires sur la thérapie antirétrovirale chez les patients avec une mutation de résistance ou une histoire d'échec virologique ou une thérapie sous-optimale, mais aussi, ils apportent une contribution méthodologique intéressante avec l'utilisation de stratégies statistiques innovantes.

Références bibliographiques

- About, M., Orkin, C., Podzamczar, D., Bogner, J. R., Baker, D., . . . Smith, K. (2019). 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*. doi:10.1016/s2352-3018(19)30149-3
- About, M., Kaplan, R., Lombaard, J., Zhang, F., Hidalgo, J. A., Mamedova, E., . . . Smith, K. (2019). Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *Lancet Infectious Diseases*, 19(3), 253-264. doi:10.1016/s1473-3099(19)30036-2
- Adams, J. L., Greener, B. N., & Kashuba, A. D. M. (2012). Pharmacology of HIV integrase inhibitors. *Current Opinion in Hiv and Aids*, 7(5), 390-400. doi:10.1097/COH.0b013e328356e91c
- Adams, J. L., Patterson, K. B., Prince, H. M. A., Sykes, C., Greener, B. N., Dumond, J. B., & Kashuba, A. D. M. (2013). Single and multiple dose pharmacokinetics of dolutegravir in the genital tract of HIV-negative women. *ANTIVIRAL THERAPY*, 18(8), 1005-1013. doi:10.3851/imp2665
- Armenia, D., Di Carlo, D., Calcagno, A., Vendemiati, G., Forbici, F., Bertoli, A., . . . Santoro, M. M. (2017). Pre-existent NRTI and NNRTI resistance impacts on maintenance of virological suppression in HIV-1-infected patients who switch to a tenofovir/emtricitabine/rilpivirine single-tablet regimen. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(3), 855-865. doi:10.1093/jac/dkw512
- Arribas, J. R., Thompson, M., Sax, P. E., Haas, B., McDonald, C., Wohl, D. A., . . . McCallister, S. (2017). Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 75(2), 211-218. doi:10.1097/qai.0000000000001350
- ASPC. (2018). *ESTIMATIONS DE L'INCIDENCE ET DE LA PRÉVALENCE DU VIH, ET DES PROGRÈS RÉALISÉS PAR LE CANADA EN CE QUI CONCERNE LES CIBLES 90-90-90 POUR LE VIH, 2016*. Retrieved from <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/summary-estimates-hiv-incidence-prevalence-canadas-progress-90-90-90/pub-fra.pdf>.

- Assaram, S., Mashamba-Thompson, T. P., & Magula, N. P. (2018). Risk factors and co-morbidities associated with changes in renal function among antiretroviral treatment-naive adults in South Africa: A chart review. *Southern African Journal of Hiv Medicine*, 19(1). doi:10.4102/sajhivmed.v19i1.770
- Austin, P. C., & Stuart, E. A. (2015). Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Statistics in Medicine*, 34(28), 3661-3679. doi:10.1002/sim.6607
- Baeten, J. M., Donnell, D., Ndase, P., Mugo, N. R., Campbell, J. D., Wangisi, J., . . . Partners Pr, E. P. S. T. (2012). Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. *New England Journal of Medicine*, 367(5), 399-410. doi:10.1056/NEJMoa1108524
- Baldin, G., Ciccullo, A., Capetti, A., Rusconi, S., Sterrantino, G., Cossu, M. V., . . . Madeddu, G. (2019). Efficacy and safety of switching to dolutegravir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (TDF) or elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/TDF in virologically suppressed HIV-infected patients in clinical practice: results from a multicentre, observational study. *Hiv Medicine*, 20(2), 164-168. doi:10.1111/hiv.12688
- Balestre, E., Dupon, M., Capdepon, S., Thiebaut, R., Boucher, S., Fleury, H., . . . GeCSA. (2006). Virological response to HIV-1 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors-based, tenofovir DF-including regimens in the ANRS Aquitaine Cohort. *Journal of Clinical Virology*, 36(2), 95-99. doi:10.1016/j.jcv.2006.02.002
- Bansi, L., Geretti, A. M., Dunn, D., Hill, T., Green, H., Fearnhill, E., . . . S, U. K. C. H. C. C. (2010). The Impact of Transmitted Drug-Resistance on Treatment Selection and Outcome of First-Line Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). *J AIDS-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 53(5), 633-639. doi:10.1097/QAI.0b013e3181c070d2
- Bedimo, R. J., Westfall, A. O., Drechsler, H., Vidiella, G., & Tebas, P. (2011). Abacavir Use and Risk of Acute Myocardial Infarction and Cerebrovascular Events in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *Clinical Infectious Diseases*, 53(1), 84-91. doi:10.1093/cid/cir269
- Cahn, P., Madero, J. S., Arribas, J. R., Antinori, A., Ortiz, R., Clarke, A. E., . . . Team, G. S. (2019). Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*, 393(10167), 143-155. doi:10.1016/s0140-6736(18)32462-0

- Cahn, P., Madero, J. S., Arribas, J. R., Antinori, A., Ortiz, R., Clarke, A. E., . . . Smith, K. Y. (2020). Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*, *83*(3), 310-318. doi:10.1097/qai.0000000000002275
- Cahn, P., Pozniak, A. L., Mingrone, H., Shuldyakov, A., Brites, C., Andrade-Villanueva, J. F., . . . Team, S. S. (2013). Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet*, *382*, 700-708.
- Cahn, P., Pozniak, A. L., Mingrone, H., Shuldyakov, A., Brites, C., Andrade-Villanueva, J. F., . . . Extended, S. S. T. (2013). Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet*, *382*(9893), 700-708. doi:10.1016/s0140-6736(13)61221-0
- Cahn, P., Rolon, M. J., Figueroa, M. I., Gun, A., Patterson, P., & Sued, O. (2017). Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naive patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. *Journal of the International AIDS Society*, *20*. doi:10.7448/ias.20.01.21678
- Campbell, L. J., Ibrahim, F., Fisher, M., Holt, S. G., Hendry, B. M., & Post, F. A. (2009). Spectrum of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Hiv Medicine*, *10*(6), 329-336. doi:10.1111/j.1468-1293.2008.00691.x
- Castagna, A., Danise, A., Menzo, S., Galli, L., Gianotti, N., Carini, E., . . . Galli, A. (2006). Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *Aids*, *20*(6), 795-803. doi:10.1097/01.aids.0000218542.08845.b2
- Castagna, A., Maggiolo, F., Penco, G., Wright, D., Mills, A., Grossberg, R., . . . Group, V. S. (2014). Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis*, *210*(3), 354-362.
- Chen, G. J., Sun, H. Y., Chang, S. Y., Cheng, A., Huang, Y. S., Lin, K. Y., . . . Hung, C. C. (2019). Effectiveness of switching from protease inhibitors to dolutegravir in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors as maintenance antiretroviral therapy among HIV-positive patients. *Int J Antimicrob Agents*. doi:10.1016/j.ijantimicag.2019.03.016

- Clotet, B., Feinberg, J., van Lunzen, J., Khuong-Josses, M. A., Antinori, A., Dumitru, I., . . . Team, I. N. G. S. (2014). Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*, 383(9936), 2222-2231. doi:10.1016/s0140-6736(14)60084-2
- Cohen, C. J., Kubota, M., Brachman, P. S., Harley, W. B., Schneider, S., Williams, V. C., . . . Grp, A. S. (2008). Short-term safety and tolerability of a once-daily fixed-dose abacavir-lamivudine combination versus twice-daily dosing of abacavir and lamivudine as separate components: Findings from the ALOHA study. *Pharmacotherapy*, 28(3), 314-322. doi:10.1592/phco.28.3.314
- Cohen, M. S., Chen, Y. Q., McCauley, M., Gamble, T., Hosseinipour, M. C., Kumarasamy, N., . . . Team, H. S. (2011). Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *New England Journal of Medicine*, 365(6), 493-505. doi:10.1056/NEJMoa1105243
- Colasanti, J., Sumitani, J., Mehta, C. C., Zhang, Y. R., Nguyen, M. L., del Rio, C., & Armstrong, W. S. (2018). Implementation of a Rapid Entry Program Decreases Time to Viral Suppression Among Vulnerable Persons Living With HIV in the Southern United States. *Open Forum Infectious Diseases*, 5(6). doi:10.1093/ofid/ofy104
- Cooper, A., D., Steigbigel, R. T., Gatell, J. M., Rockstroh, J. K., Katlama, C., . . . Teams, B. S. (2008). Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*, 359(4), 355-365. doi:10.1056/NEJMoa0708978
- Cooper, D., Steigbigel, R. T., Gatell, J. M., Rockstroh, J. K., Katlama, C., Yeni, P., . . . Teams, B. S. (2008). Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*, 359(4), 355-365. doi:10.1056/NEJMoa0708978
- Cooper, R. D., Wiebe, N., Smith, N., Keiser, P., Naicker, S., & Tonelli, M. (2010). Systematic Review and Meta-analysis: Renal Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-Infected Patients. *Clinical Infectious Diseases*, 51(5), 496-505. doi:10.1086/655681
- Costiniuk, C. T., Fergusson, D. A., Doucette, S., & Angel, J. B. (2011). Discontinuation of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis with CD4 count <200 cells/ μ L and virologic suppression: a systematic review. *Plos One*, 6(12), e28570. doi:10.1371/journal.pone.0028570
- Cottrell, M. L., Hadzic, T., & Kashuba, A. D. M. (2013). Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Drug-Interaction Profile of the Integrase Inhibitor Dolutegravir. *Clinical Pharmacokinetics*, 52(11), 981-994. doi:10.1007/s40262-013-0093-2

- Cristelli, M. P., Trullas, J. C., Cofan, F., Rico, N., Manzardo, C., Ambrosioni, J., . . . Investigators, C.-H. C. (2018). Prevalence and risk factors of mild chronic renal failure in HIV-infected patients: influence of female updates gender and antiretroviral therapy. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 22(3), 193-201. doi:10.1016/j.bjid.2018.05.001
- Crowell, T. A., Fletcher, J. L., Sereti, I., Pinyakorn, S., Dewar, R., Krebs, S. J., . . . Ananworanich, J. (2016). Initiation of antiretroviral therapy before detection of colonic infiltration by HIV reduces viral reservoirs, inflammation and immune activation. *J Int AIDS Soc*, 19(1), 21163. doi:10.7448/ias.19.1.21163
- d'Arminio Monforte, A., Lepri, A. C., Rezza, G., Pezzotti, P., Antinori, A., Phillips, A. N., . . . Moroni, M. (2000). Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *Aids*, 14(5), 499-507. doi:10.1097/00002030-200003310-00005
- Danel, C., Moh, R., Gabillard, D., Badje, A., Le Carrou, J., Ouassa, T., . . . Anglaret, X. (2015). A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *New England Journal of Medicine*, 373(9), 808-822. doi:10.1056/NEJMoa1507198
- Deeks, S. G., Gange, S. J., Kitahata, M. M., Saag, M. S., Justice, A. C., Hogg, R. S., . . . R, N. A. A. C. C. (2009). Trends in Multidrug Treatment Failure and Subsequent Mortality among Antiretroviral Therapy-Experienced Patients with HIV Infection in North America. *Clinical Infectious Diseases*, 49(10), 1582-1590. doi:10.1086/644768
- DeJesus, E., Herrera, G., Teofilo, E., Gerstoft, J., Buendia, C. B., Brand, J. D., . . . Team, C. N. A. S. (2004). Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clinical Infectious Diseases*, 39(7), 1038-1046. doi:10.1086/424009
- Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. December 2019. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed April 2020
- Di Biagio, A., Rosso, R., Vitale, F., Cardinale, F., Sormani, M. P., Secondo, G., . . . Viscoli, C. (2011). Risk factors for chronic kidney disease among human immunodeficiency virus-infected patients: A European case control study. *Clinical Nephrology*, 75(6), 518-523. doi:10.5414/cnp75518

- Di Giambenedetto, S., Torti, C., Prosperi, M., Manca, N., Lapadula, G., Paraninfo, G., . . . De Luca, A. (2009). Effectiveness of antiretroviral regimens containing abacavir with tenofovir in treatment-experienced patients: predictors of virological response and drug resistance evolution in a multi-cohort study. *Infection*, 37(5), 438-444. doi:10.1007/s15010-009-8237-x
- Dugdale, C. M., Ciaranello, A. L., Bekker, L. G., Stern, M. E., Myer, L., Wood, R., . . . Walensky, R. P. (2019). Risks and Benefits of Dolutegravir- and Efavirenz-Based Strategies for South African Women With HIV of Child-Bearing Potential. *Annals of Internal Medicine*, 170(9), 614-+. doi:10.7326/m18-3358
- Durand, M., Sheehy, O., Baril, J. G., Leloirier, J., & Tremblay, C. L. (2011). Association Between HIV Infection, Antiretroviral Therapy, and Risk of Acute Myocardial Infarction: A Cohort and Nested Case-Control Study Using Quebec's Public Health Insurance Database. *AIDS-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 57(3), 245-253. doi:10.1097/QAI.0b013e31821d33a5
- European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines version 10.0. November 2019. Available at: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0_final_2_2.pdf. Accessed april 2020.
- Eron, J. J., Clotet, B., Durant, J., Katlama, C., Kumar, P., Lazzarin, A., . . . Grp, V. S. (2013). Safety and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-Experienced Subjects With Raltegravir-Resistant HIV Type 1 Infection: 24-Week Results of the VIKING Study. *Journal of Infectious Diseases*, 207(5), 740-748. doi:10.1093/infdis/jis750
- Eron, J. J., Young, B., Cooper, D. A., Youle, M., DeJesus, E., Andrade-Villanueva, J., . . . Investigator, S. (2010). 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*, 375(9712), 396-407. doi:10.1016/s0140-6736(09)62041-9
- Fafin, C., Pugliese, P., Durant, J., Mondain, V., Rahelinirina, V., De Salvador, F., . . . Moranne, O. (2012). Increased Time Exposure to Tenofovir Is Associated with a Greater Decrease in Estimated Glomerular Filtration Rate in HIV Patients with Kidney Function of Less than 60 ml/min/1.73 m(2). *Nephron Clinical Practice*, 120(4), C205-C214. doi:10.1159/000342377
- Fantauzzi, A., Floridia, M., Falasca, F., Spanedda, P., Turriziani, O., Vullo, V., & Mezzaroma, I. (2015). Backbone switch to abacavir/lamivudine fixed-dose combination: implications for antiretroviral therapy optimization. *New Microbiologica*, 38(4), 531-540.

- Fewell, Z., Hernan, M. A., Wolfe, F., Tilling, K., Choi, H., & Sterne, J. A. C. (2004). Controlling for Time-dependent Confounding using Marginal Structural Models. *The Stata Journal*, 4(4), 402-420.
- Flandre, P., Pugliese, P., Cuzin, L., Bagnis, C. I., Tack, I., Cabie, A., . . . New, A. D. G. (2011). Risk Factors of Chronic Kidney Disease in HIV-infected Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(7), 1700-1707. doi:10.2215/cjn.09191010
- Ford, N., Migone, C., Calmy, A., Kerschberger, B., Kanters, S., Nsanzimana, S., . . . Shubber, Z. (2018). Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *Aids*, 32(1), 17-23. doi:10.1097/qad.0000000000001671
- Ford, N., Shubber, Z., Hill, A., Vitoria, M., Doherty, M., Mills, E. J., & Gray, A. (2013). Comparative efficacy of Lamivudine and emtricitabine: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Plos One*, 8(11), e79981. doi:10.1371/journal.pone.0079981
- Friis-Moller, N., Reiss, P., Sabin, C. A., Weber, R., Monforte, A. D., El-Sadr, W., . . . Grp, D. A. D. S. (2007). Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 356(17), 1723-1735.
- Friis-Moller, N., Sabin, C. A., Weber, R., d'Arminio Monforte, A., El-Sadr, W. M., Reiss, P., . . . Lundgren, J. D. (2003). Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 349(21), 1993-2003. doi:10.1056/NEJMoa030218
- Gallant, J., Lazzarin, A., Mills, A., Orkin, C., Podzamczar, D., Tebas, P., . . . Quirk, E. (2017a). Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*, 390(10107), 2063-2072. doi:10.1016/s0140-6736(17)32299-7
- Gallant, J., Lazzarin, A., Mills, A., Orkin, C., Podzamczar, D., Tebas, P., . . . Quirk, E. (2017b). Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*, 390(10107), 2063-2072. doi:10.1016/s0140-6736(17)32299-7
- Gallant, J. E. (2006). The M184V mutation: what it does, how to prevent it, and what to do with it when it's there. *AIDS Read*, 16(10), 556-559.
- Gallant, J. E., Rodriguez, A. E., Weinberg, W. G., Young, B., Berger, D. S., Lim, M. L., . . . Shaefer, M. S. (2005). Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-

- infected antiretroviral-naive subjects. *J Infect Dis*, 192(11), 1921-1930. doi:10.1086/498069
- Gatell, J. M., Assoumou, L., Moyle, G., Waters, L., Johnson, M., Domingo, P., . . . Pozniak, A. L. (2019). Immediate Versus Deferred Switching From a Boosted Protease Inhibitor-based Regimen to a Dolutegravir-based Regimen in Virologically Suppressed Patients With High Cardiovascular Risk or Age ≥ 50 Years: Final 96-Week Results of the NEAT022 Study. *Clin Infect Dis*, 68(4), 597-606. doi:10.1093/cid/ciy505
- Gilliam, B. L., Sajadi, M. M., Amoroso, A., Davis, C. E., Cleghorn, F. R., & Redfield, R. R. (2007). Tenofovir and abacavir combination therapy: lessons learned from an urban clinic population. *AIDS Patient Care STDS*, 21(4), 240-246. doi:10.1089/apc.2006.0070
- Grant Robert M, Lama, J. R., Anderson, P. L., McMahan, V., Liu, A. Y., Vargas, L., . . . iPrEx Study, T. (2010). Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *New England Journal of Medicine*, 363(27), 2587-2599. doi:10.1056/NEJMoa1011205
- Greenland, S., & Pearl, J. (2011). Adjustments and their Consequences—Collapsibility Analysis using Graphical Models. *International Statistical Review*, 79(3), 401–426.
- Grinsztejn, B., Hosseinipour, M. C., Ribaud, H. J., Swindells, S., Eron, J., Chen, Y. Q., . . . Team, H. A. S. (2014). Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infectious Diseases*, 14(4), 281-290. doi:10.1016/s1473-3099(13)70692-3
- Haddad, N., Li, J. S., Totten, S., & McGuire, M. (2018). Le VIH au Canada, Rapport de surveillance, 2017. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, 44(12), 367-376.
- Haddad, N., Robert, A., Weeks, A., Popovic, N., Siu, W., & Archibald, C. (2019). Le VIH au Canada – Rapport de surveillance, 2018. *Relevé des maladies transmissibles au Canada. RMTC*, 45(12), 334–343.
- Hall, A. M., Hendry, B. M., Nitsch, D., & Connolly, J. O. (2011). Tenofovir-Associated Kidney Toxicity in HIV-Infected Patients: A Review of the Evidence. *American Journal of Kidney Diseases*, 57(5), 773-780. doi:10.1053/j.ajkd.2011.01.022
- Harrington, B. J., DiPrete, B. L., Jumbe, A. N., Ngongondo, M., Limarzi, L., Wallie, S. D., . . . Team, S. S. (2019). Safety and efficacy of Option B plus ART in Malawi: few severe maternal toxicity events or infant HIV infections among pregnant women initiating

- tenofovir/lamivudine/efavirenz. *Tropical Medicine & International Health*, 24(10), 1221-1228. doi:10.1111/tmi.13296
- Helleberg, M., Kronborg, G., Larsen, C. S., Pedersen, G., Pedersen, C., Obel, N., & Gerstoft, J. (2013). CD4 decline is associated with increased risk of cardiovascular disease, cancer, and death in virally suppressed patients with HIV. *Clin Infect Dis*, 57(2), 314-321. doi:10.1093/cid/cit232
- Herath, C., Casetti, I., Madruga, J. V., Etzel, A., Suleiman, J. M., Zhou, Y., . . . Warren, D. R. (2011). The 10-year safety and efficacy of a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-containing, once-daily highly active antiretroviral therapy (HAART). *Hiv Medicine*, 12, 74-74.
- Herlitz, L. C., Mohan, S., Stokes, M. B., Radhakrishnan, J., D'Agati, V. D., & Markowitz, G. S. (2010). Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney International*, 78(11), 1171-1177. doi:10.1038/ki.2010.318
- Hernan, M. A., Brumback, B., & Robins, J. M. (2000). Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology*, 11(5), 561-570.
- Hernán MA, R. J. (2019). *Causal Inference*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, forthcoming. In.
- Hernan, M. A., & Robins, J. M. (2016). Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol*, 183(8), 758-764. doi:10.1093/aje/kwv254
- Hernan, M. A., & Robins, J. M. (2020). *Causal Inference: What If* (B. R. C. Hall/CRC Ed.). Boca Raton: Chapman & Hall/CRC.
- Hoenigl, M., Chaillon, A., Moore, D. J., Morris, S. R., Mehta, S. R., Gianella, S., . . . Little, S. J. (2016). Rapid HIV Viral Load Suppression in those Initiating Antiretroviral Therapy at First Visit after HIV Diagnosis. *Scientific Reports*, 6. doi:10.1038/srep32947
- Hofstra, L. M., Sauvageot, N., Albert, J., Alexiev, I., Garcia, F., Struck, D., . . . Program, S. (2016). Transmission of HIV Drug Resistance and the Predicted Effect on Current First-line Regimens in Europe. *Clinical Infectious Diseases*, 62(5), 655-663. doi:10.1093/cid/civ963
- Hoogewerf, M., Regez, R. M., Schouten, W. E. M., Weigel, H. M., Frissen, P. H. J., & Brinkman, K. (2003). Change to abacavir-lamivudine-tenofovir combination treatment in patients with

- HIV-1 who had complete virological suppression. *Lancet*, 362(9400), 1979-1980. doi:10.1016/s0140-6736(03)15018-0
- Ibrahim, F., Naftalin, C., Cheserem, E., Roe, J., Campbell, L. J., Bansi, L., . . . Post, F. A. (2010). Immunodeficiency and renal impairment are risk factors for HIV-associated acute renal failure. *Aids*, 24(14), 2239-2244. doi:10.1097/QAD.0b013e32833c85d6
- Iloeje, U. H., Yuan, Y., L'Italien, G., Mauskopf, J., Holmberg, S. D., Moorman, A. C., . . . Moore, R. D. (2005). Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *Hiv Medicine*, 6(1), 37-44. doi:10.1111/j.1468-1293.2005.00265.x
- Islam, F. M., Wu, J., Jansson, J., & Wilson, D. P. (2012). Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Hiv Medicine*, 13(8), 453-468. doi:10.1111/j.1468-1293.2012.00996.x
- Jiang, J., Xu, X., Guo, W., Su, J., Huang, J., Liang, B., . . . Liang, H. (2016). Dolutegravir(DTG, S/GSK1349572) combined with other ARTs is superior to RAL- or EFV-based regimens for treatment of HIV-1 infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS Res Ther*, 13(1), 30. doi:10.1186/s12981-016-0115-x
- Joly, V., Burdet, C., Landman, R., Vigan, M., Charpentier, C., Katlama, C., . . . Yazdanpanah, Y. (2019). Dolutegravir and lamivudine maintenance therapy in HIV-1 virologically suppressed patients: results of the ANRS 167 trial (LAMIDOL). *J Antimicrob Chemother*, 74(3), 739-745. doi:10.1093/jac/dky467
- Khanlou, H., Yeh, V., Guyer, B., & Farthing, C. (2005). Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of therapy containing once-daily abacavir, lamivudine, and tenofovir DF in treatment-naïve HIV-infected patients. *Aids Patient Care and Stds*, 19(3), 135-140. doi:10.1089/apc.2005.19.135
- Klein, D., Hurley, L. B., Quesenberry, C. P., & Sidney, S. (2002). Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 30(5), 471-477. doi:10.1097/00126334-200208150-00002
- Kulkarni, R., Abram, M. E., McColl, D. J., Barnes, T., Fordyce, M. W., Szwarcberg, J., . . . White, K. L. (2014). Week 144 resistance analysis of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus atazanavir+ritonavir+emtricitabine/tenofovir DF in antiretroviral-naïve patients. *HIV Clin Trials*, 15(5), 218-230. doi:10.1310/hct1505-218
- 10.1310/hct1504-218

- Labhardt, N. D., Ringera, I., Lejone, T. I., Klimkait, T., Muhairwe, J., Amstutz, A., & Glass, T. R. (2018). Effect of Offering Same-Day ART vs Usual Health Facility Referral During Home-Based HIV Testing on Linkage to Care and Viral Suppression Among Adults With HIV in Lesotho The CASCADE Randomized Clinical Trial. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 319(11), 1103-1112. doi:10.1001/jama.2018.1818
- Landman, R., Descamps, D., Peytavin, G., Trylesinski, A., Katlama, C., Girard, P. M., . . . Flandre, P. (2005). Early virologic failure and rescue therapy of tenofovir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: TONUS study. *HIV Clin Trials*, 6(6), 291-301. doi:10.1310/9dqp-r7ja-75ed-rbcp
- Lang, S., Mary-Krause, M., Cotte, L., Gilquin, J., Partisani, M., Simon, A., . . . French Hosp Database, H. I. V. (2010). Impact of Individual Antiretroviral Drugs on the Risk of Myocardial Infarction in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients A Case-Control Study Nested Within the French Hospital Database on HIV ANRS Cohort CO4. *Archives of Internal Medicine*, 170(14), 1228-1238. doi:10.1001/archinternmed.2010.197
- Laprise, C., de Pokomandy, A., Baril, J. G., Dufresne, S., & Trottier, H. (2013). Virologic Failure Following Persistent Low-level Viremia in a Cohort of HIV-Positive Patients: Results From 12 Years of Observation. *Clinical Infectious Diseases*, 57(10), 1489-1496. doi:10.1093/cid/cit529
- Lennox, J. L., Landovitz, R. J., Ribaud, H. J., Ofotokun, I., Na, L. H., & Godfrey, C. (2014). Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1. A randomized, controlled equivalence trial (vol 161, pg 461, 2014). *Annals of Internal Medicine*, 161(9), 680-680. doi:10.7326/114-5021-7
- Letendre, S. L., Mills, A. M., Tashima, K. T., Thomas, D. A., Min, S. S., Chen, S. G., . . . Extended, I. N. G. S. T. (2014). IN116070: A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in Cerebrospinal Fluid in HIV-1-Infected, Antiretroviral Therapy-Naïve Subjects. *Clinical Infectious Diseases*, 59(7), 1032-1037. doi:10.1093/cid/ciu477
- Llibre, J. M., Hung, C. C., Brinson, C., Castelli, F., Girard, P. M., Kahl, L. P., . . . Aboud, M. (2018). Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet*, 391(10123), 839-849. doi:10.1016/s0140-6736(17)33095-7
- Lundgren, D., Babiker, A. G., Gordin, F., Emery, S., Sharma, S., Avihingsanon, A. C., . . . Neaton, J. D. (2015). Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *New England Journal of Medicine*, 373(9), 795-807. doi:10.1056/NEJMoa1506816

- Lundgren, J. D., Neuhaus, J., Babiker, A., Cooper, D., Duprez, D., Ei-Sadr, W., . . . Grp, D. A. D. S. (2008). Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *Aids*, 22(14), F17-F24. doi:10.1097/QAD.0b013e32830fe35e
- Maggiolo, F., Ripamonti, D., Ravasio, L., Gregis, G., Quinzan, G., Callegaro, A., . . . Suter, F. (2003). Outcome of 2 simplification strategies for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis*, 37(1), 41-49. doi:10.1086/375598
- Martinez, E., Arnaiz, J. A., Podzamczar, D., Dalmau, D., Ribera, E., Domingo, P., . . . Gatell, J. M. (2003). Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 349(11), 1036-1046. doi:10.1056/NEJMoa021589
- Mary-Krause, M., Cotteb, L., Simon, A., Partisani, M., Costagliola, D., & Clinical Epidemiology Grp French, H. (2003). Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *Aids*, 17(17), 2479-2486. doi:10.1097/00002030-200311210-00010
- Milne, R. S., Silverman, R. A., Beck, I. A., McKernan-Mullin, J., Deng, W. J., Sibley, T. R., . . . Frenkel, L. M. (2019). Minority and majority pretreatment HIV-1 drug resistance associated with failure of first-line nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor antiretroviral therapy in Kenyan women. *Aids*, 33(6), 941-951. doi:10.1097/qad.0000000000002134
- Mocroft, A., Kirk, O., Gatell, J., Reiss, P., Gargalianos, P., Zilmer, K., . . . Euro, S. S. G. (2007). Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *Aids*, 21(9), 1119-1127. doi:10.1097/QAD.0b013e3280f774ee
- Mocroft, A., Youle, M., Moore, A., Sabin, C. A., Madge, S., Lepri, A. C., . . . Phillips, A. N. (2001). Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *Aids*, 15(2), 185-194. doi:10.1097/00002030-200101260-00007
- Morlat, P., Vivot, A., Vandenhende, M. A., Dauchy, F. A., Asselineau, J., Deti, E., . . . Grp D'epidemiologie Clin du Sida, e. (2013). Role of Traditional Risk Factors and Antiretroviral Drugs in the Incidence of Chronic Kidney Disease, ANRS CO3 Aquitaine Cohort, France, 2004-2012. *Plos One*, 8(6). doi:10.1371/journal.pone.0066223
- Moyle, G. J., DeJesus, E., Cahn, P., Castillo, S. A., Zhao, H., Gordon, D. N., . . . Ziagen Once Daily Antiretroviral, C. (2005). Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults -

- Results of the zigen once doily in antiretrovirol combinotion study. *Jaiids-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 38(4), 417-425. doi:10.1097/01.qai.0000147521.34369.c9
- Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS), Gouvernement du Québec. La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH - Guide pour les professionnels de la santé du Québec. . In: Québec Gd, editor. ISBN : 978-2-550-83215- Last updated January 2019. Available at : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2018/18-337-01W.pdf>. Accessed April 2020.
- Murray, J. S., Elashoff, M. R., Iacono-Connors, L. C., Cvetkovich, T. A., & Struble, K. A. (1999). The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *Aids*, 13(7), 797-804. doi:10.1097/00002030-199905070-00008
- Navarro, J., Santos, J. R., Silva, A., Burgos, J., Falco, V., Ribera, E., . . . Curran, A. (2019). Effectiveness of Once/Day Dolutegravir Plus Boosted Darunavir as a Switch Strategy in Heavily Treated Patients with Human Immunodeficiency Virus. *Pharmacotherapy*, 39(4), 501-507. doi:10.1002/phar.2227
- Nelson, M. R., Katlama, C., Montaner, J. S., Cooper, D. A., Gazzard, B., Clotet, B., . . . Tenofovir, D. F. E. A. T. (2007). The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *Aids*, 21(10), 1273-1281. doi:10.1097/QAD.0b013e3280b07b33
- Nyaku, A. N., Zheng, L., Gulick, R. M., Olefsky, M., Berzins, B., Wallis, C. L., . . . Taiwo, B. O. (2019). Dolutegravir plus lamivudine for initial treatment of HIV-1-infected participants with HIV-1 RNA <500 000 copies/mL: week 48 outcomes from ACTG 5353. *J Antimicrob Chemother*. doi:10.1093/jac/dky564
- Nyaku, A. N., Zheng, L., Gulick, R. M., Olefsky, M., Berzins, B., Wallis, C. L., . . . Team, A. A. S. (2019). Dolutegravir plus lamivudine for initial treatment of HIV-1-infected participants with HIV-1 RNA < 500 000 copies/mL: week 48 outcomes from ACTG 5353. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(5), 1376-1380. doi:10.1093/jac/dky564
- Olearo, F., Nguyen, H., Bonnet, F., Yerly, S., Wandeler, G., Stoeckle, M., . . . Calmy, A. (2019). Impact of the M184V/I Mutation on the Efficacy of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir Therapy in HIV Treatment-Experienced Patients. *Open Forum Infect Dis*, 6(10), ofz330. doi:10.1093/ofid/ofz330
- ONUSIDA. (2014). *90-90-90 Une cible ambitieuse de traitement pour aider à mettre fin à l'épidémie du sida*. Retrieved from

- ONUSIDA. (2019). *FICHE D'INFORMATION – JOURNEE MONDIALE DU SIDA 2019*. Retrieved from
- Opravil, M., Hirschel, B., Lazzarin, A., Furrer, H., Chave, J. P., Yerly, S., . . . Perrin, L. (2002). A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, *185*(9), 1251-1260. doi:10.1086/340312
- Orkin, C., Molina, J. M., Negredo, E., Arribas, J. R., Gathe, J., Eron, J. J., . . . Grp, E. S. (2018). Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV*, *5*(1), E23-E34. doi:10.1016/s2352-3018(17)30179-0
- Petoumenos, K., Reiss, P., Ryom, L., Rickenbach, M., Sabin, C. A., El-Sadr, W., . . . Grp, D. A. D. S. (2014). Increased risk of cardiovascular disease (CVD) with age in HIV-positive men: a comparison of the D:A:D CVD risk equation and general population CVD risk equations. *Hiv Medicine*, *15*(10), 595-603. doi:10.1111/hiv.12162
- Podzamczar, D., Ferrer, E., Sanchez, P., Gatell, J. M., Crespo, M., Fisac, C., . . . Team, A. S. (2007). Less lipoatrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine - 96-week results of a randomized study. *J aids-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *44*(2), 139-147. doi:10.1097/QAI.0b013e31802bf122
- Poizot-Martin, I. (2010). CCR5-antagonists: Contribution of a new antiretroviral class to the management of HIV infection. *Medicine Et Maladies Infectieuses*, *40*(5), 245-255. doi:10.1016/j.medmal.2010.03.007
- Postel, N., Heuchel, T., Malfertheiner, P., Brust, J., Scholten, S., Stephan, C., . . . Walli, R. K. (2019). Real world data of using Triumeq (dolutegravir/abacavir/lamivudine; DTG/ABC/3TC): final outcomes of the 3-year German TRIUMPH cohort show good virologic effectiveness and safety in clinical routine. *Hiv Medicine*, *20*, 81-82.
- Quesada, P. R., Esteban, L. L., Garcia, J. R., Sanchez, R. V., Garcia, T. M., Alonso-Vega, G. G., & Ferrandez, J. S. R. (2015). Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal toxicity in HIV-infected patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*, *37*(5), 865-872. doi:10.1007/s11096-015-0132-1
- Raffi, F., Jaeger, H., Quiros-Roldan, E., Albrecht, H., Belonosova, E., . . . Min, S. (2013). Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*, *13*(11), 927-935. doi:10.1016/s1473-3099(13)70257-3

- Raffi, F., Jaeger, H., Quiros-Roldan, E., Albrecht, H., Belonosova, E., Gatell, J. M., . . . Extended, S.-S. G. (2013). Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infectious Diseases*, *13*(11), 927-935. doi:10.1016/s1473-3099(13)70257-3
- Reekie, J., Mocroft, A., Ledergerber, B., Beniowski, M., Clotet, B., van Lunzen, J., . . . Euro, S. S. G. (2010). History of viral suppression on combination antiretroviral therapy as a predictor of virological failure after a treatment change*. *Hiv Medicine*, *11*(7), 469-478. doi:10.1111/j.1468-1293.2009.00816.x
- Reynes, J., Meftah, N., & Montes, B. (2016). *Dual regimen with dolutegravir and lamivudine maintains virologic suppression even in heavily treatment-experienced HIV-infected patients: 48-week results from a pilot study (DOLULAM)*. Paper presented at the The International Congress of Drug Therapy in HIV Infection, Abstract P080 Glasgow.
- Rima, K. A., Kristen, A., D'Antoni, M. L., Collins, S. E., Martin, H., & White, K. L. (2020). *HIV VIRAL BLIPS IN ADULTS TREATED WITH InSTI-BASED REGIMENS THROUGH 144 WEEKS*. Paper presented at the CROI 2020, Boston, Massachusetts.
- Rockstroh, J. K., DeJesus, E., Lennox, J. L., Yazdanpanah, Y., Saag, M. S., Wan, H., . . . Investigators, S. (2013). Durable Efficacy and Safety of Raltegravir Versus Efavirenz When Combined With Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV-1-Infected Patients: Final 5-Year Results From STARTMRK. *Jaids-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *63*(1), 77-85. doi:10.1097/QAI.0b013e31828ace69
- Rockstroh, J. K., Lennox, J. L., DeJesus, E., Saag, M. S., Lazzarin, A., Wan, H., . . . Investigators, S. (2011). Long-term Treatment With Raltegravir or Efavirenz Combined With Tenofovir/Emtricitabine for Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus-1-Infected Patients: 156-Week Results From STARTMRK. *Clinical Infectious Diseases*, *53*(8), 807-816. doi:10.1093/cid/cir510
- Rodriguez-Novoa, S., Labarga, P., Soriano, V., Egan, D., Albalater, M., Morello, J., . . . Owen, A. (2009). Predictors of Kidney Tubular Dysfunction in HIV-Infected Patients Treated with Tenofovir: A Pharmacogenetic Study. *Clinical Infectious Diseases*, *48*(11), E108-E116. doi:10.1086/598507
- Roling, J., Schmid, H., Fischereeder, M., Draenert, R., & Goebel, F. D. (2006). HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clinical Infectious Diseases*, *42*(10), 1488-1495. doi:10.1086/503566
- Rosen, S., Maskew, M., Fox, M. P., Nyoni, C., Mongwenyana, C., Maletse, G., . . . Long, L. (2016). Initiating Antiretroviral Therapy for HIV at a Patient's First Clinic Visit: The RapIT Randomized Controlled Trial. *Plos Medicine*, *13*(5). doi:10.1371/journal.pmed.1002015

- Rusconi, S., Adorni, F., Tau, P., Borghi, V., Pecorari, M., Maserati, R., . . . Zazzi, M. (2018). Dolutegravir (DTG)-containing regimens after receiving raltegravir (RAL) or elvitegravir (EVG): Durability and virological response in a large Italian HIV drug resistance network (ARCA). *J Clin Virol*, *105*, 112-117. doi:10.1016/j.jcv.2018.06.012
- Rusconi, S., Santoro, M. M., Gianotti, N., Antinori, A., Bonora, S., Cingolani, A., . . . Icona Fdn Study, G. (2019). Is the rate of virological failure to cART continuing to decline in recent calendar years? *Journal of Clinical Virology*, *116*, 23-28. doi:10.1016/j.jcv.2019.04.009
- Sabin, C. A. (2008). Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D : A : D study: a multi-cohort collaboration (vol 371, pg 1417, 2008). *Lancet*, *372*(9635), 292-292.
- Sangaré, M. N., Baril, J. G., de Pokomandy, A., Ferreira Guerra, S., Carabali, M., Laprise, C., . . . Trottier, H. (2020). Treatment Switch to Dolutegravir With 2 Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors (NRTI) in Comparison to Continuation With Protease Inhibitor/Ritonavir Among Patients With Human Immunodeficiency Virus at Risk for Prior NRTI Resistance: A Cohort Analysis of Real-World Data. *Open Forum Infect Dis*, *7*(11), ofaa404. doi:10.1093/ofid/ofaa404
- Sangaré, M. N., Baril, J. G., de Pokomandy, A., Laprise, C., Deshaies, C., Klein, M., . . . Trottier, H. (2020). Impact of previous HIV resistance and virologic failures on virologic outcome following a switch to dolutegravir with 2 NRTIs among people living with HIV. *Medicine (Baltimore)*, *99*(47), e23335. doi:10.1097/md.0000000000002335
- Sax, P. E., DeJesus, E., Mills, A., Zolopa, A., Cohen, C., Wohl, D., . . . Cheng, A. K. (2012). Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*, *379*(9835), 2439-2448. doi:10.1016/s0140-6736(12)60917-9
- Sax, P. E., Pozniak, A., Montes, M. L., Koenig, E., DeJesus, E., Stellbrink, H. J., . . . Quirk, E. (2017). Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, *390*(10107), 2073-2082. doi:10.1016/s0140-6736(17)32340-1
- Sax, P. E., Tierney, C., Collier, A. C., Fischl, M. A., Mollan, K., Peeples, L., . . . Study, A. C. T. G. (2009). Abacavir-Lamivudine versus Tenofovir-Emtricitabine for Initial HIV-1 Therapy. *New England Journal of Medicine*, *361*(23), 2230-2240. doi:10.1056/NEJMoa0906768

- Sax, P. E., Wohl, D., Yin, M. T., Post, F., DeJesus, E., Saag, M., . . . Team, G.-U.-S. (2015). Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*, 385(9987), 2606-2615. doi:10.1016/s0140-6736(15)60616-x
- Smith, K. Y., Patel, P., Fine, D., Bellos, N., Sloan, L., Lackey, P., . . . Shaefer, M. S. (2009). Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *Aids*, 23(12), 1547-1556. doi:10.1097/QAD.0b013e32832cbcc2
- Sorstedt, E., Carlander, C., Flamholz, L., Hejdeman, B., Svedhem, V., Sonnerborg, A., . . . Yilmaz, A. (2018). Effect of dolutegravir in combination with Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) on people living with HIV who have pre-existing NRTI mutations. *Int J Antimicrob Agents*, 51(5), 733-738. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.01.009
- Spach, D. H., & Coffey, S. (2019). *Antiretroviral Medications and Initial Therapy*.
- Steigbigel, R. T., Cooper, D. A., Kumar, P. N., Eron, J. E., Schechter, M., Markowitz, M., . . . Teams, B. S. (2008). Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*, 359(4), 339-354. doi:10.1056/NEJMoa0708975
- Stellbrink, H. J., Arribas, J. R., Stephens, J. L., Albrecht, H., Sax, P. E., Maggiolo, F., . . . Martin, H. (2019). Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*, 6(6), E364-E372. doi:10.1016/s2352-3018(19)30080-3
- Suarez-Garcia, I., Moreno, C., Alejos, B., Ruiz-Alguero, M., Elias, M. J. P., Navarro, M., . . . Cohort Spanish, H. I. V. A. R. (2019). Effectiveness of the combination elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine (EVG/COB/TFV/FTC) plus darunavir in treatment-experienced patients: a multicentre cohort study. *Hiv Medicine*, 20, 72-72.
- Thigpen, M. C., Kebaabetswe, P. M., Paxton, L. A., Smith, D. K., Rose, C. E., Segolodi, T. M., . . . Brooks, J. T. (2012). Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*, 367(5), 423-434. doi:10.1056/NEJMoa1110711
- Thomas, R., Machouf, N., Dufresne, S., Trottier, H., Tremblay, C., Klein, M., & al., e. (2011). *LA COHORTE DE MONTRÉAL – REGISTRE DE DONNÉES COMMUNES VIH*. Retrieved from

- Triant, V. A., Lee, H., Hadigan, C., & Grinspoon, S. K. (2007). Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(7), 2506-2512. doi:10.1210/jc.2006-2190
- Vercauteren, J., Wensing, A. M. J., van de Vijver, D., Albert, J., Balotta, C., Hamouda, O., . . . Programme, S. (2009). Transmission of Drug-Resistant HIV-1 Is Stabilizing in Europe. *Journal of Infectious Diseases*, 200(10), 1503-1508. doi:10.1086/644505
- Vieira, L., Mahumane, A. M., Napua, M., Chale, F., Manuel, J. L., Cowan, J. G., . . . Pfeiffer, J. T. (2020). HIV-exposed infant follow-up in Mozambique: formative research findings for the design of a cluster randomized controlled trial to improve testing and ART initiation. *Bmc Health Services Research*, 20(1). doi:10.1186/s12913-020-5051-8
- Wainberg, M. A., Drosopoulos, W. C., Salomon, H., Hsu, M., Borkow, G., Parniak, M. A., . . . Prasad, V. R. (1996). Enhanced fidelity of 3TC-selected mutant HIV-1 reverse transcriptase. *Science*, 271(5253), 1282-1285. doi:10.1126/science.271.5253.1282
- Walmsley, S. L., Antela, A., Clumeck, N., Duiculescu, D., Eberhard, A., Gutierrez, F., . . . Nichols, G. (2013). Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 369(19), 1807-1818. doi:10.1056/NEJMoa1215541
- Warszawski, J., Tubiana, R., Le Chenadec, J., Blanche, S., Teglas, J. P., Dollfus, C., . . . Cohort, A. F. P. (2008). Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS french perinatal cohort. *Aids*, 22(2), 289-299. doi:10.1097/QAD.0b013e3282f3d63c
- WHO. (2018). *Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection*. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277395/WHO-CDS-HIV-18.51-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- WHO. (2019a). *HIV DRUG RESISTANCE REPORT 2019*. Retrieved from
- WHO. (2019b). UPDATE OF RECOMMENDATIONS ON FIRST- AND SECOND-LINE ANTIRETROVIRAL REGIMENS. Retrieved from <https://www.who.int/fr/news-room/detail/22-07-2019-who-recommends-dolutegravir-as-preferred-hiv-treatment-option-in-all-populations10> juin 2020
- Wittkop, L., Gunthard, H. F., de Wolf, F., Dunn, D., Cozzi-Lepri, A., de Luca, A., . . . EuroCoord-Chain Study, G. (2011). Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-

- CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infectious Diseases*, 11(5), 363-371. doi:10.1016/s1473-3099(11)70032-9
- Wohl, D. A., Yazdanpanah, Y., Baumgarten, A., Clarke, A., Thompson, M. A., Brinson, C., . . . Martin, H. (2019). Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*, 6(6), E355-E363. doi:10.1016/s2352-3018(19)30077-3
- Worm, W., Sabin, C., Weber, R., Reiss, P., El-Sadr, W., . . . Lundgren, J. (2010). Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*, 201(3), 318-330. doi:10.1086/649897
- Worm, S. W., Sabin, C., Weber, R., Reiss, P., El-Sadr, W., Dabis, F., . . . Grp, D. A. D. S. (2010). Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug Classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *Journal of Infectious Diseases*, 201(3), 318-330. doi:10.1086/649897
- Xiao, Y., Abrahamowicz, M., & Moodie, E. E. (2010). Accuracy of conventional and marginal structural Cox model estimators: a simulation study. *Int J Biostat*, 6(2), Article 13.
- Yazdanpanah, Y., Fagard, C., Descamps, D., Taburet, A. M., Colin, C., Roquebert, B., . . . Grp, A. T. T. (2009). High Rate of Virologic Suppression with Raltegravir plus Etravirine and Darunavir/Ritonavir among Treatment-Experienced Patients Infected with Multidrug-Resistant HIV: Results of the ANRS 139 TRIO Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 49(9), 1441-1449. doi:10.1086/630210
- Zaaqoq, A. M., Khasawneh, F. A., & Smalligan, R. D. (2015). Cardiovascular Complications of HIV-Associated Immune Dysfunction. *Cardiology Research and Practice*. doi:10.1155/2015/302638
- Zash, R., Holmes, L., Diseko, M., Jacobson, D. L., Brummel, S., Mayondi, G., . . . Shapiro, R. L. (2019). Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *New England Journal of Medicine*, 381(9), 827-840. doi:10.1056/NEJMoa1905230
- Zash, R., Makhema, J., & Shapiro, R. L. (2018). Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. *New England Journal of Medicine*, 379(10), 979-981. doi:10.1056/NEJMc1807653

Annexes

Annexe 1 : Synthèse des études sur les inhibiteurs de l'intégrase

Tableau S1.A Synthèse des études sur l'efficacité des inhibiteurs de l'intégrase chez les PVVIH naïfs

Références	Devis	Patients	Taille d'échantillon	Exposition	Issue principale	Résultat principal
Paul E Sax et al., 2012	ECR	Patients naïfs	700	Elvitégravir/cobicistat vs éfavirenz (+ emtricitabine/ ténofovir)	HIV-1 RNA <50 copies/mL à 48 semaines	Groupe élvitégravir/cobicistat 305/348 (87.6%) et 296/352 (84.1%) du groupe éfavirenz avaient HIV-1 RNA <50 copies/mL; différence de traitement: 3.6%, IC95% (-1.6% à 8.8%).
Jürgen K. Rockstroh et al., 2013	ECR	Patients naïfs	310	Raltégravir vs éfavirenz (+ ténofovir/ emtricitabine)	HIV-1 RNA <50 copies/mL à 48 et 96 semaines	Groupe raltégravir 198/279 (71.0%) et 171/279 (61.3%) du groupe éfavirenz avaient HIV-1 RNA <50 copies/mL; différence de traitement : 9.5, IC95% (1.7 à 17.3).
François Raffi et al., 2013 SPRING-2 Study	ECR	Patients naïfs	827	Dolutégravir vs raltégravir (+ténofovir/ emtricitabine ou abacavir/lamivudine)	HIV-1 RNA <50 copies/mL à 96 semaines	Groupe dolutégravir 332/411 (81%) et 314/411 (76%) groupe raltégravir avaient HIV-1 RNA <50 copies per mL ; Différence de traitement ajustée 4.5%, IC95% (-1.1% à 10.0%)
Bonaventura Clotet et al., 2014 FLAMINGO study	ECR	Patients naïfs	484	Dolutégravir vs darunavir/r	HIV-1 RNA <50 copies/mL à 48 semaines	Groupe dolutégravir 217/242 (90%) et 200/242 (83%) groupe darunavir/ritonavir avaient HIV-1 RNA < 50 copies per mL; Différence ajustée 7.1%, IC95% (0.9-13.2)
Paul E Sax et al., 2017	ECR	Patients naïfs	657	Bictégravir vs dolutégravir (+ emtricitabine/ ténofovir alafenamide)	HIV-1 RNA <50 copies/mL à 48 semaines	Groupe bictégravir 286/320 (89%) et 302/325 (93%) du groupe dolutégravir avaient HIV-1 RNA <50 copies/mL; (différence de traitement : - 3.5%, IC95% (-7.9 à 1.0), p=0.12

Joel Gallant et al., 2017	ECR	Patients naïfs	631	Bictégravir/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide vs dolutégravir/ abacavir/lamivudine	HIV-1 RNA<50 copies/mL à 48 semaines	Groupe bictégravir 92.4% (290/314) et 93.0% (293/315) du groupe dolutégravir avaient HIV-1 RNA<50 copies/mL; (différence de traitement : – 0.6%, IC95% (–4.8 à 3.6; p=0.78).
---------------------------	-----	----------------	-----	---	--	--

Tableau S1.B: Synthèse des études sur l'efficacité des inhibiteurs de l'intégrase pour les changements de thérapies chez les PVVIH expérimentés

Références	Devis	Patients	Taille d'échantillon	Exposition	Issue principale	Résultat principal
Joseph J Eron et al., 2010 SWITCHMRK study	ECR	Patients stables sur 3 mois et expérimentés	702	Raltégravir vs liponavir/ritonavir (+2 INTI)	HIV-1 RNA<50 copies/mL à 24 semaines	Groupe raltégravir 293/347 (84.4%) et 319/352 (90.6%) groupe lopinavir/r avaient HIV-1 RNA<50 copies/mL; différence de traitement: – 6.2%, IC95% (–11.2 à –1.3)
Jose R Arribas et al., 2014	ECR	Patients stables sur 6 mois et expérimentés	433	Élitégravir/cobicistat vs inhibiteur de la protéase/ritonavir	HIV RNA <50 copies/mL 48 semaines	Groupe élitégravir/cobicistat 272/290 (93.8%) et 121/139 (87.1%) du groupe IP/r avaient HIV-1 RNA<50 copies/mL; différence 6.7%, IC95% (0.4–13.7); p=0.025
Anton Pozniak et al., 2014 (STRATEGY-NNRTI)	ECR	Patients stables sur 6 mois et expérimentés	439	Elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir vs NNRT/emtricitabine/tenofovir	HIV RNA <50 copies/mL à 48 semaines	Groupe elvitégravir/cobicistat 271/290 (93%) et 126/143 (88%) groupe NNRTI avaient HIV RNA <50; différence de traitement 5.3%, IC95% (–0.5 à 12.0); p=0.066).
G Baldin et al., 2018	Cohorte	Patients stables et expérimentés	309	Dolutégravir vs élitégravir/cobicistat (+ emtricitabine/tenofovir)	HIV-1 RNA<50 copies/mL à 48 semaines	Groupe dolutégravir 96.1% et 95.4% groupe elvitégravir HIV-1 RNA<50 copies/mL; p = 0.941
José M Gatell et al., 2019 NEAT022 study	ECR	Patients stables au moins pendant 24 semaines et expérimentés	415	Dolutégravir vs inhibiteur de la protéase/ritonavir	HIV RNA <50 copies/mL à 96 semaines	Groupe dolutégravir 92.2% et 87% du groupe IP/r avaient HIV-1 RNA<50 copies/mL; différence de traitement: 5.2%, IC95% (–.6% à 11%)

Aboud M, et al., 2019 SWORD 1 et 2	ECR	Patients stables sur 6 mois et expérimentés	513	Dolutégravir/ rilpivirine vs régime standard	HIV-1 RNA<50 copies/mL à 100 semaines	Groupe du régime standard 456/513 (89%) et 444/477 (93%) du groupe du transfert ont HIV-1 RNA <50 copies per mL.
Jordi Navarro et al., 2019	Cohorte descriptive	Patients stables sur 6 mois et expérimentés	50	Dolutégravir/ darunavir/ potentialisé	HIV-1 RNA<50 copies/mL	49/50 (98%) avec HIV-1 RNA<50 copies/mL après une médiane de suivi de 25 mois, IQR:17-28 mois
Michael Aboud et al., 2019 DAWNING study	ECR	Patients instables expérimentés	627	Dolutégravir vs lopinavir/r (+ 2INTI)	HIV-1 RNA<50 copies/mL à 48 semaines	Groupe dolutégravir 261/312 (84%) et 219/312 (70%) groupe lopinavir/ritonavir avaient HIV-1 RNA<50 copies/mL; différence de traitement ajustée: 13.8%; IC95% (7.3–20.3)
Paul E Sax et al., 2020	ECR	Patients stables* sur 6 mois et expérimentés	567	Bictégravir/ emtricitabine/ ténofovir alafenamide vs dolutégravir/ emtricitabine/ ténofovir alafenamide ou ténofovir disoproxil	HIV- RNA≥50 copies/mL à 48 semaines	Groupe bictégravir 1/284 (0.4%) et 3/281 (1.1%) du groupe dolutégravir avaient HIV-1 RNA ≥50 copies/mL; différence de traitement: -0.7%, IC95% (-2.8% à 1.0%)

Patients avec des mutations de résistance documentées

Pedro Cahn et al., 2013 SAILING study	ECR	Patients instables expérimentés avec notion de mutations de résistance	715	Dolutégravir vs raltégravir (+ 2 ARV)	HIV-1 RNA<50 copies/mL à 48 semaines	Groupe dolutégravir 251 (71%) et 230 (64%) groupe raltégravir : HIV-1 RNA<50 copies/mL (différence ajustée: 7.4%, IC95% (0.7 à 14.2)
Erik Sörstedt et al., 2018	Cohorte	Patients majoritairement stables (88.5% des patients sur IP/r et 74.6% de ceux sur DTG ont une charge virale supprimée (<50 copies/mL) et tous avec des mutations de résistance aux INTI	244	Dolutégravir vs inhibiteur de la protéase/ ritonavir	HIV-RNA >200 copies/mL	Groupe dolutégravir 4/122 (3.3%) et 3/122 (2.45%) du groupe IP/r ont eu un échec virologique post-« switch » (temps médian de suivi à 78 semaines)(p-valeur non significatif)
Guan-Jhou Chen et al., 2019	Cohorte	Patients stables sur 6 mois et expérimentés avec notion de mutations de résistance	502	Dolutégravir vs inhibiteur de la protéase	HIV- RNA> 50 copies/mL ou 2 HIV- RNA consécutifs > 400 copies/mL à 48 semaines	Groupe dolutégravir 1,1% et 3,8% du groupe IP avaient une non-réponse virologique (HIV-RNA> 50 copies/mL) (différence de traitement: -2,7%, IC95% (-5,5% à 0,5%).

* Patients stables : patients avec une charge virale indétectable

Annexe 2 :

Tableau S2. Synthèse des études sur le traitement de fond non standard chez les PVVIH

Références	Devis	Patients	Taille d'échantillon	Exposition	Issue principale	Résultat principal
M Hoogewerf et al., 2003	Descriptif	Patients expérimentés et stables	8	Abacavir/lamivudine/ténofovir	Rebond de charge virale	5/8 (62.5%) après un temps médian de suivi de 8 mois.
Eric Balestre et al., 2006	Descriptif longitudinal	Patients expérimentés et naïfs	121	Lamivudine/didanosine/ténofovir, abacavir/lamivudine/ténofovir, lamivudine/zidovudine/ténofovir, lamivudine/zidovudine/abacavir/ténofovir et didanosine/abacavir/ténofovir	HIV-1 RNA <0.5 log ₁₀ copies/ml et HIV-1 RNA >50 copies/ml	ABC/3TC/TDF (64%), 3TC/ZDV/ABC/TDF (25%) ET DDI/ABC/TDF (50%) avec échec virologique à 3 mois de suivi.
R. Landman et al., 2005	Descriptif	Patients naïfs	38	Abacavir/lamivudine/ténofovir	HIV RNA >50 copies/mL	12/36 (33%) à 24 semaines de suivi.
Khanlou H et al., 2005	Descriptif	Patients naïfs	19	Abacavir/lamivudine/ténofovir	HIV RNA ≥ 2 log (10)	12/19 (63.1%) à 8 semaines de suivi.
Joel E. Gallant et al., 2005	ECR	Patients naïfs	340	Ténofovir/éfavirenz (+abacavir/lamivudine)	<2.0-log ₁₀ copies/mL ou rebond HIV-1 RNA ≥1.0 log ₁₀ copies/mL ou 2 HIV RNA >50 copies/mL ou 2 HIV RNA >400 copies/mL	50/102 (49%) du groupe the ténofovir disoproxil et 5/92 (5%) du groupe éfavirenz arm (P<.001) à 48 semaines.
S. Di Giambenedetto et al.,2009	Descriptif	Patients expérimentés	307	Abacavir/tenofovir + 3e molécule	HIV RNA > 400 copies/ml après 16 semaines	34% avec HIV RNA > 400 copies/ml

Annexe 3 : Description de la disponibilité des variables à l'étude

Tableau S3.A. Disponibilité des variables au centre hospitalier de l'Université de Montréal

Variables	Disponibilité (Oui/Non)	Possibilité de la collecter dans les dossiers des malades (Oui/Non)
date de visite (ou de prise de sang)	oui	
ARV	oui	
date de début et date de fin de l'ARV	oui	
raison de modification des ARV	non	oui
si patient naïf avant l'entrée dans la cohorte	oui	
date de début du 1 ^{er} régime	oui	
date de naissance	oui	
sexe	oui	
ethnicité	oui	
facteur de risque d'acquisition du VIH	oui	
tabac		oui
alcool		oui
drogues intraveineuses (IV)		oui
date de diagnostic de l'infection VIH	oui	
antécédents familiaux de maladies cardio-vasculaires		oui
antécédents personnels de maladies cardio-vasculaires	oui	
usage régulier, AINS lors du début du traitement pour abacavir ou ténofovir	oui	
diabète (et date de diagnostic)	oui	
médication pour diabète (et date de début)	oui	
hypertension (date de diagnostic)	oui	
médication (hypertension et date de début)	oui	
hyperlipidémie (date de diagnostic)	oui	
médication hyperlipidémie (date de début)	oui	
grandeur	oui	oui
poids (à chaque visite)	oui	oui
statut socioéconomique		oui
le niveau d'éducation		oui
Laboratoire		
CD4 absolu et % (pour chaque visite)	oui	
CD8 (absolu et %) (pour chaque visite)	oui	
charge virale VIH (pour chaque visite)	oui	
ARN-VHC	oui	
anti-VHC	oui	
VHB	oui	
CMV	oui	
créatinine sérique (chaque visite)	oui	
cholestérol (Total, LDL, HDL, CHOL/HDL, cholestérol non HDL, triglycérides) (chaque visite)	oui	
hémoglobine HbA1c	oui	
HLA B57	oui	

Tableau S3.B : Disponibilité des variables à la clinique médicale L'Actuel

Variabiles	Disponibilité (Oui/Non)	Possibilité de la collecter dans les dossiers des malades (Oui/Non)
date de visite (ou de prise de sang)	oui	
ARV	oui	
date de début et date de fin de l'ARV	oui	
raison de modification des ARV	oui	
si patient naïf avant l'entrée dans la cohorte	oui	
date de début du 1 ^{er} régime	oui	
date de naissance	oui	
sexe	oui	
ethnicité	oui	
facteur de risque d'acquisition du VIH	oui	
tabac	oui	
alcool	non	non
drogues intraveineuses (IV)	non	oui
date de diagnostic de l'infection VIH	oui	
antécédents familiaux de maladies cardio-vasculaires	non	oui
antécédents personnels de maladies cardio-vasculaires	non	oui
usage régulier, AINS lors du début du traitement pour abacavir ou ténofovir	non	oui
diabète (et date de diagnostic)	non	oui
médication pour diabète (et date de début)	non	oui
hypertension (date de diagnostic)	non	oui
médication (hypertension et date de début)	non	oui
hyperlipidémie (date de diagnostic)	non	oui
médication hyperlipidémie (date de début)	non	oui
grandeur	non	non
poids (à chaque visite)	non	non
statut socioéconomique	non	non
le niveau d'éducation	non	non
Laboratoire		
CD4 absolu et % (pour chaque visite)	oui	oui
CD8 (absolu et %) (pour chaque visite)	oui	oui
charge virale VIH (pour chaque visite)	oui	oui
ARN-VHC	oui	oui
anti-VHC	oui	oui
VHB	oui	oui
CMV	oui	oui
créatinine sérique (chaque visite)	oui	oui
cholestérol (Total, LDL, HDL, CHOL/HDL, cholestérol non HDL, triglycérides) (chaque visite)	oui	oui
hémoglobine HbA1c	oui	oui
HLA B57	oui	oui

Tableau S3.C : Disponibilité des variables à la clinique de médecine urbaine du Quartier Latin

Variables	Disponibilité (Oui/Non)	Possibilité de la collecter dans les dossiers des malades (Oui/Non)
date de visite (ou de prise de sang)	Oui	
ARV	Oui	
date de début et date de fin de l'ARV	Oui	
raison de modification des ARV	Oui	
si patient naïf avant l'entrée dans la cohorte	Oui	
date de début du 1 ^{er} régime	Oui	
date de naissance	Oui	
sexe	Oui	
ethnicité	Oui	
facteur de risque d'acquisition du VIH	Oui	
tabac	Oui	
alcool	Oui	
drogues intraveineuses (IV)	Oui	
Date de diagnostic de l'infection VIH	Oui	
Antécédents familiaux de maladies cardio-vasculaires	Non	Oui
Antécédents personnels de maladies cardio-vasculaires	Oui	
usage régulier, AINS lors du début du traitement pour Abacavir ou ténofovir	Oui	
diabète (et date de diagnostic)	Oui	
médication pour diabète (et date de début)		
hypertension (date de diagnostic)	Oui	
médication (hypertension et date de début)		
hyperlipidémie (date de diagnostic)	Oui	
médication hyperlipidémie (date de début)	Oui	
grandeur	Oui	
poids (à chaque visite)	Oui	
statut socioéconomique	Oui	
le niveau d'éducation	Oui	
Laboratoire		
CD4 absolu et % (pour chaque visite)	Oui	
CD8 (absolu et %) (pour chaque visite)	Oui	
charge virale VIH (pour chaque visite)	Oui	
ARN-VHC	Oui	
anti-VHC	Oui	
VHB	Oui	
CMV	Oui	
créatinine sérique (chaque visite)	Oui	
cholestérol (Total, LDL, HDL, CHOL/HDL, cholestérol non HDL, triglycérides) (chaque visite)	Oui	
hémoglobine HbA1c	Oui	
HLA B57	Non	Oui

Tableau S3.D : Disponibilité des variables au centre universitaire de santé McGill

Variables	Disponibilité (Oui/Non)	Possibilité de la collecter dans les dossiers des malades (Oui/Non)
date de visite (ou de prise de sang)	Oui	Oui
ARV	Oui	Oui
date de début et date de fin de l'ARV	Oui	Oui
raison de modification des ARV	Oui, mais limité	Oui
si patient naïf avant l'entrée dans la cohorte	Non	Oui
date de début du 1 ^{er} régime	Possiblement	Oui
date de naissance	Oui	
sexe	Oui	Oui
ethnicité	Oui	Oui
facteur de risque d'acquisition du VIH	Oui	Oui
tabac	Non	Possiblement
alcool	Non	Possiblement
drogues intraveineuses (IV)	Non	Possiblement
date de diagnostic de l'infection VIH	Oui	Oui
antécédents familiaux de maladies cardio-vasculaires	Non	Possiblement
antécédents personnels de maladies cardio-vasculaires	Non	Possiblement
usage régulier, AINS lors du début du traitement pour Abacavir ou ténofovir	Oui	Oui
diabète (et date de diagnostic)	Oui	Oui
médication pour diabète (et date de début)	Oui	Oui
hypertension (date de diagnostic)	Oui	Oui
médication (hypertension et date de début)	Oui	Oui
hyperlipidémie (date de diagnostic)	Oui	Oui
médication hyperlipidémie (date de début)	Oui	Oui
grandeur	Oui	Oui
poids (à chaque visite)	Oui	Oui
statut socioéconomique	Non	Possiblement
le niveau d'éducation	Non	Possiblement
Laboratoire		
CD4 absolu et % (pour chaque visite)	Oui	Oui
CD8 (absolu et %) (pour chaque visite)	Oui	Oui
charge virale VIH (pour chaque visite)	Oui	Oui
ARN-VHC	Oui	Oui
anti-VHC	Oui	Oui
VHB	Oui	Oui
CMV	Oui	Oui
créatinine sérique (chaque visite)	Oui	Oui
cholestérol (Total, LDL, HDL, CHOL/HDL, cholestérol non HDL, triglycérides) (chaque visite)	Oui	Oui
hémoglobine HbA1c	Oui, mais limité	Oui
HLA B57	Oui	Oui

Annexe 4 : Description du processus de nettoyage de la base de données et liste des ARV

Annexe S4.A : Description du processus de nettoyage de la base de données

1. Table de CD4 et CD8

Pour cette variable, nous avons reçu au total un nombre de 298 048 observations.

Nous avons noté plusieurs incohérences:

- Des doublons à plusieurs niveaux pouvant aller jusqu'à 5. Le plus souvent, c'était des doublons :
 - En termes de cd4, cd8, ratio cd4/cd8, date de laboratoire
 - Ou Identifiant (bdcid) et date de laboratoire
 - Pour une même date, on pouvait avoir des valeurs de cd4, cd8 ou ratios différents
- Sur les valeurs de pourcentage de CD4 et CD8 négatives
 - Beaucoup de valeur de CD4 au-delà de 4801
 - Beaucoup de valeur de CD8 au-delà de 10231
 - Beaucoup de valeur de ratio CD4/CD8 au-delà de 9.52
 - Ratio CD4/CD8 négatif, extrême (trop élevé). Avec parfois des inversions des valeurs de CD4 ou CD8 avec le ratio. Par exemple, les valeurs de CD4 se retrouvaient à la place du ratio et vice versa.
 - Des valeurs de CD4, CD8 ou ratio avec des signes externes (< ou >).

Pour ces incohérences et doublons, nous les avons corrigés si possible (la plupart des cas) ou à défaut les supprimer avec les doublons.

- Pour certains patients, les données de CD4 de certains centres étaient en dessous de certaines valeurs figurant sur le fichier Access, il fallait multiplier les valeurs de CD4 et CD8 par 1000 (ceci a été fait après une séance de travail avec les centres concernés). Parfois, aussi, le facteur multiplicatif était 10 ou 100.
- Nous avons noté une grande absence de données sur le pourcentage de CD4 et le pourcentage de CD8 dans certains centres. Parfois, les valeurs de ratio CD4/CD8 ne correspondaient pas aux rapports CD4/CD8 figurant sur le fichier. Ce qui fait que pour cette

variable, nous avons calculé directement le ratio CD4/CD8 à partir des valeurs de CD4 et CD8 existantes.

Au final, nous nous sommes retrouvés avec un total de 284 248 observations restantes pour ces données.

1.2.Charge virale (CV)

Pour cette variable, 295 096 observations ont été reçues. Nous avons noté ces incohérences et doublons suivants:

- Quelques valeurs aberrantes de charge virale avec aussi des valeurs de charge virale négatives.
- Des valeurs de charge virale avec des caractères différents (parfois, nous avons des lettres accompagnées de chiffres dans le fichier).
- Des valeurs de charge virale en dessous de 19 et différentes de 0 alors que les tests actuels sont incapables de chiffrer les charges virales de moins de 19. Il a fallu corriger en les mettant aux valeurs correspondantes et en prenant en compte l'année de la mesure et le type de test utilisé.
- Des doublons pouvant aller parfois jusqu'à 8. Pour les doublons ou les 2 ou 3 valeurs de charge virale étaient inférieures ou égales, nous avons décidé de calculer la moyenne et ainsi, la considérer.
- Des doublons avec des valeurs de charge virale très différentes ce qui fait au final, nous avons décidé de garder les 2 valeurs en créant une nouvelle variable pour le doublon. Ces valeurs se faisaient avec les différents tests (*assay*). Les nouvelles variables considérées sont VL1 (la variable de base pour les valeurs de charge virale) accompagnées de l'AssayVL1, VL2 (1^{er} doublon) accompagné AssayVL2 ainsi de suite jusqu'à VL4.

Le 1^{er} juillet 1999 correspond à la date où les tests utilisés avaient un seuil de 50 copies et moins (moins de 20 copies en 2017). Ce qui fait que nous avons recodé certaines valeurs de cv en prenant en considération ce seuil : valeurs de 19,5, pour les tests à seuil <20, à 39,5 pour seuil <40 et à 49,5 pour seuil <50.

Pour les CV avant le 1^{er} juillet 1999 (année du seuil de détectabilité des charges virales en deçà de 50 copies/ml), on remplaçait les valeurs de 0 par 499,5 (impossibilité de détecter une valeur de cv égale à la valeur zéro (00) à cette date pour les tests existants).

Au-delà du 1^{er} juillet 1999, toutes les valeurs de CV égales à zéro (0) ont été remplacées par 49,5

- Les dates inconnues des ARV ont été transformées en données manquantes

Au final, nous nous sommes retrouvés avec 284 052 observations pour cette variable.

1.3.Table des ARV

Un total de 88 907 observations a été reçu. Pour cette table, nous avons aussi noté des incohérences et aberrations que nous avons jugées nécessaire de corriger avant de procéder aux fusions des différentes bases de données.

Ainsi, nous avons relevé :

- Des médicaments non ARV dans le fichier (43 observations correspondant à 23 prescriptions). Pour une meilleure cohérence, nous avons décidé de les retirer de la base de données.
- Il existait aussi des patients sous essai clinique randomisé (ECR). Pour simplifier le fichier, nous avons décidé de créer une nouvelle variable appelée « protocole » plutôt que de les supprimer. Ceci permettra de mieux apprécier au moment de l'analyse les arrêts, les ruptures thérapeutiques ou éventuellement les « fenêtres thérapeutiques ».
- Certains ARV étaient prescrits parfois sous des noms différents. Ainsi, nous avons uniformisé.
- Pour cette table, il existait aussi un certain nombre de doublons avec plusieurs scénarios possibles :
 - Des observations avec une même date de prescription (date de début et date de fin), même ARV, mais avec des centres différents. Ainsi, nous avons procédé à une suppression aléatoire des doublons.
 - Des observations avec même ARV, même date de début avec des dates de fin et de centre différents ; dans ce cas, nous prenions la date de fin la plus récente.
 - Des observations avec même ARV, même date de fin avec des dates de début et de centre différents ; dans ce cas, nous prenions la date de début la plus ancienne.
- Parfois, nous avons des inversions de date de prescription avec une date de fin inférieure à la date de début. Ici, nous corrigeons l'inversion en remettant les dates à la bonne place.
- Parfois, c'est des dates de prescription d'ARV aberrantes (c'est-à-dire au-delà, de la date de fin de la collecte de données).

- Parfois, les dates de début et fin de prescription du médicament sont égales. Dans ce cas, nous enlevons ces observations de la base de données.
- Les dates inconnues (01/01/1900 ou 02/01/1900) et certaines dates aberrantes (07-01-2040) ont été recodées en données manquantes.

À cette étape, nous avons commencé à transformer le fichier en *longshape* suivant la procédure suivante :

- Nous avons créé l'exposition aux ARV en fonction du temps (début et fin de prise des ARV) en prenant le soin de décomposer ceux qui sont en combinaison.
- Puis, nous avons ramené l'exposition en format *wide* avec une création des dates de visites (une date correspondant à un événement) en prenant le soin que les dates ne se chevauchent pas pour un même médicament.
- Ensuite, nous mettons les dates de début et de fin sur la même colonne.
- À ce stade, nous avons éliminé les dates de visites (appelées *vdate*) qui se répètent.
- À partir de cette étape, nous avons pris le soin de singulariser les prises d'ARV sans date de début et de fin renommées (appelé *arv_withoutdate* dans la base de données).
- Après, nous avons compensé les arrêts de traitement à l'intérieur de 15 jours (c'est-à-dire que nous avons considéré comme arrêt de traitement, une interruption supérieure à 15 jours).

Après toute cette procédure, nous avons un fichier *longshape* avec toutes les ARV (31 ARV au total avec la variable *protocole*) suivant le nouveau codage suivant :

- 1 : début et prise d'un médicament ARV donné
- 2 : arrêt du traitement ARV
- (-1) : fin du traitement ARV chez un patient, mais sans date de début de traitement rapporté.
- 0 : absence de prise de médicament ARV

Toutes ces procédures se faisaient avec un aller-retour sur le fichier Access et des vérifications auprès du gestionnaire de données de la cohorte VIH du Québec.

1.4.Table « patients »

Avec cette table, nous avons quelques variables.

Pour la variable tabac, nous avons beaucoup de doublons et ceux-ci pouvaient aller parfois jusqu'à 5. Il y avait parfois des informations divergentes entre les centres pour un même patient.

Pour la variable facteur d'acquisition qui regroupait des informations comme homosexuel, bisexuel, hétérosexuel, UDI, origine de pays endémiques, transfusion sanguine, transmission verticale et autres, vu les nombreuses divergences retrouvées entre les centres, nous avons décidé de l'éclater en considérant chaque information comme une variable distincte.

Cette table comprenait entre autres les variables suivantes ou il y avait des doublons : date de l'infection, date du diagnostic du VIH, date de 1^{er} régime au VIH.

Par contre, pour les variables telles que la date de décès, la date de 1^{er} régime, la date de diagnostic, nous avons parfois des informations divergentes entre les centres. Dans ce cas, nous avons toujours privilégié la date la plus ancienne.

La variable « verifdossier » correspond aux dossiers des patients ou une collecte supplémentaire au niveau des dossiers physiques a été effectuée. Il faut juste rappeler contrairement à certains sites, la collecte sur les dossiers physiques a été faite sur l'ensemble des patients de la CMUQL.

1.5.Table « visites »

Cette table regroupait les variables poids et grandeur.

Elle renfermait à l'instar des autres un certain nombre de doublons pouvant aller parfois jusqu'à 15. Tous ces doublons ont été supprimés.

Aussi, pour les patients adultes avec des poids inférieurs à 30 kilogrammes (kg) ou supérieurs à 223 kg, nous avons décidé de les considérer comme des données manquantes. La même procédure a été utilisée pour les grandeurs aberrantes (grandeur inférieure à 100 et supérieure à 224 cm).

Après la correction de ces informations aberrantes et la suppression des doublons, nous avons procédé à la fusion des différentes tables. À cette étape, nous avons comblé par un codage 1, tous les espaces entre les prises d'ARV pour un médicament donné chez un même patient en prenant comme supposition que jusqu'à la dernière visite du patient dans un centre, le patient était toujours sous la même molécule.

Ensuite, une variable « vid » a été créée qui correspond au numéro de visite du patient.

Au final, cette base finale comprend les variables suivantes : bdcid (numéro identifiant), vid, vdate (date de visite), centre (centre de prise en charge), sitepid (numéro identifiant par site), ratio, VL1 (Charge virale 1), VL2, VL3, VL4 assayVL1, assayVL2, assayVL3, assayVL4, raisonchange (raison de changement d'ARV), grandeur, poids, udi (utilisateurs de drogues injectables), date_udi, tabac, tabac_nbr cig (nombre de cigarettes), datedebut_tabac (date de début du tabac), datefin_tabac (date de fin du tabac), homosexuel, bisexuel, heterosexuel, UDI2, paysendemique (pays endémiques), transfusionsanguine (notion de transfusion sanguine), transmissionverticale (transmission verticale), autresfactacquisition (autres facteurs d'acquisition), education (notion d'éducation), verificationdossier (notion de vérification au dossier), ethnicite (ethnicité), genre, dateinfectionVIH (date d'infection du VIH), datediagnosticVIH (date de diagnostic au VIH), dateregime1VIH (date de 1^{er} régime), date_deces (date de décès), date_naissance (date de naissance), arv_withoutdate. (ARV sans date retrouvée).

Après cette étape de validation des données et quelques corrections supplémentaires, 10 219 PVVIH ont été considérées dans la cohorte de Montréal, dont 5 844 sont actuellement suivies. L'âge moyen à l'entrée dans la cohorte (écart type (ET) et médian (intervalle interquartile (IQR))) était respectivement de 37,4 ans (10,3) et de 36,4 ans (30,1-43, 8)). Les patients de sexe masculin représentaient 84,1% et les patients appartiennent à différents groupes à risque (HARSAH, consommateurs de drogues injectables, transmission verticale et originaires de pays endémiques).

Annexe S4.B : Liste des ARV et script utilisé pour le nettoyage de la base de données

Ci-joint la liste définitive des ARV utilisés après suppression des doublons, uniformisation et correction des aberrations. Plus bas, nous avons aussi joint un exemple de script que nous avons utilisé pour typer les différents types d'ARV en fonction de cette liste.

- 1 3TC/ATV/r
- 2 AZT/Didanosine
- 3 AZT/Didanosine/Indinavir
- 4 Abacavir
- 5 Abacavir+3TC+AZT
- 6 Abacavir/lamivudine
- 7 Alafenamide
- 8 Amprenavir
- 9 Aptivus
- 10 Atazanavir
- 11 Atripla
- 12 Celsenti
- 13 Cobicistat
- 14 Combivir
- 15 Complera
- 16 Crixivan
- 17 D4T/3TC/IDV
- 18 D4T/DDI/EFV
- 19 DDC
- 20 DTG/ABC/3TC
- 21 Darunavir
- 22 Darunavir+Cobicistat
- 23 Delavirdine
- 24 Descovy
- 25 Didanosine
- 26 Dolutegravir
- 27 ELV/COBI/FTC/TAF
- 28 Edurant
- 29 Efavirenz
- 30 Elvitegravir
- 31 Emtricitabine
- 32 Emtricitabine+Tenofovir
- 33 Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir
- 34 Enfuvirtide
- 35 Etravirine
- 36 Fortovase
- 37 Fosamprenavir
- 38 Genvoya
- 39 Hivid
- 40 Hydrea

41 Hydroxyuree
42 Indinavir
43 Intelence
44 Invirase
45 Isentress
46 Kaletra
47 Kivexa
48 Kivexa + Sustiva
49 Lamivudine
50 Lexiva
51 Lopinavir
52 Lopinavir/ritonavir
53 Maraviroc
54 Nelfinavir
55 Nevirapine
56 Norvir
57 Odefsey
58 Pentafuside
59 Prezcobix
60 Prezista
61 Raltegravir
62 Rescriptor
63 Retrovir
64 Reyataz
65 Rilpivirine
66 Ritonavir
67 Saquinavir
68 Stavudine
69 Stribild
70 Sustiva
71 Telzir
72 Tenofovir
73 Tenofovir+Bisoprolol+Emtricitabine
74 Tipranavir
75 Tipranavir □
76 Tivicay
77 Triomune
78 Triumeq
79 Trizivir
80 Trizivir-Kaletra
81 Truvada
82 Truvada/Efavirenz
83 Videx
84 Viracept
85 Viramune
86 Viread
87 Zalcitabine

- 88 Zerit
- 89 Ziagen
- 90 Zidovudine
- 91 Zidovudine + 3TC
- 92 atazanavir/ritonavir
- 93 d4T
- 94 emtricitabine/tenofovir/efavirenz
- 95 fosamprenavir/ritonavir
- 96 indinavir/ritonavir
- 97 protocole
- 98 saquinavir/ritonavir
- 99 tipranavir/ritonavir

Le script utilisé pour typer les ARV en fonction de la liste ci-dessus:

- Pour abacavir
gen abacavir=1 if (arv2==4 | arv2==5 | arv2==6 | arv2==20 | arv2==47 | arv2==48 | arv2==78 | arv2==79 | arv2==80 | arv2==89)
- Pour alafenamide
gen alafenamide=1 if (arv2==7 | arv2==24 | arv2==27 | arv2==38 | arv2==57)
- Pour amprenavir
gen amprenavir=1 if (arv2==8)
- Pour atazanavir
gen atazanavir=1 if (arv2==1 | arv2==10 | arv2==64 | arv2==92)
- Pour cobicistat
gen cobicistat=1 if (arv2==13 | arv2==22 | arv2==27 | arv2==38 | arv2==59 | arv2==69)
- Pour darunavir
gen darunavir=1 if (arv2==21 | arv2==22 | arv2==59 | arv2==60)
- Pour delavirdine
gen delavirdine=1 if (arv2==23 | arv2==62)
- Pour didanosine
gen didanosine=1 if (arv2==2 | arv2==3 | arv2==18 | arv2==25 | arv2==83)
- Pour dolutegravir
gen dolutegravir=1 if (arv2==20 | arv2==26 | arv2==76 | arv2==78)
- Pour efavirenz
gen efavirenz=1 if (arv2==11 | arv2==18 | arv2==29 | arv2==48 | arv2==70 | arv2==82 | arv2==94)
- Pour elvitegravir
gen elvitegravir=1 if (arv2==27 | arv2==30 | arv2==38 | arv2==69)
- Pour emtricitabine
gen emtricitabine=1 if (arv2==11 | arv2==15 | arv2==24 | arv2==27 | arv2==31 | arv2==32 | arv2==33 | arv2==38 | arv2==57 | arv2==69 | arv2==73 | arv2==81 | arv2==82 | arv2==94)
- Pour enfuvirtide
gen enfuvirtide=1 if (arv2==34 | arv2==58)
- Pour etravirine
gen etravirine=1 if (arv2==35 | arv2==43)

- Pour fosamprenavir
gen fosamprenavir=1 if (arv2==37 | arv2==50 | arv2==71 | arv2==95)
- Pour hydroxyuree
gen hydroxyuree=1 if (arv2==40 | arv2==41)
- Pour indinavir
gen indinavir=1 if (arv2==3 | arv2==16 | arv2==17 | arv2==42 | arv2==96)
- Pour lamivudine
gen lamivudine=1 if (arv2==1 | arv2==5 | arv2==6 | arv2==14 | arv2==17 | arv2==20 | arv2==47 | arv2==48 | arv2==49 | arv2==77 | arv2==78 | arv2==79 | arv2==80 | arv2==91)
- Pour lopinavir
gen lopinavir=1 if (arv2==46 | arv2==51 | arv2==52 | arv2==80)
- Pour maraviroc
gen maraviroc=1 if (arv2==12 | arv2==53)
- Pour nelfinavir
gen nelfinavir=1 if (arv2==54 | arv2==84)
- Pour nevirapine
gen nevirapine=1 if (arv2==55 | arv2==77 | arv2==85)
- Pour raltegravir
gen raltegravir=1 if (arv2==45 | arv2==61)
- Pour rilpivirine
gen rilpivirine=1 if (arv2==15 | arv2==28 | arv2==33 | arv2==57 | arv2==65)
- Pour
gen ritonavir=1 if (arv2==1 | arv2==46 | arv2==52 | arv2==56 | arv2==66 | arv2==80 | arv2==92 | arv2==95 | arv2==96 | arv2==98 | arv2==99)
- Pour saquinavir
gen saquinavir=1 if (arv2==36 | arv2==44 | arv2==67 | arv2==98)
- Pour stavudine
gen stavudine=1 if (arv2==17 | arv2==18 | arv2==68 | arv2==77 | arv2==88 | arv2==93)
- Pour tenofovir
gen tenofovir=1 if (arv2==11 | arv2==15 | arv2==32 | arv2==33 | arv2==69 | arv2==72 | arv2==73 | arv2==81 | arv2==82 | arv2==86 | arv2==94)
- Pour tipranavir
gen tipranavir=1 if (arv2==9 | arv2==74 | arv2==75 | arv2==99)
- Pour zalcitabine
gen zalcitabine=1 if (arv2==19 | arv2==39 | arv2==87)
- Pour zidovudine
gen zidovudine=1 if (arv2==2 | arv2==3 | arv2==5 | arv2==14 | arv2==79 | arv2==80 | arv2==90 | arv2==91)
- Pour protocole
gen protocole=1 if (arv2==97)

Annexe 5 : Calcul de la taille des échantillons

Annexe S5.A Objectif 1 : Calcul de la taille de l'échantillon de l'objectif 1

Le calcul a été effectué avec un risque d'erreur de type 1 (α) égal à 0,05 et une puissance à 80%.
Le calcul a été fait avec le logiciel stata version 14.2 selon le modèle de régression de Cox.

HR	SD	Pr	N
1,5	0,5	0,15	1274
1,5	0,5	0,3	637
1,5	0,5	0,4	478
0,5	0,5	0,15	436
0,5	0,5	0,3	218
0,5	0,5	0,4	164

HR = Hazard ratio

SD : Standard deviation of covariate of interest, default is *sd* (0.5)

Pr: Overall probability of subject experiencing an event of interest (of failing, or not being censored)

N= taille de l'échantillon

Annexe S5.B Objectif 2 : Calcul de la taille de l'échantillon de l'objectif 2

Le calcul a été effectué avec un risque d'erreur de type 1 (α) égal à 0,05 et une puissance à 80%.
Le calcul a été fait avec le logiciel stata version 14.2 selon le modèle de régression de Cox.

HR	SD	Pr	N
1,5	0,5	0,15	1274
1,5	0,5	0,3	637
1,5	0,5	0,4	478
0,5	0,5	0,15	436
0,5	0,5	0,3	218
0,5	0,5	0,4	164

HR = Hazard ratio

SD : Standard deviation of covariate of interest, default is *sd* (0.5)

Pr: Overall probability of subject experiencing an event of interest (of failing, or not being censored).

N= taille de l'échantillon

Annexe S5.C Objectif 3 : Calcul de la taille de l'échantillon de l'objectif 3

Le calcul a été effectué avec un risque d'erreur de type 1 (α) égal à 0,05 et une puissance à 80%.
Le calcul a été fait avec le logiciel stata version 14.2 selon le modèle de régression de Cox.

HR	SD	Pr	N
1,5	0,5	0,15	1274
1,5	0,5	0,3	637
1,5	0,5	0,4	478
0,5	0,5	0,15	436
0,5	0,5	0,3	218
0,5	0,5	0,4	164
0,3	0,5	0,15	145
0,3	0,5	0,3	73
0,3	0,5	0,4	55

HR = Hazard ratio

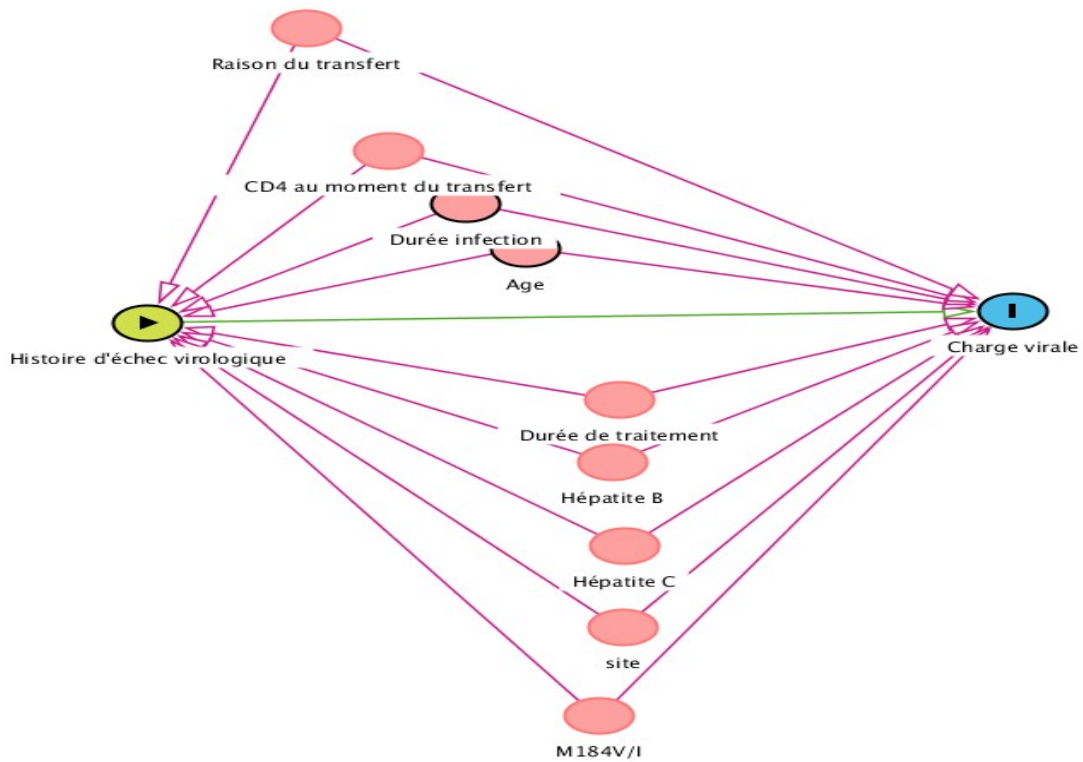
SD : Standard deviation of covariate of interest, default is sd (0.5)




Pr: Overall probability of subject experiencing an event of interest (of failing, or not being censored).

N= taille de l'échantillon

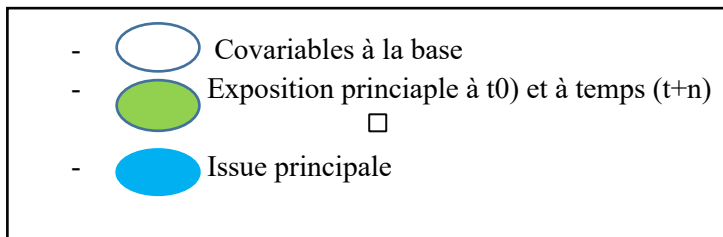
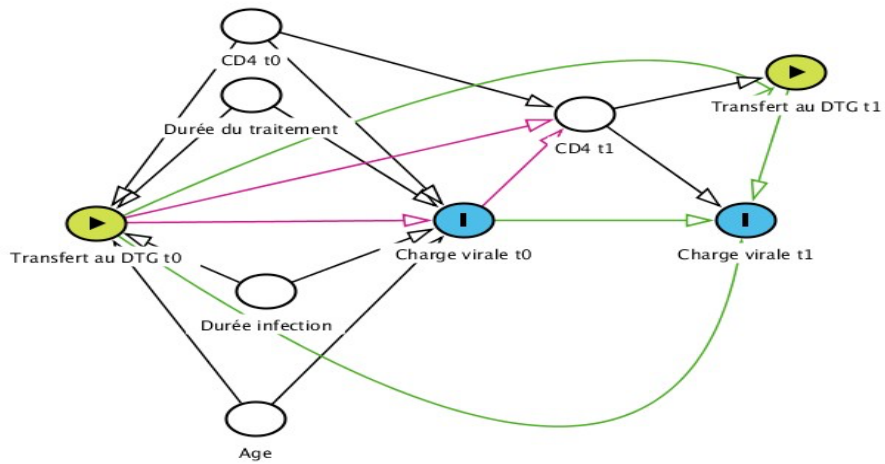
Annexe 6 : DAG

Annexe S6.A Figure 1 : DAG de l'objectif 1

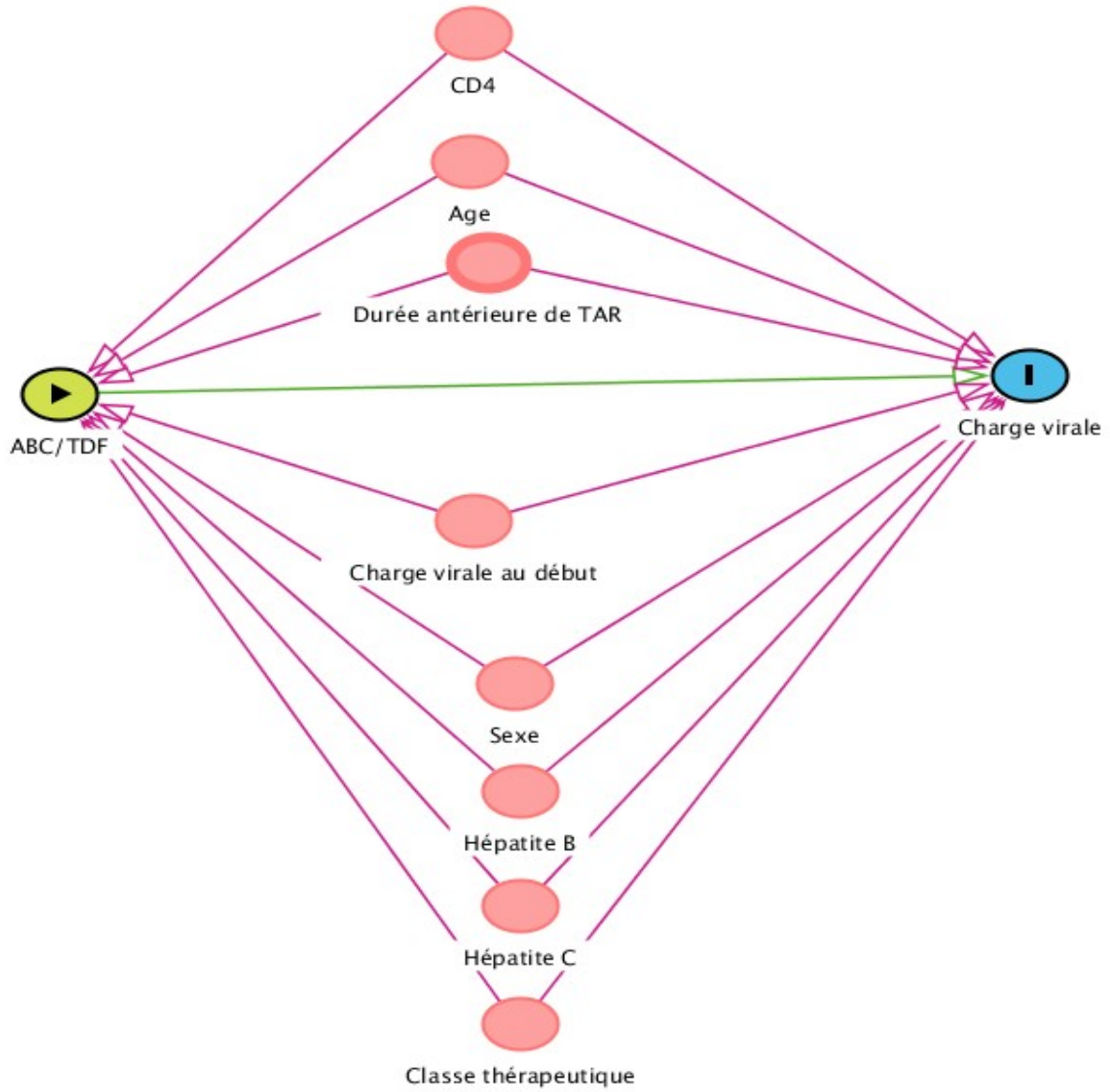





-  Covariables à la base
-  Issue principale
-  Exposition principale

Annexe S6.B Figure 2 : DAG de l'objectif 2



Annexe S6.C Figure 3 : DAG de l'objectif 3



-  Covariables à la base
-  Issue principale
-  Exposition principale

Annexe 7 : Formule de calcul des différences standardisées de l'article 1

a. Différence standardisée des variables continues

$$d = 100 \times \frac{(\bar{x}_{\text{treatment}} - \bar{x}_{\text{control}})}{\sqrt{\frac{s_{\text{treatment}}^2 + s_{\text{control}}^2}{2}}}$$

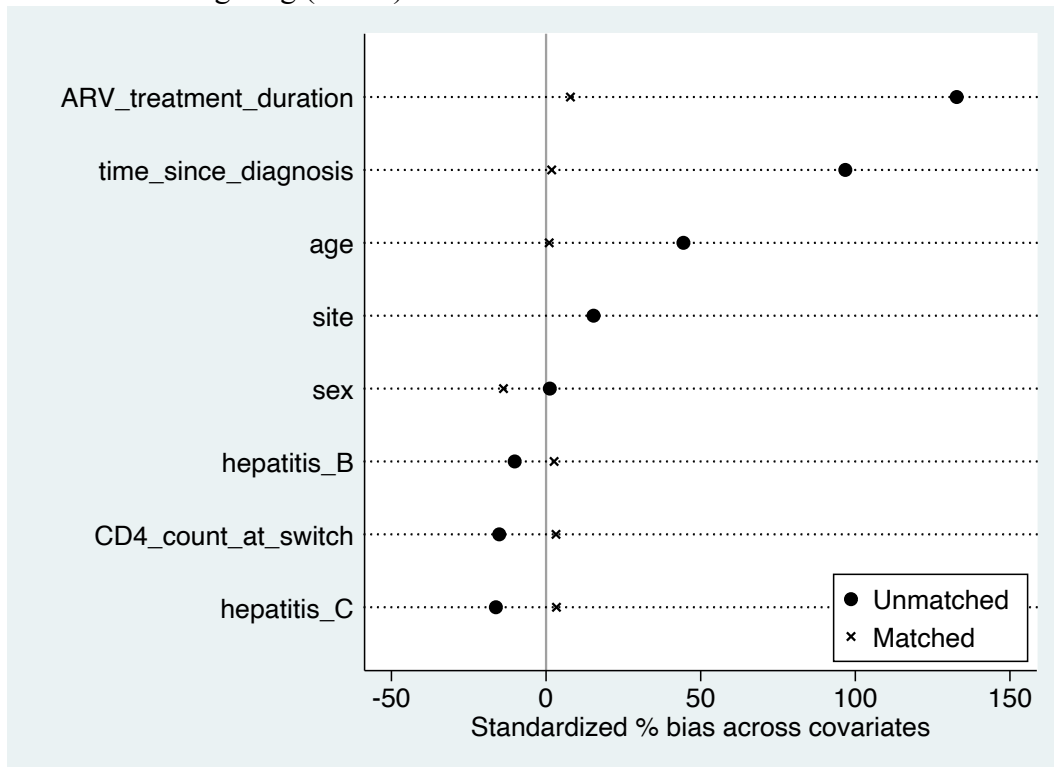
b. Différence standardisée des variables dichotomiques

$$d = 100 \times \frac{(\hat{p}_{\text{treatment}} - \hat{p}_{\text{control}})}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{\text{treatment}}(1 - \hat{p}_{\text{treatment}}) + \hat{p}_{\text{control}}(1 - \hat{p}_{\text{control}})}{2}}}$$

Annexe 8 : Différences normalisées absolues dans les échantillons non pondérés et pondérés

Supplementary Material (article 1)

Figure S1. Standard differences in unmatched and matched samples following inverse probability of treatment weighting (IPTW)*



*The following specification best fitted the models: Interaction for CD4 at switch, duration of treatment, infection duration, number of treatment changes, and age and quadratic terms for CD4 at switch.

Curriculum vitae

FORMATION

➤ Depuis automne 2013

- **PhDc en Santé publique** option Épidémiologie à l'Université de Montréal (UdeM)

➤ 2009

- Certificat de formation en paludologie à Dakar (Sénégal)

➤ 2006-2007

- **Master II en santé publique Spécialité Épidémiologie Option Recherche**

Université Paris VI avec Stage au CCLIN-Paris Nord (France) et Hôpital Principal de Dakar

➤ 2005-2006

- **Master I en santé publique**, Université Paris Sud (France)

➤ 2004-2005

- Certificat en « Méthodologie en recherche clinique et épidémiologique » École de santé publique de Nancy - major de la promotion (France)

➤ 2004

- **Diplôme d'état de Docteur en Médecine**, Université Cheikh Anta Diop Dakar (Sénégal)

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

Articles avec comité de lecture

- **Sangaré MN**, Baril JG, de Pokomandy A, Laprise C, Deshaies C, Klein M, Thomas R, Tremblay C, Roger M, Pexos C, Greenwald Z, Machouf N, Durand M, Hardy I, Dakouo M, Laporte L, Trottier H. Impact of previous HIV resistance and virologic failures on virologic outcome following a switch to dolutegravir with 2 NRTIs among people living with HIV. *Medicine* 2020;99:47(e23335).
- **Sangaré MN**, Baril JG, de Pokomandy A, Ferreira Guerra S, Carabali M, Laprise C, Thomas R, Klein M, Tremblay C, Roger M, Pexos C, Greenwald ZR, Machouf N, Durand M, Hardy I, Dakouo M, Trevisan A, Laporte L, Schnitzer ME, Trottier H. Treatment Switch to Dolutegravir With 2 Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors (NRTI) in Comparison to Continuation With Protease Inhibitor/Ritonavir Among Patients With Human

Immunodeficiency Virus at Risk for Prior NRTI Resistance: A Cohort Analysis of Real-World Data. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Sep 4;7(11):

- Kafando A, Serhir B, Doualla-Bell F, Fournier E, **Sangaré MN**, Martineau C, Sylla M, Chamberland A, El-Far M, Charest H, Tremblay CL. A Short-Term Assessment of Nascent HIV-1 Transmission Clusters Among Newly Diagnosed Individuals Using Envelope Sequence-Based Phylogenetic Analyses. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2019 Oct;35(10):906-919.
- Kafando A, Martineau C, El-Far M, Fournier E, Doualla-Bell F, Serhir B, Kazienga A, **Sangaré MN**, Sylla M, Chamberland A, Charest H, Tremblay CL. HIV-1 Envelope Glycoprotein Amino Acids Signatures Associated with Clade B Transmitted/Founder and Recent Viruses. *Viruses.* 2019 Nov 1;11(11):1012.
- Kafando A, Fournier E, Serhir B, Martineau C, Doualla-Bell F, Sangaré MN, Sylla M, Chamberland A, El-Far M, Charest H, Tremblay CL. HIV-1 envelope sequence-based diversity measures for identifying recent infections. *PLoS One.* 2017 Dec 28;12(12):e0189999.

Article soumis / en attente de réponse

- DIOUF, Assane; Trottier, Helen; Thomas, Gilleh; Seck, Ablaye; Thiam, Moussa; **Sangaré, Mohamed N'dongo**; Mboup, Souleymane; Nguyen, Vinh-Kim; Jaye. Mortality among ART-naive HIV people with CD4 cell count $\geq 350/\text{mm}^3$: effects of CD4 cell stratum, HIV serotype and immune activation (Soumis et actuellement en phase de révision).
- CXCR4 and ACKR3 expression predict pediatric B acute lymphoblastic leukemia patient-derived xenograft mouse survival; Nicolas Montpas, **Mohamed Sangare**, Kathie Béland, Francois Fontaine, Renée Dicaire, Thomas Sontag, Daniel Sinnett, Caroline Laverdière, Jean-Marie Leclerc, Helen Trottier, Élie Haddad, and Nikolaus Heveker (Soumis pour publication à la revue *Cancer Research*).

Communications scientifiques orales et par affiches

- **Mohamed N'dongo Sangaré**, Jean-Guy Baril, Alexandra de Pokomandy, Claudie Laprise, Réjean Thomas, Marina Klein, Cécile Tremblay, Louise Laporte, Zoe Greenwald, Costa Pexos, Nima Machouf, Madeleine Durand and Helen Trottier, « Virological outcome after switching a suppressive HAART to Dolutegravir (DTG) with 2 NRTIs among HIV-1 infected patients: potential effects of previous suboptimal therapies or previous virological failure », Octobre 2018 au congrès VIH de Glasgow (Écosse)

Le résumé a été publié sous forme de supplément dans « Journal of International AIDS Society ».

- **Sangaré, Mohamed N'dongo**, Jean-Guy BARIL, Alexandra DE POKOMANDY, Claudie LAPRISE, Réjean THOMAS, Marina KLEIN, Cécile TREMBLAY, Louise LAPORTE, Zoe GREENWALD, Costa PEXOS, Nima MACHOUF, Madeleine DURAND, Mamadou DAKOUO, Helen TROTTIER (2019). Switch from PI to dolutegravir with prior virologic failure or suboptimal therapy.

Communication poster au congrès de l'association canadienne de recherche sur le VIH, 2019 (09-12 mai 2019 à Saskatchewan).

Rapport d'étude

- Cohorte montréalaise : Dataset description and cascades : Blake Linthwaite, Mohamed N'dongo Sangaré, Helen Trottier et al.

RAYONNEMENT SCIENTIFIQUE

- **01 Avril 2019**: Conférencier invité aux journées québécoises du VIH

« Effets des échecs ou des thérapies sous-optimales antérieures et des mutations sur l'efficacité d'un transfert de traitement au dolutégravir + bithérapie antirétrovirale par les inhibiteurs nucléosidiques de transcriptase inverse ».

- **Avril 2017**

- Per-reviewer au 26^e congrès annuel canadien de recherche sur le VIH/SIDA
- Juge du prix du jeune chercheur dans la section épidémiologie et santé publique au 26^e congrès annuel canadien de recherche sur le VIH/SIDA

➤ **Janvier 2017**

- Conférencier invité en santé mondiale à l'UdeM, Montréal (Canada) : Aperçu des problèmes de santé mondiale

➤ **Hiver 2016**

- Présentation orale au congrès des étudiants de l'ESPUM, Montréal (Canada)
- Conférencier invité en santé mondiale à l'Université du Québec en Abitibi : Transition sanitaire en Afrique

➤ **Septembre 2013**

- Participation au congrès international de lutte contre la lèpre- Bruxelles (Belgique)

➤ **Septembre 2011**

- Participation à la conférence internationale de lutte contre les maladies non transmissibles New York (États-Unis)

➤ **25-29 Avril 2011**

- Participation à la conférence internationale de lutte contre les maladies non transmissibles, Moscou (Russie)

➤ **04-08 avril 2011**

Participation à la conférence africaine de lutte contre les maladies non transmissibles, Brazzaville (CONGO)

➤ **Mai 2010**

- Rencontre de restitution sur la lutte contre les bilharzioses au Sénégal, Monaco (France)

➤ **2008**

- Participation au congrès national de l'Association sénégalaise de Santé publique

BOURSES ET RECONNAISSANCES ACADÉMIQUES

- **2018** : Bourses Mitacs (CANADA) : avec rédaction d'un protocole d'étude sur la maladie d'alzheimer : Development of a clinical protocol for the validation of a detection test for β -amyloid aggregates in retinal scan images. Marie Beauséjour, Mohamed N'dongo Sangaré, Helen Trottier et al.

- **2017** : Bourses d'excellence de fin d'études doctorales de l'UdeM

- **Automne 2013-2015**

- Bourse d'excellence d'exemption des droits de scolarité supplémentaires à l'Université de Montréal

➤ **2013-2016**

- Bourse d'excellence de la Banque Islamique de Développement (BID)

➤ **2005-2007**

- Bourse du gouvernement sénégalais

➤ **2005**

- Major Promotion- École de santé publique de Nancy

➤ **1998-2004**

- Bourse du gouvernement sénégalais

EXPÉRIENCE PROFESSIONNELLE

➤ **2018-2020** : Tuteur cours Épidémiologie 1^{er} cycle Faculté de Médecine-UdeM

➤ **2018-2020** : Professeur invité en santé mondiale-Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue (UQAT).

➤ **Hiver 2018**

- Auxiliaire d'enseignement pour le cours de maîtrise en Épidémiologie à l'école de santé publique de Montréal

➤ **Février 2018** : Remplaçant tutorat cours Épidémiologie 1^{er} cycle Médecine-UdeM

➤ **Automne 2017**

- Auxiliaire d'enseignement pour le cours de maîtrise en Épidémiologie à l'école de santé publique de Montréal (en ligne)

➤ **Novembre 2017** : Remplaçant tutorat cours Épidémiologie 1^{er} cycle Médecine-UdeM

➤ **Novembre-Décembre 2017** : Encadreur du stage des étudiants DESS de l'UQAT au Sénégal

➤ **Octobre 2017** : Attestation de formation « Atelier de bonne fabrication des questions à choix multiples » organisée par le programme d'études médicales de 1^{er} cycle-UdeM

➤ **Octobre 2017** : Attestation de formation « Atelier de bonne fabrication des questions à raisonnement clinique » organisée par le programme d'études médicales de 1^{er} cycle-UdeM

➤ **Hiver 2017**

- Auxiliaire d'enseignement pour le cours de maîtrise en Épidémiologie à l'école de santé publique de Montréal
- Collaborateur en santé mondiale à l'Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue.

➤ **Automne 2016**

- Collaborateur en santé mondiale à l'Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue

➤ **2012-2013**

- Coordonnateur du programme national de lutte contre la lèpre (Sénégal)
- Formateur du personnel soignant dans le cadre de la prise en charge de la lèpre (Médecins, infirmiers, aides-soignants et agents communautaires) au Sénégal
- Superviseur des campagnes de vaccination de masse au Sénégal (Poliomyélite, tétanos)

➤ **2013**

- Moniteur de formation dans le cadre de la stratégie intégrée de prise en charge des cas de paludisme à domicile au Sénégal (PECADOM)
- Rédaction du protocole de recherche sur les facteurs de risque des maladies non transmissibles au Sénégal.

➤ **2010-2012**

- Formateur dans l'approche de prise en charge des maladies non transmissibles (MNT) au Sénégal
- Superviseur de campagnes de vaccination de masse au Sénégal (Poliomyélite, tétanos)
- Superviseur d'activités de recherche au Sénégal (Enquête descriptive sur le tétanos maternel, sur le taux de couverture d'utilisation de moustiquaire intégrée à longue durée d'action (MILDA) et sur l'effectivité de la prise en charge du paludisme au niveau du système de santé).
- Activités cliniques

➤ **2009-2012**

- Assistant coordonnateur à la division de la lutte contre les maladies non transmissibles (Sénégal)
- Enquête nationale de prévalence sur les bilharzioses et les helminthiases (Sénégal)
- Activités cliniques

➤ **2011**

- Enquête nationale sur la mortalité néonatale liée au tétanos- Sénégal (Supervision, collecte et analyse des données)
- Activités cliniques

➤ **2008-2009**

- Médecin Chef adjoint au district sanitaire de Mbacké (Sénégal)
- Formateur dans le cadre du renforcement des capacités du personnel paramédical dans la prise en charge de la tuberculose et du paludisme au Sénégal
- Moniteur de formation des agents communautaires en PECADOM
- Médecin responsable de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH, Mbacké (Sénégal)
- Chargé de cours en santé publique- Université de Bambey (Sénégal)

➤ **2006-2008**

- Infirmier à l'hôpital Barthélémy Durand, Paris (France)

ENGAGEMENT COMMUNAUTAIRE ET SERVICE A LA COLLECTIVITÉ

➤ **2016**

- Président de l'Association canadienne des étudiants boursiers de la BID

➤ **2014**

- Bénévolat à la société canadienne de cancer
- Secrétaire général de l'Association canadienne des boursiers de la BID