



**HAL**  
open science

# La bithérapie Dolutegravir Rilpivirine chez des patients infectés par le VIH dans la région Lorraine Champagne Ardennes : étude de la cohorte Nadis

Antoine Legoff

► **To cite this version:**

Antoine Legoff. La bithérapie Dolutegravir Rilpivirine chez des patients infectés par le VIH dans la région Lorraine Champagne Ardennes : étude de la cohorte Nadis. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932215

**HAL Id: hal-01932215**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932215v1>**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
2017

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

## **THÈSE**

pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Antoine LEGOFF**

le 17 octobre 2017

**La bithérapie Dolutegravir Rilpivirine chez des patients infectés par le VIH dans  
la région Lorraine Champagne Ardennes : étude de la cohorte Nadis**

#### **Membres du jury :**

Président : Professeur Thierry MAY

Juges : Professeur Pierre GILLET  
Professeur Christian RABAUD  
Professeur Evelyne SCHVOERER

4 septembre 2017



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY**

**Président de l'Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Pr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER  
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE  
Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,  
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE  
PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE  
GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET



=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE  
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-  
PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG  
(1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville  
(VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# Remerciements

A Monsieur le Professeur Thierry MAY,

Qui m'a fait l'honneur de présider ce jury

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour votre encadrement, vos conseils, votre disponibilité et votre patience tout au long de ce travail et au sein de votre service.

A Monsieur le Professeur Pierre GILLET,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Christian RABAUD,

Pour avoir gentiment accepté de participer à ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Evelyne SCHVOERER,

Pour avoir si spontanément accepté de participer à ce jury et pour l'aide que vous m'avez apportée. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

A Madame la Docteure Eliette JEANMAIRE et Madame la Docteure Marie ANDRE,

Pour m'avoir dirigé, aiguillé, conseillé, corrigé dans cette expérience. Pour la disponibilité et la bienveillance dont vous avez fait preuve envers moi dans ce travail. Pour les connaissances que vous avez partagées avec moi dans le service de maladies infectieuses.

A mes parents, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Merci pour votre amour et votre soutien.

A ma mère, Fabienne,

Tu m'as appris à affronter la vie et m'a donné tout ce dont un fils aurait pu avoir besoin. Tu as toujours pris le temps de satisfaire ma curiosité d'enfant de répondre à mes questions même maintenant que je suis grand.

A mon père, Gérard,

Tu m'as toujours soutenu et d'autant plus pendant mes études de médecine. Tu as toujours pris soin de moi.

A ma femme, Eve,

Qui me permet de voir la vie sous un jour meilleur. Je t'aime et je t'admire, pour tes qualités personnelles comme tes capacités professionnelles. Tu es pour moi un modèle d'intelligence et de courage.

A Pierre,

Mon meilleur ami, pour toutes les expériences qu'on a pu vivre, des révisions de cardiologie à nos présences en tant que témoins de mariage.

A Virginie, ma première co-interne et une amie précieuse.

A Alice, petite nantaise qui nous a rejoints dans le Grand Est.

A toute ma famille, ma belle-famille, mes amis, mes collègues de travail, pour leur soutien et les bons moments passés avec eux.

A tous les autres, qu'ils m'aient soutenu, subi ou juste accompagné pendant mes études.

## SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

# Table des matières

1	INTRODUCTION .....	15
1.1	LE VIH.....	15
1.1.1	Rappels sur le VIH.....	15
1.1.2	Les sous-types de VIH .....	15
1.1.3	Structure du VIH .....	16
1.1.4	Cycle de réplication du VIH.....	16
1.2	LES TRAITEMENTS.....	18
1.2.1	Les objectifs des traitements antirétroviraux .....	18
1.2.2	Les mécanismes d'action des traitements antirétroviraux dans le VIH .....	19
1.3	LES STRATEGIES D'ALLEGEMENT THERAPEUTIQUE.....	24
1.3.1	Réduction du nombre de prise médicamenteuse .....	25
1.3.2	Réduction de dose.....	26
1.3.3	Les monothérapies .....	27
1.3.4	Les bithérapies.....	28
2	ARTICLE SOUMIS.....	33
	Résumé :.....	34
	Introduction.....	37
	Matériel et méthodes.....	38
	Résultats .....	39
	Discussion.....	43
	Conclusion .....	46
3	DISCUSSION .....	52
3.1	Autres études portant sur la bithérapie dolutégravir rilpivirine .....	52
3.2	Les effets indésirables .....	53
3.2.1	Le dolutégravir.....	53
3.2.2	La rilpivirine .....	55
3.2.3	Effets indésirables possibles dans l'association dolutégravir rilpivirine .....	57
3.3	Situations dans lesquelles le dolutégravir et la rilpivirine pourraient réduire le risque d'effets indésirables .....	57
3.3.1	Atteintes rénales .....	57
3.3.2	Atteinte neuropsychique.....	58
3.3.3	Toxicité osseuse.....	59

3.3.4 Toxicité hépatique .....	59
3.3.5 Risque cardiovasculaire et troubles du métabolisme lipidique .....	60
3.4 Les situations d'échec virologique.....	60
3.5 L'importance des recherches de mutation de résistance .....	61
4 CONCLUSION .....	62
BIBLIOGRAPHIE.....	63



# 1 INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un des grands problèmes de santé publique dans le monde. Elle a été responsable à ce jour de plus de 35 millions de morts et on comptait en fin 2016 environ 36,7 millions de personnes vivant avec le VIH [1].

L'accès aux méthodes diagnostiques et aux traitements diffèrent largement entre les pays.

En France, on estimait en 2010 que 149 000 personnes vivaient avec le VIH, dont 81 % étaient diagnostiquées, 74% étaient dans le système de soins, 60 % recevaient des antirétroviraux depuis au moins 6 mois et 52 % avaient une charge virale contrôlée [2].

## 1.1 LE VIH

### 1.1.1 Rappels sur le VIH

Le VIH est un virus à ARN du sous-groupe des lentivirus dans la famille des rétrovirus, caractérisé par la présence d'une enzyme, la transcriptase inverse, une polymérase pouvant synthétiser un brin d'ADN complémentaire en prenant un ARN comme matrice afin de former un hybride ADN-ARN. Elle catalyse la réaction inverse de la transcription, d'où leur nom de transcriptase inverse.

### 1.1.2 Les sous-types de VIH

On distingue le VIH 1 et le VIH 2, subdivisés en groupes correspondant aux différents passages inter-espèces. Le VIH-1 est divisé en groupe M (Major), majoritaire et comprenant neuf sous-types (A, B, C, D, F, G, H, J, K), le groupe O (Outlier), le groupe N (non-M, non-O) et

le groupe P, identifié en 2009 [3]. En France, ce sont les VIH-1 de sous-type B qui prédominent alors que les VIH-1 de sous-type non B prédominent dans le monde. Le VIH-1 et le VIH-2 sont morphologiquement semblables, mais le VIH-2 concerne majoritairement les patients d'Afrique de l'Ouest, et se caractérise par une évolution plus lente vers le stade SIDA en l'absence de prise en charge [4,5].

### **1.1.3 Structure du VIH**

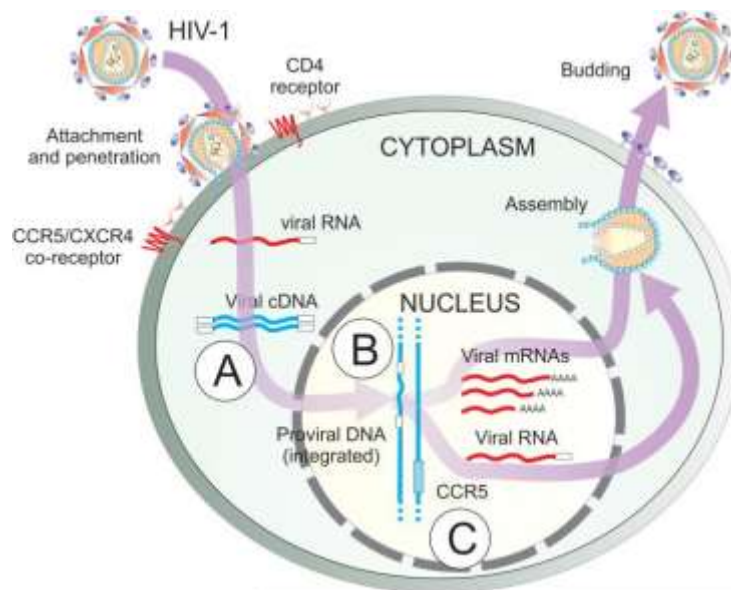
Le VIH-1 est constitué à sa surface d'une enveloppe formée d'une bicouche lipidique provenant de la membrane plasmique de la cellule hôte, comportant des glycoprotéines gp120 et gp41, puis d'une matrice constituée de la protéine p17. Au centre du virus se trouve la capsid de forme conique et constituée de copies de la protéine p24. Elle renferme le génome se présentant sous deux brins d'ARN monocaténares identiques, des protéines et des enzymes que sont la transcriptase inverse, l'intégrase et une protéase.

### **1.1.4 Cycle de réplication du VIH**

Pour se multiplier, le VIH pénètre dans une cellule pour utiliser son matériel. Sa cible privilégiée est le lymphocyte T CD4+ mais il vise également d'autres cellules ayant ce récepteur : les macrophages, les cellules dendritiques des ganglions, de la rate et de l'épiderme, les cellules microgliales du système nerveux central.

Le cycle de réplication du VIH est actuellement bien connu et comprend plusieurs étapes à commencer par la fixation où la gp120 se fixe au récepteur CD4 à la surface de la membrane de la cellule cible. Cette liaison dévoile la boucle V3 de la gp 120 qui peut alors s'associer à

un second récepteur appelé corécepteur CCR5 ou CXCR4, démasquant une deuxième glycoprotéine, la gp41. L'utilisation de CCR5 ou de CXCR4 détermine le tropisme du virus. La gp41, en s'insérant dans la membrane de la cellule cible, va exercer son activité de fusion. La décapsidation permet la pénétration puis la désagrégation de la capsid virale, libérant les deux brins d'ADN et les trois enzymes. Vient ensuite l'étape de réplication, où la transcriptase inverse copie l'ARN en ADN simple brin, hydrolyse le brin d'ARN, copie l'ADN simple brin (monocaténaire) pour former un ADN double brin (bicaténaire). La transcriptase inverse a la particularité de commettre de nombreuses erreurs de traduction, expliquant la grande variabilité génétique du VIH. L'ADN proviral formé est alors transporté dans le noyau, se circularise et est intégré à l'ADN cellulaire par l'intégrase. Dans les cellules activées, l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN cellulaire est nécessaire pour l'expression des gènes viraux et la production de nouveaux virions. Dans les cellules quiescentes, l'ADN intégré est la source de l'infection virale latente et constitue un réservoir qui, une fois établi, ne peut être éliminé avec les traitements antirétroviraux actuels. Le matériel cellulaire fabrique les chaînes protéiques qui sont découpées par la protéase virale en protéines et enzymes composant le VIH. Ces molécules formant une structure globulaire donnent des nouveaux virions qui bourgeonnent et sortent de la cellule infectée en emportant un morceau de membrane cellulaire. Ces virions sont encore immatures et une dernière étape de maturation mène à la formation de la capsid et du noyau et aboutit à un virus capable d'infecter d'autres cellules.



[6] Saayman S, Ali SA, Morris KV, Weinberg MS. The therapeutic application of CRISPR/Cas9 technologies for HIV. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15:819–30.  
doi:10.1517/14712598.2015.1036736

## 1.2 LES TRAITEMENTS

### 1.2.1 Les objectifs des traitements antirétroviraux

Il n'existe pas à ce jour de moyen de guérir l'infection par le VIH. Les traitements antirétroviraux permettent d'obtenir un contrôle de l'infection se manifestant par une charge virale indétectable, c'est-à-dire un taux de particules virales sanguines en dessous du seuil de détectabilité des techniques actuelles les plus performantes. Mais même les traitements antirétroviraux les plus puissants ne peuvent complètement éliminer le virus car celui-ci reste à l'état latent dans certaines cellules correspondant au réservoir viral [7–10]. Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> au repos et les cellules astrocytaires constituent par exemple des réservoirs. Les personnes vivant avec le VIH ne pouvant pas en guérir, il est néanmoins possible de limiter sa réplication, ses effets néfastes sur l'organisme, notamment sur l'immunité pour ainsi limiter les maladies opportunistes responsable de morbidité et de

mortalité, et contribuer à éviter sa transmission. Les thérapies antirétrovirales ont pour cible les différentes étapes de la réplication virale. Parmi les classes de traitement antirétroviral on compte les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs d'intégrase, les inhibiteurs du récepteur CCR5, les inhibiteurs de fusion et à part, les « boosters », améliorant l'efficacité d'autres molécules.

## **1.2.2 Les mécanismes d'action des traitements antirétroviraux dans le VIH**

### ***1.2.2.a Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)***

Exemples (molécule, nom commercial et abréviation) : zidovudine (RETROVIR<sup>®</sup>, ZDV ou AZT), lamivudine (EPIVIR<sup>®</sup>, 3TC), emtricitabine (EMTRIVA<sup>®</sup>, FTC), didanosine (VIDEX<sup>®</sup>, ddi), stavudine (ZERIT<sup>®</sup>, d4T), abacavir (ZIAGEN<sup>®</sup>, ABC).

Ils ont été les premiers antirétroviraux à être développés. Ils sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2 [11].

Ce sont des analogues des nucléosides naturels qui sont constitués d'une base nucléique liée à un ose à cinq atomes de carbone, ribose ou désoxyribose, par une liaison glycosidique (base purique : adénosine, guanine ; base pyrimidique : thymine, cytosine). Ils nécessitent pour être actifs d'être transformés par les enzymes physiologiques en dérivés 5'-triphosphate mimant les nucléotides. Ils rentrent alors en compétition avec les substrats naturels de la transcriptase inverse qui les utilise pour fabriquer de l'ADN pro-viral. Ces analogues n'ayant pas de groupement hydroxyle en 3', normalement nécessaire pour la poursuite de la réplication de l'ADN par la transcriptase inverse, l'action de celle-ci est inhibée et la fabrication d'ADN pro-viral est interrompue.

### ***1.2.2.b Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse***

La molécule représentant cette classe est le ténofovir sous forme de ténofovir disoproxil fumarate (TDF). Le mécanisme d'action est le même que celui des INTI (analogues de nucléotides) mais le ténofovir possède déjà une phosphorylation. La phosphorylation nécessaire pour obtenir le métabolite actif ténofovir diphosphate est catalysée par des enzymes présentes dans les cellules activées et au repos. Le ténofovir ne subit donc pas l'effet limitant de la première phosphorylation et est efficace sur les cellules au repos, au contraire des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [12].

Sa principale toxicité est rénale et s'exerce sur la cellule tubulaire proximale sous la forme d'un syndrome de Fanconi, parfois accompagné d'insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire (le syndrome de Fanconi associe une excrétion urinaire anormale de glucose (avec euglycémie), de phosphates (parfois responsable d'hypophosphorémie), de bicarbonates (responsable d'une acidose métabolique à trou anionique plasmatique normal), d'acide urique (parfois responsable d'hypo-uricémie), d'acides aminés et de protéines de faible masse moléculaire. Il existe une discordance entre certaines études de cohorte rapportant une dégradation progressive de la fonction rénale lors de la prescription du ténofovir au long cours et les essais cliniques prospectifs où cela n'est pas retrouvé.

Le ténofovir alafenamide, sous la forme de ténofovir alafenamide fumarate (TAF), se présente comme une alternative au TDF, apparaissant moins pourvoyeur d'effets indésirables au niveau rénal et osseux [13].

### **1.2.2.c Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)**

Exemples (molécule, nom commercial et abréviation) : efavirenz (SUSTIVA<sup>®</sup>, EFV), névirapine (VIRAMUNE<sup>®</sup>, NVP), étravirine (INTELENCE<sup>®</sup>, ETV), rilpivirine (EDURANT<sup>®</sup>, RPV).

Ils ne sont actifs que sur la transcriptase inverse du VIH-1 qu'ils inhibent de façon non compétitive, par liaison directe sur le site catalytique de l'enzyme. Leur activité ne nécessite pas d'activation métabolique préalable, notamment pas de phosphorylation. Le VIH-2 est naturellement résistant aux INNTI [14].

### **1.2.2.d Inhibiteurs de protéases (IP)**

Exemples (molécule, nom commercial et abréviation) : tipranavir (APTIVUS<sup>®</sup>, TPV), indinavir (CRIXIVAN<sup>®</sup>, IDV), saquinavir (INVIRASE, SQV), fosamprénavir (TELZIR<sup>®</sup>, FPV), darunavir (PREZISTA<sup>®</sup>, DRV), atazanavir (REYATAZ<sup>®</sup>, ATZ), nelfinavir (VIRACEPT<sup>®</sup>, NFV), lopinavir (KALETRA<sup>®</sup>, LPV), ritonavir (NORVIR<sup>®</sup>, RTV).

Les IP sont des inhibiteurs spécifiques et réversibles de ces enzymes dont le rôle est de cliver les longues chaînes polypeptidiques en protéines structurelles et enzymes. Les protéines alors produites sont non fonctionnelles et les particules virales sont immatures et non infectieuses.

L'effet « booster » du ritonavir : Le ritonavir est un IP dont l'utilité réside dans l'effet potentialisateur des autres IP. La glycoprotéine P (P-gp) est un transporteur transmembranaire présent dans la membrane cytoplasmique de nombreuses cellules de l'organisme (intestin, rein, lymphocytes, endothélium, etc.). Elle agit en tant que pompe ATPase, rejetant hors de la cellule des substrats pouvant être des molécules endogènes ou

des médicaments dont les IP. La P-gp qui freine donc leur absorption au niveau intestinal. En présence de RTV, inhibiteur de la P-gp, l'absorption intestinale des IP est augmentée.

Le CYP P-450 est un complexe enzymatique composé de nombreuses isoformes, classées en familles qui se fixent aux médicaments pour les oxyder avant de les éliminer. Les CYP P-450 sont présents dans de nombreuses cellules de l'organisme dont le foie. Tous les IP sont métabolisés à des degrés divers par les CYP 3A4 (la voie de métabolisation du nelfinavir par le 3A4 est mineure). En présence de ritonavir, puissant inhibiteur du CYP 3A4, l'élimination hépatique des IP est ralentie, ce qui augmente donc leur concentration plasmatique, améliorant leur efficacité et permettant de réduire le nombre de prises [15,16].

Les IP sont impliqués dans des interactions médicamenteuses nécessitant des précautions.

Les IP étant des inhibiteurs du CYP 3A4, un des risques est une majoration des effets indésirables des molécules utilisant cette voie. Par ailleurs, l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques est susceptible de diminuer l'efficacité des IP par augmentation de leur métabolisme hépatique.

Les effets indésirables communs à tous les IP sont des troubles du métabolisme des glucides et des lipides et des anomalies de répartition des graisses à type de lipodystrophie [17].

Les IP sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2 mais les études de sensibilité phénotypique ont montré une moindre sensibilité *in vitro* du VIH-2 à l'amprénavir, au tipranavir et à l'atazanavir [18,19].

### **1.2.2.e Inhibiteurs d'intégrase (INI)**

Exemples (molécule, nom commercial si existant et abréviation) : raltégravir (ISENTRESS®), RGV), elvitégravir (EVG/r), dolutégravir (DTG).



Ils agissent en bloquant la réplication virale au niveau de la phase d'intégration de l'ADN viral dans l'ADN chromosomique de la cellule. On distingue les inhibiteurs du 3' processing (maturation de l'ADN viral), et les inhibiteurs du transfert de brin, qui interagissent avec le complexe de pré-intégration (ADN pro viral circularisé) ayant migré dans le noyau de la cellule, empêchant ainsi l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN génomique. Les inhibiteurs d'intégrase actuellement utilisés sont des inhibiteurs de transfert de brin et sont actifs sur tous les sous-types de VIH-1 et sur le VIH-2 [20,21].

#### ***1.2.2.f Inhibiteurs de fusion***

L'enfuvirtide (nom commercial : FUZEON®) est un peptide synthétique de 36 acides aminés qui mime une portion de la région répétée HR2 (HR : heptat repeat) de la gp41. Grâce à cette homologie de séquence avec HR2, il se lie au domaine voisin HR1, empêchant la modification structurelle de la gp41 nécessaire à la fusion des membranes virale et cellulaire [22,23]. Le VIH-2 est naturellement résistant à l'enfuvirtide.

#### ***1.2.2.g Inhibiteurs du CCR5***

Ce sont des antagonistes des corécepteurs membranaires du VIH. Ils sont actuellement représentés par le maraviroc (CESENTRI®). Il s'agit d'un antagoniste sélectif et réversible du CCR5 [24,25]. Son action n'est pas dirigée vers le virus mais contre sa cible, le corécepteur CCR5. Il empêche la liaison de la glycoprotéine de l'enveloppe (gp120) du VIH aux corécepteurs CCR5 et bloque ainsi l'entrée du VIH dans les cellules cibles. Cette molécule n'est efficace que contre les virus ayant un tropisme CCR5 pur et est inefficace en cas de

tropisme CXCR4 ou mixte. Les déterminants génotypiques du tropisme du VIH-2 ont été récemment identifiés au niveau de la boucle V3 de la GP120 et associés au tropisme phénotypique, autorisant la prédiction du tropisme CCR5 et/ou CXCR4 d'un isolat. Le maraviroc est efficace in vitro sur les isolats CCR5, avec des CI50% similaires à celles rapportées pour VIH-1.

### ***1.2.2.h Historique des traitements antirétroviraux***

La période « pré-traitements » s'est étendue de 1982 à 1987 et a reflété, en l'absence de traitements, l'histoire naturelle de la maladie. Puis de 1987 à 1992 est arrivée la période des monothérapies utilisant les premiers inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, tels que la zidovudine et la didanosine. De 1992 à 1995 ont été utilisées les premières combinaisons d'antirétroviraux en bithérapie. Enfin, la période s'étendant de 1996 à aujourd'hui correspond à l'ère des multithérapies et notamment des trithérapies.

Actuellement, le traitement recommandé en première intention est une trithérapie associant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et un troisième agent parmi les cinq autres classes de traitement antirétroviral.

## **1.3 LES STRATEGIES D'ALLEGEMENT THERAPEUTIQUE**

Actuellement, plusieurs stratégies d'allègement thérapeutique sont explorées. Parmi les options de maintenance pour des patients sous trithérapie et contrôlés virologiquement, pourraient être proposées la réduction du nombre de comprimés et de prises par jour et par semaine, la réduction de dose, la réduction du nombre de molécules, le deboost, la

monothérapie ou la bithérapie. Par ailleurs, les formes combinées associent plusieurs molécules (de deux à quatre molécules), permettant de réduire le nombre de comprimés.

### **1.3.1 Réduction du nombre de prise médicamenteuse**

#### ***1.3.1.a Diminution du nombre de jours de traitement par semaine***

Concernant la réduction du nombre de prise médicamenteuse par semaine, l'essai randomisé BREATHER publié en 2016 a montré la non infériorité d'une prise de traitement comportant deux INTI et l'INNTI efavirenz cinq jours sur sept, contre la prise médicamenteuse habituelle quotidienne sans interruption, chez des patients jeunes, et contrôlés antérieurement sous ce traitement en prise classique [26].

L'essai ANRS 162-4D a évalué l'allègement de la prise médicamenteuse à quatre jours sur sept pour cent patients en succès virologique sous une combinaison de deux INTI et ou un IP boosté ou un INNTI, et montrait une capacité à maintenir le succès thérapeutique à 48 semaines pour 96% des patients inclus [27].

#### ***1.3.1.b Réduction du nombre de comprimés par jour***

Dans le cas par exemple des IP boostés, il est possible de remplacer un prise d'IP boosté deux fois par jour par une prise de darunavir ou d'atazanavir une fois par jour, en l'absence de mutation de résistance pour le gène de la protéase.

### 1.3.2 Réduction de dose

L'essai ENCORE1 a montré que l'utilisation de l'efavirenz à la dose de 400mg était non inférieure à la dose standard de 600 mg en association avec le ténofovir et l'emtricitabine en trithérapie initiale, sur une durée de suivi de 96 semaines. Il a été rapporté moins d'effets indésirables avec un dosage d'efavirenz à 400 mg par rapport à un dosage à 600 mg. Les auteurs émettaient des réserves en cas d'utilisation concomitante de rifampicine [28].

Un essai randomisé multicentrique incluant 100 patients publié en 2015 a comparé l'efficacité à 48 semaines d'une trithérapie comportant du darunavir associé au ritonavir à la dose de 800/100mg (50 patients) ou réduit à la dose de 600/100 mg (50 patients). Avec cinq échecs dans le bras 800/100 mg et trois échecs dans le bras 600/100 mg, l'efficacité des deux formules semblait comparable [29].

L'essai DARULIGHT a évalué la diminution de posologie du darunavir/ritonavir de 800/100 mg à 400/100 mg. Cet essai a inclus 100 patients en succès virologique depuis au moins un an et sous trithérapie comportant deux INTI et du darunavir/ritonavir à la dose de 800/100 mg depuis au moins six mois. L'analyse en intention de traiter a montré huit échecs thérapeutiques, dont six échecs virologiques. Neufs patients ont présenté des effets indésirables graves mais sans qu'aucun ne mène à une interruption de traitement. Dans cet essai, chez des patients en succès virologique, la réduction de dose du darunavir à 400/100 mg semblait permettre le maintien du succès virologique à 48 semaines [30].

Néanmoins, à ce jour, aucune stratégie de diminution de dose d'IP/r ne peut être recommandée.

### **1.3.3 Les monothérapies**

#### ***1.3.3.a Monothérapies d'inhibiteur de protéase***

L'essai OK04 en 2009 montrait, en cas de maintenance par une monothérapie de lopinavir boosté, plus de risque de rebond virologique qu'en cas de traitement standard, sans pour autant faire émerger de nouvelles résistances aux inhibiteurs de protéase [31].

Un essai contrôlé randomisé publié en 2010 par Gutmann C. montrait l'échec de la maintenance par lopinavir boosté dans un essai interrompu après six échecs virologiques plasmatiques, tous ayant un nadir de lymphocytes T CD4+ inférieur à 200/mm<sup>3</sup> [32].

Les études ayant porté sur le darunavir boosté en monothérapie montrait également un risque de rebond virologique significativement plus important qu'en cas d'association à une bithérapie d'INTI, tout en identifiant des facteurs de risque de rebond tels qu'un BLIP au J0 de l'essai (essai MONOI) [33], une charge virale supérieure à 2 log<sub>10</sub>/10<sup>6</sup> PBMC (essai MonDAR) [34], ou un nadir de lymphocytes CD4+ inférieur à 200/mm<sup>3</sup> (essai PROTEA) [35].

Une méta-analyse portant sur dix essais randomisés (lopinavir/r : 7, darunavir/r : 2 et saquinavir/r : 1) a montré une efficacité inférieure d'un switch vers une monothérapie d'IP/r par rapport au maintien de la trithérapie en cours, toutefois sans augmentation du risque de résistance [36].

#### ***1.3.3.b Monothérapies d'inhibiteur d'intégrase***

Deux études observationnelles ont évalué le switch vers la monothérapie de dolutégravir chez des patients en succès virologique. Dans l'une, comportant 33 patients, on observait un patient en échec virologique chez qui était détectée à S24 une mutation 118R (conférant une

résistance au dolutégravir) [37]. Dans l'autre, comportant 28 patients, on observait trois échecs, chez des patients ayant préalablement été exposés à un INI et présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs d'intégrase [38].

Un essai randomisé contrôlé étudiant le switch d'une trithérapie conventionnelle vers une monothérapie de dolutégravir sur 104 patients en succès virologique a dû être interrompue prématurément à cause de la survenue de huit échecs virologiques. Des mutations de résistance aux INI ont été mises en évidence chez trois des six patients chez qui une recherche a été effectuée [39].

Une étude rétrospective de la cohorte Nadis portant sur l'allègement thérapeutique par la monothérapie ou la bithérapie présentait dans ses résultats que les 19 patients en monothérapie de dolutégravir avaient une charge virale indétectable à la 24<sup>ème</sup> semaine de suivi [40].

Il apparaît que la puissance et la barrière génétique du dolutégravir sont insuffisantes pour permettre de l'utiliser en monothérapie de maintenance.

#### **1.3.4 Les bithérapies**

Une revue systématique de la littérature et une méta-analyse conduites par Achhra AC et al. en 2016 comparait le risque d'échec virologique à 48 semaines entre une bithérapie en traitement de première ligne ou en switch chez des patients contrôlés et une trithérapie standard [41]. Pour la bithérapie en première ligne, le risque relatif d'échec était de 1,17 (0,94-1,47; I(2)=51%), réduit à 1,05 (0,86-1,28; I(2)=26%) en excluant les études comportant du maraviroc. Dans les études portant sur le switch, le risque relatif d'échec pour les groupes en bithérapie par rapport aux témoins était de 1,21 (0,72-2,02 ; I(2) = 67%), réduit à 1,13

(0,64-1,99; I(2) = 61%) après exclusion des études avec maraviroc. Chez les patients ayant une charge virale de base de plus de 100 000 copies par ml, le risque d'échec pour les groupes en bithérapie par rapport aux témoins était de 1,24 (1,03-1,49), et à 1,18 (0,94-1,47) en excluant les études avec maraviroc. Les groupes en bithérapie ne présentaient pas par ailleurs plus d'effets indésirables, mais semblaient être plus à risque de sélectionner des mutations de résistance.

#### **1.3.4.a Les échecs de bithérapie**

Les premiers essais comportant une bithérapie n'étaient néanmoins pas encourageants.

En 2009, Landman et al. publiaient une étude portant sur la bithérapie d'inhibiteurs de protéase en évaluant dans un essai thérapeutique randomisé l'efficacité et la tolérance de deux associations (groupe 1 : fosamprenavir, atazanavir, ritonavir (30 patients) versus groupe 2 : saquinavir, atazanavir, ritonavir (31 patients)) chez des patients majeurs naïfs de traitement antirétroviral, avec une charge virale entre 10 000 et 750 000 copies par ml et sans mutation de résistance majeure pour les inhibiteurs de protéase [42]. A la seizième semaine de suivi, la charge virale était inférieure à 50 copies par ml chez 12 patients du groupe 1 et 13 patients du groupe 2. La bithérapie par inhibiteur de protéase n'avait donc pas fait la preuve d'une efficacité rapide sur la charge virale. Cet échec était possiblement en rapport avec le mécanisme d'action du traitement, les deux molécules visant une seule et même étape de réplication du virus.

En 2010 paraissait une autre étude sur la bithérapie d'inhibiteur de protéase en situation d'échec virologique. Cette étude rétrospective de la Swiss HIV Cohort Study a répertorié et analysé les données de 295 patients ayant reçu une bithérapie d'inhibiteur de protéase,

principalement lopinavir/amprénavir et lopinavir/saquinavir, associée à du ritonavir pendant au moins six mois. Le critère de jugement principal était le contrôle virologique à 24 semaines (défini comme une charge virale inférieure à 400 copies par ml, cette valeur étant la borne de contrôle la plus haute utilisée sur la période d'observation). Cent-cinquante six patients (54,4%) étaient contrôlés à 24 semaines. Bien que les auteurs soulignent le fait que plus de la moitié des patients étaient en succès virologique, cette proportion paraît insuffisante pour servir d'argument en faveur de cette solution [43].

Une étude rétrospective française publiée en 2014 portait sur 37 patients ayant reçu une bithérapie d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (ténofovir/emtricitabine ou abacavir/lamivudine), en traitement de première ligne (n=8) ou en simplification thérapeutique (n=29). Un échec virologique était mis en évidence chez quatre patients traités avec par l'association ténofovir/emtricitabine dans le groupe simplification [44].

#### ***1.3.4.b Le succès virologique sous bithérapie***

En 2014, l'étude GARDEL, un essai randomisé multicentrique de phase 3, évaluait la non infériorité d'une bithérapie par lamivudine et lopinavir boosté par rapport à une trithérapie standard de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et de lopinavir boosté. Les patients inclus avaient une charge virale d'au moins 1000 copies par ml [45]. Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 50 copies par ml à 48 semaines de suivi. Cent quatre-vingt dix-huit patients dans le groupe en bithérapie et 175 patients dans le groupe en trithérapie ont été traités et suivis pendant 48 semaines. Cent quatre-vingt neuf patients (88,3%) dans le groupe en bithérapie et 169 (83,7%) dans le groupe en trithérapie montraient une efficacité virologique



(différence 4,6%, IC 95% 2,2 à 11,8);  $p = 0,171$ ). Les interruptions de traitement pour effets indésirables étaient plus nombreux dans le groupe bithérapie que dans le groupe en trithérapie ( $p=0,011$ ). Le nombre d'effets indésirables était plus important dans le groupe en trithérapie ( $p=0,007$ ). La bithérapie par lamivudine et lopinavir boosté apparaissait alors comme non inférieure et pourvoyeuse de moins d'effets secondaires que la trithérapie standard.

### **1.3.4.c Les bithérapies comportant un INI**

#### *1.3.4.c.1 L'association dolutégravir/lamivudine*

L'essai LAMIDOL, étudiant la bithérapie dolutégravir/lamivudine en maintenance chez 104 patients en succès virologique sous trithérapie depuis au moins deux ans, montrait des résultats préliminaires prometteurs avec seulement trois échecs à S40 de bithérapie [46].

#### *1.3.4.c.2 L'association raltégravir/darunavir/r*

L'essai randomisé de non infériorité NEAT 001 a comparé les associations raltégravir/darunavir/r et ténofovir/emtricitabine/darunavir/r chez 805 patients naïfs de traitement antirétroviral. La non infériorité de l'association raltégravir/darunavir a été démontrée par rapport à la trithérapie, mais en analyse en sous-groupe, la non infériorité n'était pas démontrée lorsque la charge virale à l'inclusion était supérieure à 100000 copies/ml, et le taux de lymphocytes inférieur à  $200/\text{mm}^3$ . Par ailleurs, en cas d'échec virologique, aucune mutation de résistance n'a été sélectionnée chez les patients sous trithérapie, alors que chez les patients sous bithérapie, des mutations sur le gène de

l'intégrase ont été sélectionnées chez 5 patients sur 29. L'association raltégravir/darunavir/r est une bithérapie qui peut être proposée en première ligne de traitement lorsque les INTI ne sont pas utilisables [47].

#### *1.3.4.c.3 L'association dolutégravir/rilpivirine*

L'association de ces deux molécules relativement récentes a été étudiée dans plusieurs études et paraît prometteuse. Nous présentons une étude d'une population de patients de la cohorte Nadis et ayant bénéficié de ce traitement.

## 2 ARTICLE SOUMIS

La bithérapie Dolutegravir Rilpivirine chez des patients infectés par le VIH dans la région Lorraine Champagne Ardennes : étude de la cohorte Nadis.

Dolutegravir plus rilpivirine dual therapy in HIV-1 infected patients in the region of Lorraine Champagne Ardennes : a study of the Nadis cohort.

A Legoff<sup>1</sup>, H Jeulin<sup>2</sup>, M André<sup>1</sup>, E Jeanmaire<sup>1</sup>, , F Bani-Sadr<sup>3</sup>, J Pouaha<sup>4</sup>, C Robert<sup>5</sup>, E Schvoerer<sup>2</sup>, T May<sup>1</sup>

1 Service de maladies infectieuses et tropicales, CHRU Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy, France, 2 Service de virologie, CHRU Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy, 3 Service de médecine interne, maladies infectieuses et immunologie clinique, CHU, Reims, France, 4 Service de dermatologie, Hôpital de Mercy, Ars-Laquenexy, France, 5 Service de médecine polyvalente, Hôpital de Mercy, Ars-Laquenexy, France

Financement : Les auteurs n'ont pas reçu de financement pour ce travail

## **Résumé :**

### **Introduction**

La bithérapie dolutegravir et rilpivirine semble être une alternative prometteuse dans le traitement du VIH. Nous analysons une population de patients ayant bénéficié de ce traitement.

### **Matériel et méthodes**

Tous les patients vivant avec le VIH-1 enregistrés dans la cohorte Nadis en région Lorraine Champagne Ardennes traités par cette association de molécules avant juin 2017 ont été inclus. Les caractéristiques des patients, les traitements et les recherches de mutations de résistance disponibles ont été recueillis en juin 2017.

### **Résultats**

Quatre-vingt-neuf patients ont été inclus. Soixante-dix-huit étaient alors traités par dolutegravir et rilpivirine. Soixante-dix-sept de ces patients étaient contrôlés virologiquement. Vingt patients avaient précédemment reçu une autre association d'inhibiteur d'intégrase et d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Une recherche de mutations de résistances était disponible pour 50 patients et montrait une résistance à la rilpivirine pour six patients. Les motifs de passage à ce traitement étaient principalement la toxicité pour 36 patients et la simplification thérapeutique pour 31 patients. Pour les onze autres patients, la bithérapie dolutegravir et rilpivirine avait été interrompue pour effets indésirables dans sept cas et pour échec virologique pour deux cas. Ces deux derniers patients présentaient une résistance à la rilpivirine.

## **Conclusion**

Dans cette étude, la bithérapie dolutegravir rilpivirine présente un faible taux d'échec. Les deux patients en échec présentaient des mutations de résistance à la rilpivirine. Des effets secondaires notamment digestifs ou neurologiques peuvent néanmoins entraîner l'interruption de ce traitement. L'utilisation de cette association de molécules semble être une bonne stratégie d'allègement thérapeutique.

Mots-clés : VIH ; bithérapie ; dolutegravir ; rilpivirine ; résistance

## **Summary :**

### **Introduction**

The dual combination of dolutegravir plus rilpivirine appears to be a good alternative in the anti-HIV treatment. We have analyzed a population of patients who received this treatment.

### **Material and methods**

All HIV-1 infected subjects registered in the Nadis cohort in the Lorraine Champagne-Ardennes region and treated with this combination before June 2017 were included. Patient characteristics, treatments and the investigation for drug resistance mutations were collected in June 2017.

### **Results**

Eighty-nine patients were included. Seventy-eight were treated with dolutegravir and rilpivirine. Seventy-seven patients were virosuppressed. Twenty patients had previously received another combination of integrase strand transfer inhibitor plus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. The research of drug resistance mutations was available for 50 patients and showed resistance to rilpivirine for six patients. The reasons for switching to this treatment were mainly toxicity for 36 patients and therapeutic simplification for 31

patients. For eleven patients, dolutegravir and rilpivirine were discontinued for adverse events in seven cases and for virological failure for two cases. The latter two patients showed a resistance to rilpivirine.

### **Conclusion**

In this study, dolutegravir rilpivirine dual therapy had a very low failure rate. The virological failure was associated with drug resistance mutations to rilpivirine for two patients. Nevertheless, side effects such as digestive or neurological effects may lead to the interruption of this treatment. The use of this combination appears to be a good therapeutic lightening strategy.

Keywords : HIV ; dual therapy ; dolutegravir ; rilpivirine ; drug resistance

## Introduction

On estimait en 2010 que 149 900 (IC 95 % : 134 700 - 164 900) personnes vivaient avec le VIH en France. Parmi elles, 81 % étaient diagnostiquées, 74 % étaient dans le système de soins, 60 % recevaient des antirétroviraux depuis au moins six mois et 52 % avaient une charge virale contrôlée. Près de 6 000 personnes (IC 95% : 5 538 - 6 312) ont découvert leur séropositivité pour le VIH en 2015, ce nombre était stable depuis 2011[1].

Selon une étude menée au Royaume Uni, l'espérance de vie à l'âge de 20 ans d'un patient infecté par le VIH était passée de 30 ans en 1996, à 46 ans en 2008[2]. Il est actuellement recommandé d'instaurer un traitement ARV chez toute personne vivant avec le VIH et de le poursuivre à vie, ce qui implique une durée de traitement d'autant plus longue, entraînant de potentiels problèmes d'observance, de coût, d'effets indésirables.

En 2016, une trithérapie de première ligne reste une association de deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec une troisième molécule. Des stratégies d'allègement thérapeutique, de trois à deux molécules, ont été évaluées.

Une revue de la littérature menée en 2015 par S. Nozza et al. sur la bithérapie chez des patients naïfs de traitement antirétroviral et chez des patients déjà traités montrait une efficacité moindre de la bithérapie par rapport à la trithérapie recommandée, avec un risque d'échec virologique notamment chez les patients présentant avant le traitement une charge virale > 100000 copies/ml et un taux de CD4 <200/mm<sup>3</sup>[3].

Plusieurs études ont néanmoins montré des résultats encourageant appuyant la bithérapie en traitement de recours, en cas d'échec virologique, d'effets secondaires, pour simplification thérapeutique ou en traitement de première ligne.

La bithérapie rilpivirine et dolutegravir (bDR) paraît être une alternative intéressante. Une étude observationnelle de cohorte italienne publiée en 2016 étudiait un switch vers la bDR avec une bonne efficacité et une bonne tolérance[4]. Une étude française en 2016 portant sur la cohorte Dat'AIDS, décrivait le switch vers la bDR sur 152 patients, avec trois échecs virologiques, sans mise en évidence d'émergence de résistance, et 12 arrêts de traitement pour effets indésirables[5]. Les études de phase III SWORD 1 & 2 démontraient la non infériorité de la réponse virologique sous bDR vs la poursuite d'une trithérapie chez des adultes infectés par le VIH-1 ayant montré un contrôle virologique, avec un profil de tolérance acceptable[6].

Dans cette étude, nous décrivons les caractéristiques des patients évoluant sous bDR dans un groupe de centres hospitaliers de la région Grand Est, l'efficacité et la tolérance de ce traitement et nous analysons les tests de recherche de mutations de résistance du VIH des patients en échec thérapeutique et des patients contrôlés malgré une résistance à une des molécules utilisées.

## **Matériel et méthodes**

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique intéressant les centres hospitaliers de Nancy, Metz, Thionville et Reims (France) sur des données recueillies en juin 2017, concernant tous les patients vivant avec le VIH-1 ayant reçu une association de Dolutegravir et Rilpivirine, au moment du recueil ou en traitement précédent, et ayant un suivi immuno-virologique d'au moins un mois après le début de ce traitement. L'objectif de contrôle immunovirologique était défini comme une charge virale inférieure ou égale à 50 copies/ml et un taux de lymphocytes CD4 > 500/mm<sup>3</sup>.



## **Recueil des données**

Les données ont été extraites de la base de données Nadis V5 des centres concernés.

Le logiciel Nadis V5 permet de répondre aux exigences de la prise en charge et du suivi spécifique des patients vivants avec le VIH et est structuré pour exploiter les données à des fins de recherche en facilitant notamment l'identification des patients pouvant participer à des essais. Il répond aux contraintes fixées par la FDA (Food and Drug Administration) en vue d'utiliser directement l'information figurant dans les dossiers Nadis® lors d'essais cliniques (eCRF). En effet, à la prise en charge initiale, les patients acceptant le traitement de leurs données dans Nadis donnent également leur accord pour leur utilisation à des fins de recherche.

L'utilisation des données provenant du logiciel Nadis était approuvée par la CNIL.

Les informations recueillies comportaient les données démographiques, le statut immunovirologique vis-à-vis du VIH, la notion de co-infection, les traitements antirétroviraux actuels et passés, le motif de changement de traitement, les données biologiques (hémogramme, fonction rénale, bilan lipidique), les tests de recherche de mutations de résistance du VIH lorsqu'ils étaient disponibles.

L'étude statistique a consisté en une analyse descriptive des données. Compte tenu de l'hétérogénéité de la population étudiée, les valeurs étaient exprimées en médianes et quartiles.

## **Résultats**

Quatre-vingt-neuf patients ont été inclus. L'âge médian était de 52 ans (51-65), 73 hommes.

La durée de suivi depuis le diagnostic de contamination par le VIH était de 21 ans (14-25).

Treize patients étaient en stade C. Le mode de contamination était distribué entre 45 hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH), 34 contaminations hétérosexuelles, quatre par toxicomanie intraveineuse, trois infections materno-fœtales, un accident d'exposition au sang (AES) et deux non renseignés. Les co-infections étaient au nombre de cinq co-infections anciennes par le virus de l'hépatite B (VHB) et huit co-infections par le virus de l'hépatite C (VHC), dont quatre étaient guéries et quatre étaient non renseignées. Un test de recherche de mutations de résistance du VIH était disponible dans 57 cas. Sur les 89 patients inclus, la bithérapie par dolutégravir rilpivirine était interrompue pour échec virologique pour deux patients.

Parmi ces patients, 78 étaient sous bDR au moment du recueil des données. L'âge médian était de 56 ans (51,25-65), 67 hommes. La durée de suivi médiane depuis le diagnostic de contamination par le VIH était de 22 ans (15-26). Onze patients étaient en stade C. Cinquante et un patients étaient auparavant en trithérapie, 25 étaient en bithérapie. Le traitement précédent comportait un inhibiteur d'intégrase (INI) pour 32 patients (majoritairement du raltégravir, pour 24 patients), un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) pour 52 patients (majoritairement de l'étravirine, pour 31 patients) et une association INI – INNTI pour 20 patients (dont 12 bithérapies INI – INNTI et huit associations comportant cette bithérapie et une troisième molécule). Le délai médian depuis le passage à la bDR était de 15 mois (8-24). Le nombre médian de lignes thérapeutiques incluant le traitement actuel était de 7,5 (4-10,75). Les motifs de passage à la bDR se classaient ainsi : 36 (47%) pour toxicité et effets secondaires (12 pour toxicité rénale, neuf pour prévention de toxicité, six pour effets secondaires digestifs, trois pour effets secondaires ostéo-articulaires, deux pour intolérance médicamenteuse, un pour toxicité hématologique, un pour effets secondaires neurologiques, un pour une autre toxicité

biologique, un pour d'autres effets secondaires cliniques), 31 pour simplification thérapeutique, cinq pour interaction médicamenteuse, deux pour d'autres motifs thérapeutiques, un pour échec virologique, un à la demande du patient et deux non renseignés.

Soixante-dix-sept patients (99%) avaient une charge virale VIH inférieure à 50 copies/ml avec une valeur médiane de 30 copies/ml (20-34). Pour un patient, une mesure de charge virale du VIH après le passage à la bDR n'avait été pas encore réalisée ; ce patient avait lors du passage à la bDR une charge virale à 132 copies/ml et un taux de CD4 mesuré à 529/mm<sup>3</sup>.

Deux patients avaient un taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>, 19 patients avaient un taux de CD4 entre 200 et 500/mm<sup>3</sup>, 57 patients avait un taux de CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup>.

Un test de recherche de mutations de résistance du VIH était disponible dans 50 cas au moment du recueil des données. La mise en place de la bDR avait eu lieu la même année ou postérieure à la réalisation de ce test dans tous les cas. Il était mis en évidence une résistance à la rilpivirine chez six patients sans pour autant que ces patients soient en échec virologique. Un traitement par INNTI (etravirine) était présent dans la ligne thérapeutique précédente pour quatre d'entre eux. Aucun génotypage ne comportait l'étude des INI. Pour quatre de ces patients un traitement par INI (raltegravir) était présent dans la ligne thérapeutique précédente.

Au moment du passage à la bDR, la charge virale était disponible pour 36 patients. Celle-ci était alors inférieure à 50 copies/ml pour tous les patients sauf deux. Pour l'un, la charge virale à 132 copies/ml était isolée, ce patient étant auparavant contrôlé immunovirologiquement avec une charge virale indétectable avant le switch. Aucune charge virale de contrôle ultérieure n'a néanmoins permis d'affirmer le retour à une charge virale inférieure à 50 copies/ml. Pour l'autre patient, la charge virale était alors à 100000 copies/ml

avec un taux de lymphocytes CD4 à 132/mm<sup>3</sup> et considéré en échec virologique. Il n'était mis en évidence aucune résistance aux INTI, INNTI ou inhibiteur de protéase (IP). L'évolution était favorable avec lors de la dernière évaluation, une charge virale à 34 copies/ml et un taux de lymphocytes CD4 à 307/mm<sup>3</sup>.

En considérant des valeurs usuelles normales de créatinine inférieures à 88,5 µmol/l chez les femmes et à 110 µmol/l chez les hommes, le taux de créatinine était normal chez neuf femmes sur 11 et chez 49 hommes sur 67. Les valeurs médianes de créatinine étaient de 67 µmol/l (60-79) pour les femmes et de 89 µmol/l (75-110) pour les hommes.

Il n'était pas observé d'évènement de lyse hépatocytaire majeur, la valeur médiane des ALAT était de 23 UI/l (16-33).

Parmi les 11 autres patients, pour qui la bDR avait été arrêtée, la raison de cette interruption était : sept pour toxicité ou effets secondaires (deux pour effets secondaires digestifs, deux pour effets secondaires neurologiques, deux pour effets secondaires psychiatriques, une pour effets secondaires ostéo-articulaires), deux pour échec virologique, une pour simplification thérapeutique vers une monothérapie de dolutegravir, une pour grossesse. L'âge médian était de 52 ans (46-58,5), avec cinq hommes. La durée de suivi médiane depuis le diagnostic de contamination par le VIH était de 21 ans (12-26). Deux patients étaient en stade C. Le nombre médian de lignes thérapeutiques était de 12 (8-15,5). La durée médiane de traitement par bDR était de 7 mois (3-14). Un test de recherche de mutations de résistance du VIH était disponible pour sept patients. Le taux de créatinine était normal chez tous ces patients. Les valeurs médianes de créatinine étaient de 72 µmol/l (63-84). Il n'était pas observé d'évènement de lyse hépatocytaire majeur, la valeur médiane des ALAT était de 20 UI/l (16,5-28).

Pour une patiente en échec virologique, celle-ci avait bénéficié d'un traitement par etravirine darunavir ritonavir avant le switch par bDR. L'échec virologique se manifestait après 24 mois de traitement par une charge virale remontant à 76 copies/ml, avec un génome du VIH mettant en évidence une résistance à la rilpivirine selon la réinterprétation des tests réalisés avant l'initiation du traitement sur les prélèvements de 2006, 2009 et 2011, sans information sur la sensibilité aux INI. Le traitement était alors repris par dolutegravir darunavir ritonavir, ces derniers étant considérés comme efficaces selon le test de recherche de mutations de résistance du VIH.

Pour l'autre patient en échec virologique, celui-ci se manifestait trois mois après le début du traitement par bDR. Le test de recherche de mutations de résistance alors réalisé montrait une résistance à tous les INNTI et aux INI sauf au dolutegravir. Après changement pour un traitement par lamivudine darunavir ritonavir dolutegravir, le contrôle immunovirologique était de nouveau atteint.

Une autre patiente pour laquelle le génome du VIH montrait une résistance à la rilpivirine était sous contrôle virologique lors du changement de traitement pour le motif de grossesse.

## **Discussion**

Nous décrivons des patients dans plusieurs centres hospitaliers du Grand Est français en situation réelle pour qui un traitement par dolutegravir et rilpivirine a été utilisé en bithérapie antirétrovirale.

Dans cette étude, il apparaît que l'association de dolutegravir et de rilpivirine est une alternative thérapeutique efficace. Seuls deux échecs virologiques ont nécessité d'interrompre la bDR pour un autre traitement.

Une majorité des patients (99%) actuellement sous bDR dans notre étude étaient contrôlés virologiquement avec une charge virale inférieure à 50 copies/ml et une majorité des patients (73%) avaient un taux de lymphocytes CD4+ supérieur à 500/mm<sup>3</sup>. Ce succès immunovirologique était appréciable avec un recul de 15 mois.

Le faible taux d'échec de la bDR a déjà été mis en évidence dans de précédentes études. Capetti et al. présentaient en 2016 une étude de cohorte de 132 patients sous bDR pour laquelle aucun échec virologique n'a été observé sur le court terme, avec seulement pour un patient deux rebonds virologiques expliqués par une interruption de traitement[4]. Une étude de la cohorte Nadis en 2017 étudiant l'efficacité du dolutegravir en monothérapie ou en bithérapie ne montrait qu'un échec virologique, chez une patiente non observante, sous dolutegravir et maraviroc, mais aucun chez les 11 patients traités en bDR[7]. Enfin, les études de phase III SWORD 1 & 2 montraient un taux d'échec inférieur à 1% après switch par bDR, comparable à la poursuite du traitement par trithérapie[6].

La toxicité était le principal motif de passage à la bDR pour 47% des patients, suivi par la simplification thérapeutique pour 40% d'entre eux. Néanmoins, si on considère chacun des effets toxiques et indésirables séparément, la simplification devient le motif principal de switch, ce qui conforte les études précédentes[4,7].

En ce qui concerne les recherches de résistance du VIH, il est intéressant de noter que pour six patients contrôlés, une résistance à la rilpivirine était mise en évidence, au sein de résistances possibles et/ou certaines à d'autres INNTI. Chez quatre de ces patients, un INNTI faisait partie de la ligne thérapeutique précédente ce qui a pu favoriser l'apparition de cette résistance. Le passage vers la bDR dans un contexte de résistance possible à la rilpivirine expose le patient à une monothérapie d'INI, avec un risque d'échec virologique et

d'émergence de résistance. Ceci paraît un choix discutable, d'autant plus en connaissance d'un génome viral attestant de cette résistance. Pour autant, il n'a pas été notifié d'échec virologique chez ces patients théoriquement en monothérapie de dolutegravir. L'étude de Gubavu et al. montrait d'ailleurs un succès virologique chez les 21 patients en monothérapie de dolutegravir[7].

Cet échec est néanmoins possible, comme cela a été le cas avec deux patients dont le génome viral montrait une résistance à la rilpivirine et ayant nécessité un arrêt de cette ligne de traitement. La survenue de ces deux échecs aurait pu être suspectée sur la base de leurs tests génomiques.

Il apparaît donc indispensable d'analyser et réinterpréter le génome du VIH pour chaque patient pour qui une bDR est envisagée, d'autant plus en cas de traitement antérieur par INNTI et probablement par INI.

Les effets secondaires ayant fait interrompre le traitement par bDR étaient principalement neurologiques, psychiatriques ou digestifs. Ces effets secondaires étaient déjà décrits dans des études portant sur le dolutegravir et la rilpivirine[8,9].

Notre étude comporte des biais, un biais d'information découlant de son caractère rétrospectif et du fait que la base de données Nadis est incomplète pour certains patients, notamment concernant le motif de changement de traitement et les génotypages, les informations devant être entrées manuellement.

## **Conclusion**

La bithérapie dolutegravir rilpivirine présente un faible taux d'échec et semble être une alternative aux trithérapies antirétrovirales recommandées initialement, permettant un allègement thérapeutique notamment en l'absence de résistance aux classes de ces antirétroviraux et d'interaction médicamenteuse. Des effets secondaires peuvent néanmoins entraîner l'interruption de ce traitement. Ces données confortent les études en faveur de l'utilisation de l'association dolutegravir et rilpivirine en stratégie d'allègement thérapeutique.



**Tableau I.** Caractéristiques démographiques et traitements des patients actuellement et antérieurement traités par bithérapie dolutegravir rilpivirine

Caractéristiques	Patients actuellement sous bDR (n=78)	Patients précédemment sous bDR (n=11)
Hommes	67 (86%)	5 (45%)
Age, années*	56 (51,25-65)	52 (46-58,5)
Temps depuis l'infection par le VIH, années*	22 (15-26)	21(12-26)
Stade CDC		
A	47 (60%)	6 (55%)
B	20 (26%)	3 (27%)
C	11 (14%)	2 (18%)
Co-infections		
VHB	5 (6%)	0
dont anciennes	5 (6%)	0
VHC	8 (10%)	0
dont guéries	4 (5%)	0
Nombre de lignes thérapeutiques*	7,5 (4-10,75)	12 (8-15,5)
Temps depuis le début du traitement par bDR, mois*	15 (8-24)	-
Durée du traitement par bDR avant arrêt, mois*	-	7 (3-14)
Traitement précédant la bDR		
Bithérapie	25 (32%)	-
Trithérapie	51 (65%)	-
Quadrithérapie	1 (1%)	-
Présence d'un INI	32 (41%)	-
Présence d'un INNTI	52 (67%)	-
Présence d'un INI et d'un INNTI	20 (26%)	-
<b>* valeurs quartiles</b>		

**Tableau II.** Caractéristiques biologiques des patients actuellement et antérieurement traités par bithérapie dolutegravir rilpivirine

Caractéristiques	Patients actuellement sous bDR (n=78)	Patients précédemment sous bDR (n=11)
Génotypages	50 (64%)	7 (63%)
Dernière charge virale, copies/ml	30 (20-34)	30 (25-34)
Dernière charge virale inférieure à 50 copies/ml	77 (99%)	11 (100%)
Dernier taux de lymphocytes CD4, cellules/mm <sup>3</sup> *	680 (488-895)	772 (663-976)
Taux de lymphocytes CD4		
<200 cellules/mm <sup>3</sup>	2 (3%)	0
200 - 499 cellules/mm <sup>3</sup>	19 (24%)	2 (18%)
≥500 cellules/mm <sup>3</sup>	57 (73%)	9 (82%)
Dernières valeurs biologiques		
Créatinine, µmol/l*	88 (71-108)	72 (63-84)
ASAT UI/l*	23 (16-33)	20 (16,5-28)
Hémoglobine, g/dl*	15,1 (14,2-16,1)	14,5 (13,3-15,4)
Leucocytes, G/l*	7,1 (5,8-8,4)	6,2 (5,4-7,4)
Plaquettes, G/l*	231 (201-273)	230 (200-273)
<b>* valeurs quartiles</b>		

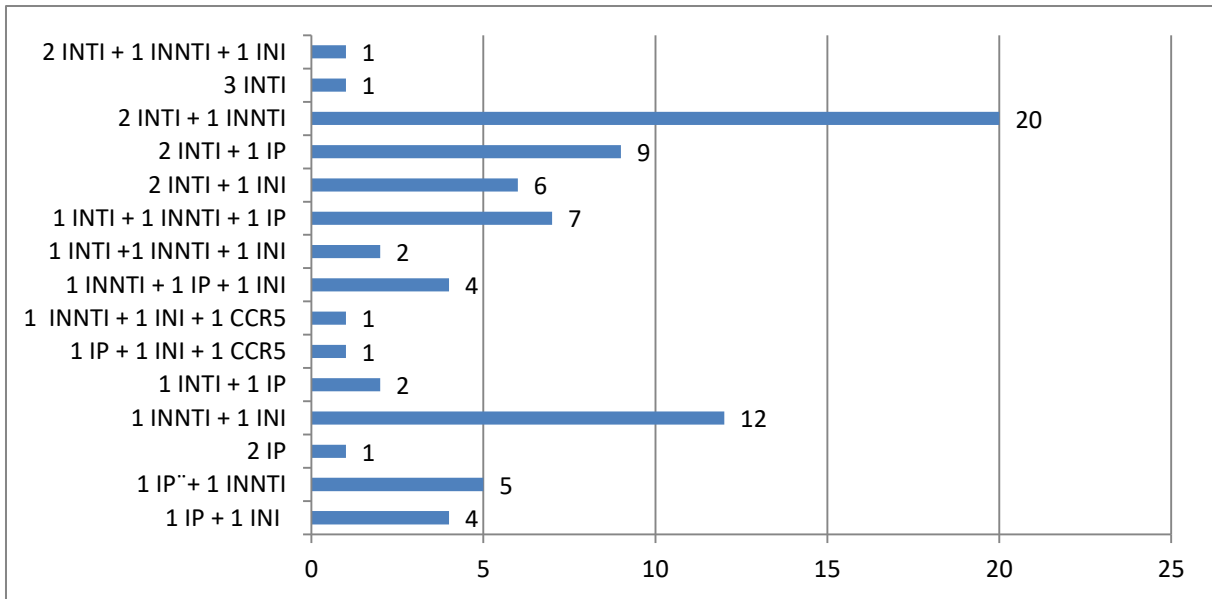


Figure 1a. Nombre de patients par type d'association de traitement antirétroviral

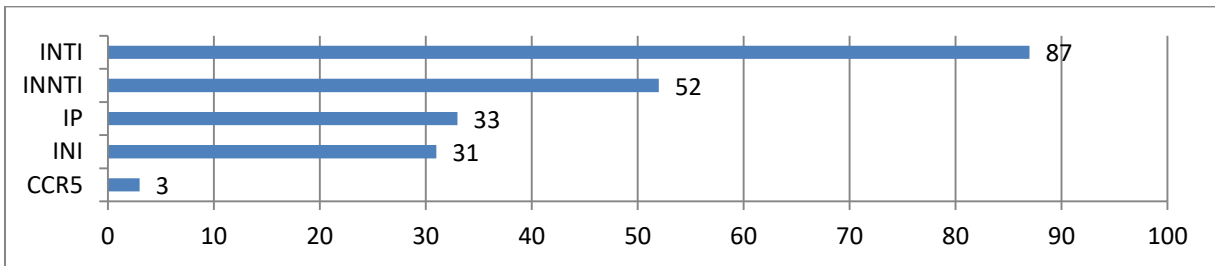


Figure 1b. Nombre de patients par classe de traitement antirétroviral

**Figure 1. Caractéristiques des traitements précédents pour les patients actuellement sous bithérapie dolutegravir rilpivirine**

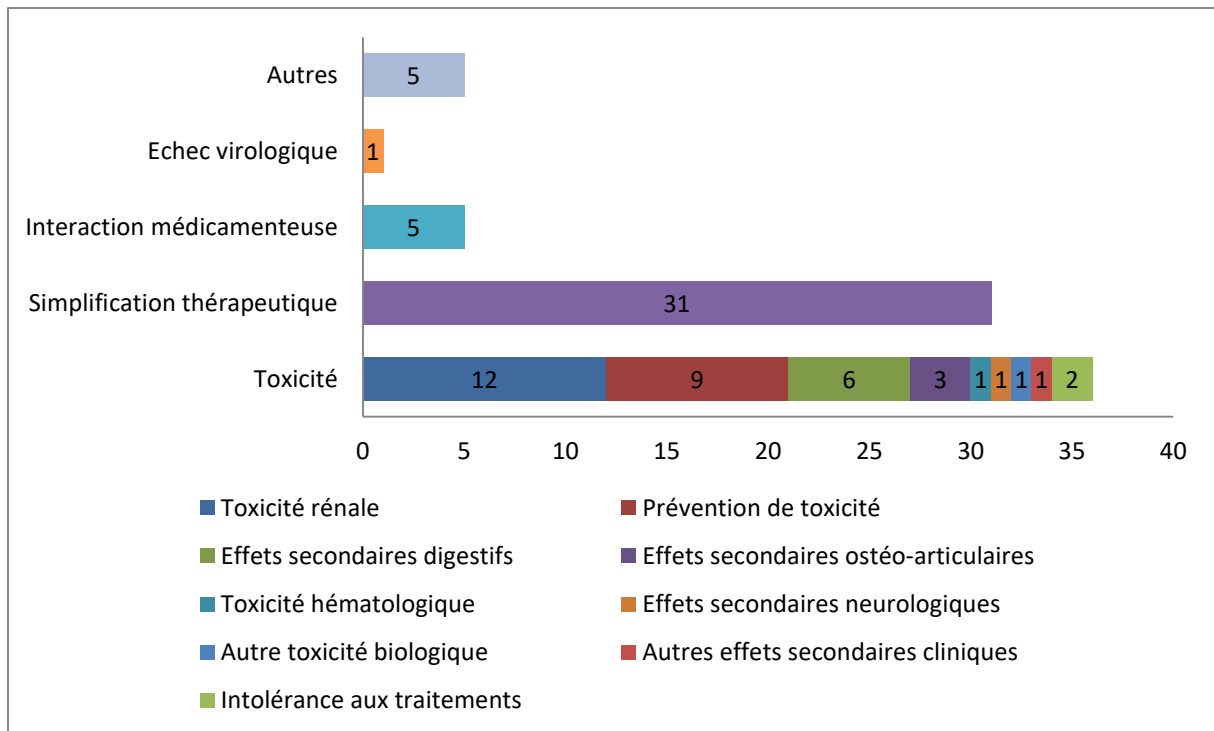


Figure 2a. Patients actuellement traités par bithérapie dolutegravir rilpivirine

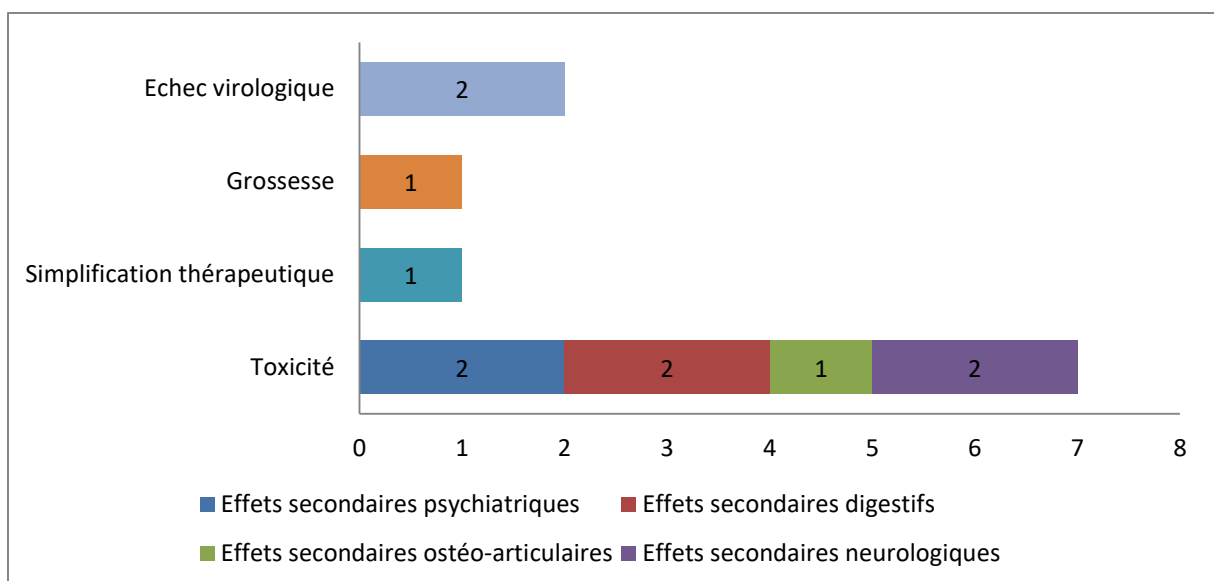


Figure 2b. Patients précédemment antérieurement traités par bithérapie dolutegravir rilpivirine

**Figure 2. Motifs de changement de traitement par patient**

## Références bibliographiques

- [1] Découvertes de séropositivité VIH et de sida. Point épidémiologique du 23 mars 2017. / Actualités / Infection à VIH et sida / VIH-sida / IST / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil n.d. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Decouvertes-de-seropositivite-VIH-et-de-sida.-Point-epidemiologique-du-23-mars-2017> (accessed September 20, 2017).
- [2] May M, Gompels M, Delpech V, Porter K, Post F, Johnson M, et al. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *BMJ* 2011;343:d6016.
- [3] Nozza S, Svicher V, Saracino A, d’Ettorre G, De Luca A, Maggiolo F, et al. State of the Art of Dual Therapy in 2015. *AIDS Rev* 2015;17:127–34.
- [4] Capetti AF, Sterrantino G, Cossu MV, Orofino G, Barbarini G, De Socio GV, et al. Switch to Dolutegravir plus Rilpivirine Dual Therapy in cART-Experienced Subjects: An Observational Cohort. *PloS One* 2016;11:e0164753. doi:10.1371/journal.pone.0164753.
- [5] Gantner P, Cuzin L, Allavena C, Cabie A, Pugliese P, Valantin M-A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir and rilpivirine dual therapy as a simplification strategy: a cohort study. *HIV Med* 2017;18:704–8. doi:10.1111/hiv.12506.
- [6] Girard P-M, Llibre J, Hung C-C, Brinson C, Castelli F, Kahl L, et al. Études SWORD 1 et 2 de phase III : le switch vers une stratégie 2DR de DTG/RPV maintient la suppression virologique pendant 48 semaines. *Médecine Mal Infect* 2017;47:S142. doi:10.1016/j.medmal.2017.03.343.
- [7] Gubavu C, Prazuck T, Niang M, Buret J, Mille C, Guinard J, et al. Dolutegravir-based monotherapy or dual therapy maintains a high proportion of viral suppression even in highly experienced HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1046–50. doi:10.1093/jac/dkv430.
- [8] Cahn P, Rolón MJ, Figueroa MI, Gun A, Patterson P, Sued O. 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. *J Int AIDS Soc* 2017;20:1–7. doi:10.7448/IAS.20.01.21678.
- [9] Sculier D, Gayet-Ageron A, Battegay M, Cavassini M, Fehr J, Hirzel C, et al. Rilpivirine use in the Swiss HIV cohort study: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2017;17. doi:10.1186/s12879-017-2579-2.

### **3 DISCUSSION**

Après avoir obtenu le succès virologique, une des façons d'optimiser le traitement antirétroviral est, tout en maintenant ce succès virologique, de réduire, de corriger ou de prévenir la survenue d'effets indésirables.

La bithérapie dolutégravir rilpivirine apparaît comme une alternative thérapeutique efficace pour maintenir le succès virologique.

Notre étude seule ne permet évidemment pas de recommander l'utilisation de cette bithérapie. Toutefois, elle arrive aux mêmes conclusions que les autres études portant sur ce sujet.

#### **3.1 Autres études portant sur la bithérapie dolutégravir rilpivirine**

Les essais SWORD 1 et 2 étaient des études de non-infériorité de schéma identique, randomisées, internationales, multicentriques et ouvertes. Les 1024 patients inclus étaient en succès virologique depuis au moins 12 mois, sous traitement antirétroviral de première ou de deuxième ligne stable depuis au moins six mois, sans expérience d'échec virologique par le passé et négatifs pour les tests de dépistage de l'hépatite B. Le passage à la bithérapie dolutégravir 50 mg + rilpivirine 25 mg a été comparé à la poursuite de la trithérapie initiale pendant 48 semaines. Le taux de patients ayant une charge virale ARN VIH-1 à la semaine 48 était de 95% dans les deux groupes, démontrant la non-infériorité de la stratégie de passage à la bithérapie dolutégravir rilpivirine. Deux échecs virologiques (<1%) étaient rapportés dans chaque groupe. Chez ces quatre patients, aucune mutation associée à une résistance aux inhibiteurs d'intégrase n'a été identifiée. Un patient a présenté une mutation associée à

une résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (K101K/E) en conservant une sensibilité phénotypique à la rilpivirine. Ce patient était non observant et est redevenu indétectable avec la poursuite du traitement par dolutegravir rilpivirine. Les effets indésirables menant à l'arrêt de traitement et au retrait de l'étude étaient plus importants dans le groupe dolutegravir rilpivirine (3% vs <1%) et étaient principalement des signes neuropsychiatriques (anxiété, dépression, insomnie) et digestifs (distension abdominale, dyspepsie). Après le switch vers la bithérapie dolutegravir rilpivirine, le profil lipidique ne semblait pas affecté et les marqueurs de renouvellement osseux ont été améliorés.

Cette efficacité et ce profil de tolérance, concordant avec notre étude, étaient déjà décrits dans les études précédentes. Dans l'étude de Capetti et al., aucun échec virologique n'est décrit et le traitement était interrompu pour effets indésirables que chez un seul patient (céphalées et insomnie).

## **3.2 Les effets indésirables**

Comme tout traitement médicamenteux, ces deux molécules comportent aussi des effets secondaires. Avant de proposer un switch vers cette bithérapie, il est nécessaire de connaître leurs effets indésirables afin de sélectionner les patients éligibles et de les informer.

### **3.2.1 Le dolutegravir**

Le dolutegravir est une molécule présentant peu d'effets indésirables graves. Les effets indésirables du dolutegravir ont été décrits dans plusieurs essais randomisés dont cinq ont

été étudiés dans une revue de la littérature en 2014 [48]. Leur incidence globale approchait les 90% mais ils étaient la plupart du temps modérés, survenaient à l'induction, s'atténuaient avec le temps et pouvaient ne pas être entièrement liés au traitement. Les effets indésirables les plus souvent rapportés étaient des céphalées, des nausées et de la diarrhée, avec une proportion d'effets secondaires graves (grade III ou IV) de 1%. Dans l'étude SINGLE, par rapport aux études SPRING et SAILING, la prévalence de l'insomnie dans le bras dolutegravir était plus élevée (10% vs 1% à 2%) [48].

Dans une méta-analyse étudiant l'efficacité et la tolérance du dolutegravir comme troisième agent comparé à d'autres molécules, le dolutegravir causait moins d'effets indésirables que l'atazanavir/ritonavir, le lopinavir/ritonavir et l'efavirenz mais ne montrait pas de bénéfice à ce niveau par rapport au darunavir/ritonavir, à l'elvitégravir/cobicistat, au raltégravir, et à la rilpivirine [49]. La proportion d'interruption de traitement à cause d'effets secondaires rapportés au dolutegravir était faible, inférieure à 2%, fréquence comparable à celle du raltégravir et inférieure à celle de l'efavirenz et des IP [48]. Le dolutegravir ne paraissait pas associé à une augmentation du risque cardiovasculaire [50–52]. Le profil de tolérance semblait être le même que la posologie soit de 50 mg une ou deux fois par jour [53]. Au niveau biologique, les effets secondaires le plus souvent rencontrés étaient une augmentation des taux plasmatiques de créatinine du fait d'une diminution de son excrétion, par le biais de l'inhibition du transporteur OCT-2 dans le rein, sans qu'il y n'y ait eu de conséquence sur le débit de filtration glomérulaire [54]. L'élévation des transaminases survenait dans environ 5% des cas et sont généralement modérées. Cet effet sous dolutegravir était comparable dans le raltégravir, le darunavir-ritonavir et l'efavirenz. Chez les quelques patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, l'incidence de l'élévation des transaminases augmentait à 16%, en rapport plus probable avec la reconstitution



immunitaire, et était inférieure à celle observée avec le raltégravir et l'efavirenz, mais était supérieure à celle du darunavir/ritonavir [48]. Les perturbations du métabolisme lipidique, effet secondaire courant dans les IP, n'étaient pas retrouvés sous traitement par dolutégravir [48].

Deux études plus récentes, rétrospectives, ont analysé des cohortes de patients dont le traitement comportait un INI en s'intéressant aux interruptions de traitement pour effets indésirables. Les effets neuropsychiatriques les plus couramment en cause étaient l'insomnie, les vertiges, les céphalées et les troubles anxieux [55] et survenaient plus fréquemment sous dolutégravir [55,56].

Le dolutégravir est également impliqué dans des interactions médicamenteuses à surveiller. La co-administration avec des médicaments inducteurs de l'UGT1A1 (UDP-glycosyltransférase 1 polypeptide A1) doit être prudente [57] tout comme la co-administration avec de la metformine où la glycémie doit être surveillée [58]. L'association avec des anti-acides topiques contenant du magnésium est déconseillée. En effet, le mécanisme d'action des INI implique une liaison à des ions magnésium ( $Mg^{2+}$ ) dans le site actif de l'intégrase et le contact prématuré avec cet ion est à risque d'interactions de type chélation avec pour conséquence une diminution des concentrations plasmatiques [59].

### **3.2.2 La rilpivirine**

Dans une étude de phase I sur 19 patients, les effets indésirables rapportés après une injection intramusculaire de rilpivirine à divers dosages étaient un rash cutané, des raideurs musculaires et des réactions locales aux points d'injections[60].

Les effets indésirables de la rilpivirine ont été bien étudiés au cours d'un essai randomisé portant sur 368 patients comparant trois groupes sous trithérapie de deux INTI et de la rilpivirine à trois doses différentes (25mg, 75 mg ou 150 mg), et un groupe ne trithérapie de deux INTI et de l'efavirenz (600 mg) [61]. Dans cette étude, les données recueillies pendant 192 semaines montraient une bonne tolérance générale du traitement. L'incidence de tout effet indésirable de grade 2 à 4 possiblement lié au traitement par INNTI était plus faible avec la rilpivirine qu'avec l'efavirenz (24% vs 44%,  $p < 0.01$ ). Les effets indésirables de grade 2 à 4 les plus fréquents survenus chez au moins 2 % des patients de chaque groupe étaient les nausées, les étourdissements, les céphalées, les cauchemars, la somnolence, les vertiges et des éruptions cutanées. La majorité des éruptions cutanées sont survenues en début de traitement et se sont résolues avec la poursuite du traitement à la même posologie. La majorité des effets indésirables neurologiques et psychiatriques étaient de grade 1 ou 2 et se sont produits au cours des 48 premières semaines de traitement dans les deux groupes. A la semaine 192, l'incidence des effets indésirables neurologiques de grade 2 à 4, était de 7% dans le groupe rilpivirine contre 16% dans le groupe efavirenz ( $p < 0,05$ ) et l'incidence des effets indésirables psychiatriques était de 9% contre 13%, respectivement. Les effets secondaires biologiques étaient généralement de moins fréquents dans le groupe rilpivirine, et concernaient l'hémogramme (diminution du taux de polynucléaires neutrophiles, diminution du taux d'hémoglobine), le bilan lipidique (augmentation du cholestérol total, des triglycérides et du LDL-c) et le bilan hépatique (augmentation des transaminases et de l'INR). Un allongement de l'intervalle QTc était observé dans les deux groupes.

Les effets indésirables graves avaient une fréquence similaire dans les deux groupes (rilpivirine 16% vs efavirenz 17%) et la fréquence des effets indésirables conduisant à l'interruption de traitement étaient respectivement de 14% et 12%.

Une méta-analyse conduite par Li et al. retrouvait des données similaires avec principalement des effets indésirables neurologiques et cutanés (rash) [62].

Tout comme pour le dolutegravir, une élévation du taux plasmatique de rilpivirine peut s'observer à cause du même mécanisme d'inhibition du transporteur OCT-2 au niveau rénal [63].

La rilpivirine est impliquée dans des interactions médicamenteuses et ne devrait pas être co-administrée avec des inducteurs du CYP P-450 (rifampicine) ou des inhibiteurs de la pompe à protons qui entraînent un risque de diminution des concentrations plasmatiques [64].

### **3.2.3 Effets indésirables possibles dans l'association dolutegravir rilpivirine**

Les effets indésirables possibles de ces deux molécules, tels qu'ils ont été décrits dans les études précédentes, sont donc les suivants :

Troubles neurologiques à type de céphalées, somnolence, insomnie, cauchemars et vertiges, troubles psychiatriques, éruptions cutanées, nausées, diarrhée, perturbations du bilan hépatique, rénal, lipidique, perturbation de l'hémogramme et allongement du QTc.

## **3.3 Situations dans lesquelles le dolutegravir et la rilpivirine pourraient réduire le risque d'effets indésirables**

### **3.3.1 Atteintes rénales**

En dehors des atteintes rénales dues au VIH lui-même, une toxicité rénale peut être due aux ARV dont les principaux sont le ténofovir (TDF) et des IP boostés, soit l'atazanavir, le

fosamprénavir, et le lopinavir [65–67]. Plusieurs ARV nécessitent une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale (INTI : lamivudine, zidovudine, emtricitabine, ténofovir). D'autres ARV sont contre-indiqués en situation d'insuffisance rénale, par exemple l'association Stribild® en cas de diminution du DFG en dessous de 70ml/min.

En cas d'apparition de signes de néphrotoxicité, il convient d'explorer cette anomalie. Si l'un des ARV peut être mis en cause, une des options peut être de remplacer tout ou une partie du traitement antirétroviral par une association non néphrotoxique, comportant le dolutegravir ou la rilpivirine, voire une bithérapie de ces molécules.

Dans notre étude, parmi les 12 patients dont le motif de passage à la bithérapie dolutegravir rilpivirine était une atteinte rénale, huit étaient traités auparavant par ténofovir et deux étaient traités par atazanavir.

### **3.3.2 Atteinte neuropsychique**

L'efavirenz est la molécule la plus pourvoyeuse d'effets secondaires neuropsychiques (rêves anormaux, vertiges, céphalées). La rilpivirine a montré un plus faible risque d'effets indésirables neurologiques [61]. La rilpivirine a aussi été évalué en substitution de l'efavirenz pour intolérance, en association avec le ténofovir et l'emtricitabine chez 49 patients et a montré l'absence d'effets indésirables [68]. Le dolutegravir dans cette indication est en cours d'évaluation.

Néanmoins, la rilpivirine et les INI ont eux-mêmes été montrés comme responsable d'effets indésirables neurologiques et psychiatriques. De plus, parmi les INI, le dolutegravir est celui

dont les interruptions de traitement sont le plus fortement associées à ces effets secondaires.

Les patients sous traitement par rilpivirine ou dolutegravir doivent donc être surveillés et dépistés pour les effets indésirables neuropsychiques. Leur utilisation en relai d'un autre traitement chez un patient souffrant d'effets secondaires neuropsychiatriques n'apparaît pas comme une option à privilégier.

### **3.3.3 Toxicité osseuse**

Plusieurs ARV exposent les patients à un sur risque d'ostéopénie notamment le ténofovir [69,70] et les IP [71,72]. Comme dans le cas d'une atteinte rénale, il pourrait être proposé chez des patients à risque ou ayant des antécédents de fracture sévère à basse énergie, de remplacer le ténofovir ou/et les IP par d'autres molécules, dont le dolutegravir ou/et la rilpivirine.

### **3.3.4 Toxicité hépatique**

La responsabilité des ARV dans une atteinte hépatique peut être impliquée de plusieurs façons : réaction d'hypersensibilité (abacavir, fosamprénavir, darunavir...), toxicité mitochondriale (zidovudine, lamivudine, didanosine...), troubles du métabolisme glucidique ou lipidique, hépatotoxicité directe (didanosine, efavirenz...) [73]. Dans ce cadre, en prenant également en charge les autres causes d'atteinte hépatique s'il y en a, il paraît prudent d'interrompre les traitements potentiellement en cause au profit d'autres molécules moins hépatotoxiques telles que les INI ou la rilpivirine.

### **3.3.5 Risque cardiovasculaire et troubles du métabolisme lipidique**

Les maladies cardiovasculaires sont impliquées dans 10% des décès chez les personnes vivant avec le VIH [74]. La diminution du risque cardiovasculaire chez ces patients est actuellement en lien avec les troubles du métabolisme des lipides, qui sont notamment entraînés par les IP. L'utilisation de la rilpivirine ou du raltégravir à la place d'un IP boosté dans l'étude SPIRIT et dans l'étude SPIRAL respectivement a permis d'améliorer les paramètres lipidiques en conservant un succès virologique [75,76]. L'essai ETRASWITCH présentait les mêmes avantages pour l'étravirine [77]. Par ailleurs, dans l'étude SPIRAL-LIP, les patients dont l'IP boosté était remplacé par le raltégravir interrompaient leur gain de graisse viscérale par rapport à ceux qui poursuivaient le traitement par IP boosté.

Afin d'optimiser la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires chez les PVVIH, notamment chez patients ayant des troubles du métabolisme des lipides, il peut être proposé un remplacement d'un IP par un INNTI ou un INI. En cas de choix vers la rilpivirine, chez des patients déjà surveillés sur le plan cardiovasculaire, il faut garder à l'esprit le risque d'allongement du QTc, même si les manifestations cliniques de cette anomalie sont rares.

### **3.4 Les situations d'échec virologique**

La bithérapie dolutegravir rilpivirine n'a pas été étudiée dans les situations d'échec virologique. Cette situation est le plus souvent assimilée à une réplication virale dans le sang mais d'autres localisations peuvent être concernées. Par exemple, une réplication virale résiduelle peut se limiter au système nerveux central. En pratique, seul le LCR est analysé, même s'il agit probablement d'un reflet imparfait de la réplication virale dans les tissus du

système nerveux central. Le profil de résistance et le tropisme du VIH peut être différent dans le sang et dans le LCR. Certaines molécules pourraient avoir un intérêt dans cette situation. Un des critères de sélection des ARV à privilégier est la capacité de diffusion au sein du LCR. Le dolutegravir et la rilpivirine ont montré une capacité à atteindre les concentrations efficaces médianes dans le LCR après une administration orale aux posologies habituelles [78,79]. Cette association spécifique n'a pas été étudiée en termes d'efficacité clinique et son utilisation devrait comme pour toute situation complexe, être discutée en réunions multidisciplinaires.

### **3.5 L'importance des recherches de mutation de résistance**

Dans notre étude, une recherche des mutations de résistance aux ARV était disponible pour 57 patients sur 89, et la seule recherche de mutations de résistance aux INI a eu lieu après la survenue d'un échec virologique. En dehors de l'omission de l'enregistrement dans la base de données d'une analyse réalisée, une raison pouvant expliquer l'indisponibilité de cette recherche peut être que le succès de la recherche de mutations est soumis à des limitations techniques dépendant entre autres de la charge virale et du sous type du VIH [80]. Il est par ailleurs possible que cette recherche n'ait simplement pas été effectuée.

L'absence de recherche de mutation sur le gène de l'intégrase doit aussi poser question. Le rapport de l'HAS sur les tests génotypiques de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase publié en avril 2010 [81] appuyait la réalisation d'un test génotypique de résistance, incluant la recherche de mutations sur le gène de l'intégrase en cas d'échec thérapeutique, ainsi qu'en cas de primo-infection ou d'infection récente et avant d'initier un traitement. Ce rapport avait été réalisé dans le cadre de l'AMM du raltégravir. Une étude française publiée en 2014

estimait que 6,7% des patients traités mais en échec virologique étaient infectés par un virus porteur de résistances et que les virus étudiés étaient résistant à la classe des INI et des INNTI dans 3,4% et 9,2% des cas respectivement [80]. Etant donné cette proportion, il apparaît d'autant plus nécessaire de réaliser une étude de la sensibilité du VIH en utilisant l'algorithme le plus récent avant de réaliser une modification thérapeutique, d'autant plus chez les patients en échec virologique.

## **4 CONCLUSION**

L'association dolutegravir rilpivirine est une bithérapie qui s'ajoute à l'arsenal thérapeutique contre l'infection par le VIH. La possibilité de ce traitement chez des patients en succès virologique dans un but d'allègement thérapeutique, pour diminuer le nombre de molécules, de prises médicamenteuses ou pour lutter contre les effets indésirables d'autres antirétroviraux devrait être discutée et proposée, en respectant les contre-indications propres à chaque molécule et après avoir réalisé une recherche de mutations de résistances.

Maintenant que cette bithérapie a été proposée en stratégie d'allègement thérapeutique, il pourrait être intéressant de l'étudier en traitement de première ligne, une autre association comportant un INI ayant déjà fait la preuve de son utilité.



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] OMS | VIH/sida n.d. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/> (accessed October 11, 2017).
- [2] Découvertes de séropositivité VIH et de sida. Point épidémiologique du 23 mars 2017. / Actualités / Infection à VIH et sida / VIH-sida / IST / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil n.d. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Decouvertes-de-seropositivite-VIH-et-de-sida.-Point-epidemiologique-du-23-mars-2017> (accessed September 20, 2017).
- [3] Plantier J-C, Leoz M, Dickerson JE, De Oliveira F, Cordonnier F, Lemée V, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med* 2009;15:871–2. doi:10.1038/nm.2016.
- [4] Thiébaud R, Matheron S, Taieb A, Brun-Vezinet F, Chêne G, Autran B, et al. Long-term nonprogressors and elite controllers in the ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS Lond Engl* 2011;25:865–7. doi:10.1097/QAD.0b013e328344892e.
- [5] Drylewicz J, Matheron S, Lazaro E, Damond F, Bonnet F, Simon F, et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS Lond Engl* 2008;22:457–68. doi:10.1097/QAD.0b013e3282f4ddfc.
- [6] Saayman S, Ali SA, Morris KV, Weinberg MS. The therapeutic application of CRISPR/Cas9 technologies for HIV. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15:819–30. doi:10.1517/14712598.2015.1036736.
- [7] Barton K, Winckelmann A, Palmer S. HIV-1 Reservoirs During Suppressive Therapy. *Trends Microbiol* 2016;24:345–55. doi:10.1016/j.tim.2016.01.006.
- [8] Chun T-W, Moir S, Fauci AS. HIV reservoirs as obstacles and opportunities for an HIV cure. *Nat Immunol* 2015;16:584–9. doi:10.1038/ni.3152.
- [9] Couturier J, Suliburk JW, Brown JM, Luke DJ, Agarwal N, Yu X, et al. Human adipose tissue as a reservoir for memory CD4+ T cells and HIV. *AIDS Lond Engl* 2015;29:667–74. doi:10.1097/QAD.0000000000000599.
- [10] Pallikkuth S, Sharkey M, Babic DZ, Gupta S, Stone GW, Fischl MA, et al. Peripheral T Follicular Helper Cells Are the Major HIV Reservoir within Central Memory CD4 T Cells in Peripheral Blood from Chronically HIV-Infected Individuals on Combination Antiretroviral Therapy. *J Virol* 2015;90:2718–28. doi:10.1128/JVI.02883-15.

- [11] Tressler R, Godfrey C. NRTI backbone in HIV treatment: will it remain relevant? *Drugs* 2012;72:2051–62. doi:10.2165/11640830-000000000-00000.
- [12] Calcagno A, Cusato J, Marinaro L, Trentini L, Alcantarini C, Mussa M, et al. Clinical pharmacology of tenofovir clearance: a pharmacokinetic/pharmacogenetic study on plasma and urines. *Pharmacogenomics J* 2016;16:514–8. doi:10.1038/tpj.2015.71.
- [13] Gibson AK, Shah BM, Nambiar PH, Schafer JJ. Tenofovir Alafenamide. *Ann Pharmacother* 2016;50:942–52. doi:10.1177/1060028016660812.
- [14] Zhan P, Chen X, Li D, Fang Z, De Clercq E, Liu X. HIV-1 NNRTIs: structural diversity, pharmacophore similarity, and implications for drug design. *Med Res Rev* 2013;33 Suppl 1:E1-72. doi:10.1002/med.20241.
- [15] Huang L, Wring SA, Woolley JL, Brouwer KR, Serabjit-Singh C, Polli JW. Induction of P-Glycoprotein and Cytochrome P450 3A by HIV Protease Inhibitors. *Drug Metab Dispos* 2001;29:754–60.
- [16] von Moltke LL, Greenblatt DJ, Grassi JM, Granda BW, Duan SX, Fogelman SM, et al. Protease Inhibitors as Inhibitors of Human Cytochromes P450: High Risk Associated with Ritonavir. *J Clin Pharmacol* 1998;38:106–11. doi:10.1002/j.1552-4604.1998.tb04398.x.
- [17] Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *The Lancet* 1998;351:1881–3. doi:10.1016/S0140-6736(98)03391-1.
- [18] Rodés B, Sheldon J, Toro C, Jiménez V, Álvarez MÁ, Soriano V. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:709–13. doi:10.1093/jac/dkl034.
- [19] Desbois D, Roquebert B, Peytavin G, Damond F, Collin G, Bénard A, et al. In Vitro Phenotypic Susceptibility of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Clinical Isolates to Protease Inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1545–8. doi:10.1128/AAC.01284-07.
- [20] Goldgur Y, Craigie R, Cohen GH, Fujiwara T, Yoshinaga T, Fujishita T, et al. Structure of the HIV-1 integrase catalytic domain complexed with an inhibitor: A platform for antiviral drug design. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:13040–3. doi:10.1073/pnas.96.23.13040.
- [21] Adams JL, Greener BN, Kashuba ADM. Pharmacology of HIV integrase inhibitors. *Curr Opin HIV AIDS* 2012;7:390–400. doi:10.1097/COH.0b013e328356e91c.

- [22] Dando TM, Perry CM. Enfuvirtide. *Drugs* 2003;63:2755-2766; discussion 2767-2768.
- [23] Joly V, Jidar K, Tatay M, Yeni P. Enfuvirtide: from basic investigations to current clinical use. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2701–13. doi:10.1517/14656566.2010.522178.
- [24] Tan Q, Zhu Y, Li J, Chen Z, Han GW, Kufareva I, et al. Structure of the CCR5 chemokine receptor-HIV entry inhibitor maraviroc complex. *Science* 2013;341:1387–90. doi:10.1126/science.1241475.
- [25] Woollard SM, Kanmogne GD. Maraviroc: a review of its use in HIV infection and beyond. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:5447–68. doi:10.2147/DDDT.S90580.
- [26] BREATHER (PENTA 16) Trial Group. Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents, and young adults (BREATHER): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 2/3 trial. *Lancet HIV* 2016;3:e421–30. doi:10.1016/S2352-3018(16)30054-6.
- [27] De Truchis P et al. Efficacy of a maintenance four-days-a-week regimen: the ANRS162-4D trial. 21st International AIDS Conference, Durban, South Africa, abstract THPEB 063, 2016 n.d.
- [28] ENCORE1 Study Group, Carey D, Puls R, Amin J, Losso M, Phanupak P, et al. Efficacy and safety of efavirenz 400 mg daily versus 600 mg daily: 96-week data from the randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority ENCORE1 study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:793–802. doi:10.1016/S1473-3099(15)70060-5.
- [29] Moltó J, Valle M, Ferrer E, Domingo P, Curran A, Santos JR, et al. Reduced darunavir dose is as effective in maintaining HIV suppression as the standard dose in virologically suppressed HIV-infected patients: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1139–45. doi:10.1093/jac/dku516.
- [30] Maintenance Therapy With 400/100 mg of Darunavir/Ritonavir for 48 Weeks n.d. [http://www.natap.org/2017/IAS/IAS\\_60.htm](http://www.natap.org/2017/IAS/IAS_60.htm) (accessed October 8, 2017).
- [31] Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, González-García J, Pérez-Eliás MJ, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS Lond Engl* 2008;22:F1-9. doi:10.1097/QAD.0b013e3282f4243b.
- [32] Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, Fux C, Hirschel B, Decosterd L-A, et al. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS Lond Engl* 2010;24:2347–54. doi:10.1097/QAD.0b013e32833db9a1.

- [33] Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Girard PM, et al. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. *AIDS Lond Engl* 2010;24:2365–74. doi:10.1097/QAD.0b013e32833dec20.
- [34] Torres-Cornejo A, Benmarzouk-Hidalgo OJ, Gutiérrez-Valencia A, Pérez-Romero P, Martín-Peña R, Ruiz-Valderas R, et al. Cellular HIV reservoir replenishment is not affected by blip or intermittent viremia episodes during darunavir/ritonavir monotherapy. *AIDS Lond Engl* 2014;28:201–8. doi:10.1097/QAD.0000000000000060.
- [35] Antinori A, Arribas J, Fehr J, Girard P-M, Horban A, Hill A, et al. The PROTEA trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV-1 RNA below 50 copies/mL. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19525.
- [36] Mathis S, Khanlari B, Pulido F, Schechter M, Negro E, Nelson M, et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PloS One* 2011;6:e22003. doi:10.1371/journal.pone.0022003.
- [37] Rojas J, Blanco JL, Marcos MA, Lonca M, Tricas A, Moreno L, et al. Dolutegravir monotherapy in HIV-infected patients with sustained viral suppression. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1975–81. doi:10.1093/jac/dkw078.
- [38] Katlama C, Soulié C, Caby F, Denis A, Blanc C, Schneider L, et al. Dolutegravir as monotherapy in HIV-1-infected individuals with suppressed HIV viraemia. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2646–50. doi:10.1093/jac/dkw186.
- [39] DOLUTEGRAVIR AS MAINTENANCE MONOTHERAPY FOR HIV-1: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL | CROI Conference n.d. <http://www.croiconference.org/sessions/dolutegravir-maintenance-monotherapy-hiv-1-randomized-clinical-trial> (accessed October 11, 2017).
- [40] Gubavu C, Prazuck T, Niang M, Buret J, Mille C, Guinard J, et al. Dolutegravir-based monotherapy or dual therapy maintains a high proportion of viral suppression even in highly experienced HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1046–50. doi:10.1093/jac/dkv430.
- [41] Achhra AC, Mwasakifwa G, Amin J, Boyd MA. Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2016;3:e351-360. doi:10.1016/S2352-3018(16)30015-7.

- [42] Landman R, Capitant C, Descamps D, Chazallon C, Peytavin G, Katlama C, et al. Efficacy and safety of ritonavir-boosted dual protease inhibitor therapy in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: the 2IP ANRS 127 study. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:118–25. doi:10.1093/jac/dkp146.
- [43] Osih RB, Taffé P, Rickenbach M, Gayet-Ageron A, Elzi L, Fux C, et al. Outcomes of patients on dual-boosted PI regimens: experience of the Swiss HIV cohort study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010;26:1239–46. doi:10.1089/aid.2010.0070.
- [44] Prazuck T, Zucman D, Avettand-Fènoël V, Ducasse E, Bornarel D, Mille C, et al. Long-Term HIV-1 Virologic Control in Patients on a Dual NRTI Regimen. *HIV Clin Trials* 2013;14:120–6. doi:10.1310/hct1403-120.
- [45] Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:572–80. doi:10.1016/S1473-3099(14)70736-4.
- [46] Joly V. PROMISING RESULTS OF DOLUTEGRAVIR + LAMIVUDINE MAINTENANCE IN ANRS 167 LAMIDOL TRIAL | CROI Conference 2017.
- [47] Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina J-M, George EC, Antinori A, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* 2014;384:1942–51. doi:10.1016/S0140-6736(14)61170-3.
- [48] Curtis L, Nichols G, Stainsby C, Lim J, Aylott A, Wynne B, et al. Dolutegravir: clinical and laboratory safety in integrase inhibitor-naive patients. *HIV Clin Trials* 2014;15:199–208. doi:10.1310/hct1505-199.
- [49] Patel DA, Snedecor SJ, Tang WY, Sudharshan L, Lim JW, Cuffe R, et al. 48-week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naive HIV-1-infected patients: a systematic review and network meta-analysis. *PloS One* 2014;9:e105653. doi:10.1371/journal.pone.0105653.
- [50] Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013;369:1807–18. doi:10.1056/NEJMoa1215541.

- [51] Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses M-A, Antinori A, Dumitru I, et al. 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 Lond Engl* 2014;383:2222–31. doi:10.1016/S0140-6736(14)60084-2.
- [52] Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet Lond Engl* 2013;381:735–43. doi:10.1016/S0140-6736(12)61853-4.
- [53] Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A, 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. *J Infect Dis* 2013;207:740–8. doi:10.1093/infdis/jis750.
- [54] Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiha T, et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:990–6. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04440.x.
- [55] Peñafiel J, de Lazzari E, Padilla M, Rojas J, Gonzalez-Cordon A, Blanco JL, et al. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1752–9. doi:10.1093/jac/dkx053.
- [56] Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink H-J, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med* 2017;18:56–63. doi:10.1111/hiv.12468.
- [57] Raffi F, Wainberg MA. Traitement de l'infection VIH par inhibiteurs d'intégrase : plus d'options. *Virologie* 2013; 17(2) : 54-60 doi:10.1684/vir.2013.0479 n.d.
- [58] Zong J, Borland J, Jerva F, Wynne B, Choukour M, Song I. The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. *J Int AIDS Soc* 2014;17. doi:10.7448/IAS.17.4.19584.
- [59] Song I, Borland J, Arya N, Wynne B, Piscitelli S. Pharmacokinetics of Dolutegravir When Administered With Mineral Supplements in Healthy Adult Subjects. *J Clin Pharmacol* 2015;55:490–6. doi:10.1002/jcph.439.
- [60] Verloes R, Deleu S, Niemeijer N, Crauwels H, Meyvisch P, Williams P. Safety, tolerability and pharmacokinetics of rilpivirine following administration of a long-acting formulation in healthy volunteers. *HIV Med* 2015;16:477–84. doi:10.1111/hiv.12247.

- [61] Wilkin A, Pozniak AL, Morales-Ramirez J, Lupo SH, Santoscoy M, Grinsztejn B, et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of rilpivirine (RPV, TMC278) in HIV type 1-infected antiretroviral-naive patients: week 192 results from a phase IIb randomized trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012;28:437–46. doi:10.1089/AID.2011.0050.
- [62] Li S-L, Xu P, Zhang L, Sun G-X, Lu Z-J. Effectiveness and safety of rilpivirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in treatment-naive adults infected with HIV-1: a meta-analysis. *HIV Clin Trials* 2014;15:261–8. doi:10.1310/hct1506-261.
- [63] Gutiérrez F, Fulladosa X, Barril G, Domingo P. Renal tubular transporter-mediated interactions of HIV drugs: implications for patient management. *AIDS Rev* 2014;16:199–212.
- [64] Crauwels H, Van RH, Stevens M, Buelens A, Vanveggel S, Boven K, et al. Clinical perspective on drug-drug interactions with the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor rilpivirine. *AIDS Rev* 2013;15:87–101.
- [65] Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2010;51:496–505. doi:10.1086/655681.
- [66] Young J, Schäfer J, Fux CA, Furrer H, Bernasconi E, Vernazza P, et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS Lond Engl* 2012;26:567–75. doi:10.1097/QAD.0b013e32834f337c.
- [67] Morlat P, Vivot A, Vandenhende M-A, Dauchy F-A, Asselineau J, Déti E, et al. Role of Traditional Risk Factors and Antiretroviral Drugs in the Incidence of Chronic Kidney Disease, ANRS CO3 Aquitaine Cohort, France, 2004–2012. *PLoS ONE* 2013;8. doi:10.1371/journal.pone.0066223.
- [68] Mills AM, Cohen C, Dejesus E, Brinson C, Williams S, Yale KL, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials* 2013;14:216–23. doi:10.1310/hct1405-216.
- [69] Calmy A, Fux CA, Norris R, Vallier N, Delhumeau C, Samaras K, et al. Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study. *J Infect Dis* 2009;200:1746–54. doi:10.1086/644785.
- [70] Brown TT, Ross AC, Storer N, Labbato D, McComsey GA. Bone turnover, osteoprotegerin/RANKL and inflammation with antiretroviral initiation: tenofovir versus non-tenofovir regimens. *Antivir Ther* 2011;16:1063–72. doi:10.3851/IMP1874.

- [71] Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl* 2000;14:F63-67.
- [72] Moore AL, Vashisht A, Sabin CA, Mocroft A, Madge S, Phillips AN, et al. Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. *AIDS Lond Engl* 2001;15:1731–3.
- [73] Núñez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology Baltim Md* 2010;52:1143–55. doi:10.1002/hep.23716.
- [74] Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS Lond Engl* 2014;28:1181–91. doi:10.1097/QAD.0000000000000222.
- [75] Palella FJ, Fisher M, Tebas P, Gazzard B, Ruane P, Van Lunzen J, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS Lond Engl* 2014;28:335–44. doi:10.1097/QAD.0000000000000087.
- [76] Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, Gutiérrez F, Saumoy M, Antela A, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS Lond Engl* 2010;24:1697–707. doi:10.1097/QAD.0b013e32833a608a.
- [77] Echeverría P, Bonjoch A, Puig J, Moltó J, Paredes R, Sirera G, et al. Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of Once-Daily Etravirine-Based Regimen as a Switching Strategy in HIV-Infected Patients Receiving a Protease Inhibitor-Containing Regimen. Etraswitch Study. *PLoS ONE* 2014;9. doi:10.1371/journal.pone.0084676.
- [78] Mora-Peris B, Watson V, Vera JH, Weston R, Waldman AD, Kaye S, et al. Rilpivirine exposure in plasma and sanctuary site compartments after switching from nevirapine-containing combined antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1642–7. doi:10.1093/jac/dku018.
- [79] Letendre SL, Mills AM, Tashima KT, Thomas DA, Min SS, Chen S, et al. ING116070: a study of the pharmacokinetics and antiviral activity of dolutegravir in cerebrospinal fluid in HIV-1-infected, antiretroviral therapy-naive subjects. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2014;59:1032–7. doi:10.1093/cid/ciu477.
- [80] Assoumou L, Charpentier C, Recordon-Pinson P, Grudé M, Pallier C, Morand-Joubert L, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load >50 copies/mL: a 2014 French nationwide study. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1769–73. doi:10.1093/jac/dkx042.



[81] Haute Autorité de Santé - Test génotypique de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase.  
n.d. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_945983/fr/test-genotypique-de-resistance-aux-inhibiteurs-de-l-integrase](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_945983/fr/test-genotypique-de-resistance-aux-inhibiteurs-de-l-integrase) (accessed October 10, 2017).

---

## RÉSUMÉ

Les modalités de traitement de l'infection par le VIH sont en constante évolution. Le traitement initial recommandé reste actuellement basé sur l'association de deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse et d'une troisième molécule mais des stratégies d'allègement thérapeutique se développent. La bithérapie composée d'un inhibiteur d'intégrase, le dolutegravir, et d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, la rilpivirine, semble être une alternative prometteuse dans le traitement du VIH. Nous analysons une population de patients ayant bénéficié de ce traitement.

Nous avons inclus tous les patients vivant avec le VIH-1 enregistrés dans la cohorte Nadis en région Lorraine Champagne Ardennes et traités par cette association de molécules avant juin 2017. Les caractéristiques des patients, les traitements et les recherches de mutations de résistance disponibles ont été recueillis en juin 2017.

Quatre-vingt-neuf patients ont été inclus. Soixante-dix-huit étaient alors traités par dolutegravir et rilpivirine. Soixante-dix-sept de ces patients étaient contrôlés virologiquement. Vingt patients avaient précédemment reçu une autre association d'inhibiteur d'intégrase et d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Une recherche de mutations de résistances était disponible pour 50 patients et montrait une résistance à la rilpivirine pour six patients. Les motifs de passage à ce traitement étaient principalement la toxicité pour 36 patients et la simplification thérapeutique pour 31 patients. Pour les onze autres patients, la bithérapie dolutegravir et rilpivirine avait été interrompue pour effets indésirables dans sept cas et pour échec virologique pour deux cas. Ces deux derniers patients présentaient une résistance à la rilpivirine.

Dans cette étude, la bithérapie dolutegravir rilpivirine présente un faible taux d'échec. Les deux patients en échec présentaient des mutations de résistance à la rilpivirine. Des effets secondaires notamment digestifs ou neurologiques peuvent néanmoins entraîner l'interruption de ce traitement. Ces données sont comparables aux études précédentes portant sur cette association de molécules. Cette bithérapie semble être une bonne stratégie d'allègement thérapeutique.

---

### TITRE EN ANGLAIS

Dolutegravir plus rilpivirine dual therapy in HIV-1 infected patients in the region of Lorraine Champagne Ardennes : a study of the Nadis cohort.

---

**THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2017**

---

### MOTS CLES :

VIH ; bithérapie ; dolutegravir ; rilpivirine ; résistance  
HIV ; dual therapy ; dolutegravir ; rilpivirine ; drug resistance

---

### INTITULÉ ET ADRESSE :

#### UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---