

EFFICACITE ET TOLERANCE DES COMBINAISONS ARV COMPRENANT DU DOLUTEGRAVIR ET DU DARUNAVIR BOOSTÉ EN PRATIQUE COURANTE : DDWEST

J. GERBE¹, M. MARCOU¹, D. BORNAREL¹, G. BOUTERIA¹, A. FADLI¹, B. MONTOYA¹, A-F. ZENG¹, M. BLOCH², F.CABY³, Y.WELKER⁴, V. MANCERON⁵, A. GREDER BELAN⁶, G. FORCE⁷, V. PERRONNE⁸, D. ZUCMAN⁹, E. ROUVEIX¹⁰, P. DE TRUCHIS¹¹

¹ CoreVIH Ile-de-France Ouest, ² Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP),
Hôpital Louis Mourier, Colombes, ³ Hôpital Victor Dupouy, Argenteuil, ⁴ Hôpital Saint Germain-en-Laye,
⁵ Hôpital Max Fourestier, Nanterre, ⁶ Hôpital André Mignot, Le Chesnay, ⁷ Institut Hospitalier Franco-Britannique,
Levallois, ⁸ Hôpital François Quesnay, Mantes la Jolie, ⁹ Hôpital Foch, Suresnes, ¹⁰ AP-HP, Hôpital Ambroise Paré,
Boulogne, ¹¹ AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, Garches

- **Rationnel**

L'association dolutégravir (DTG) + darunavir/ritonavir (rDRV) est utilisée en pratique courante chez des PvVIH avec antécédents de résistance aux autres classes d'ARV, malgré l'interaction médicamenteuse attendue (diminution de la Cmin DTG) et le risque d'échec virologique en rapport. Ce travail a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la combinaison DTG+rDRV avec ou sans ARV associé.

- **Méthodes**

Etude observationnelle chez les PvVIH suivies au sein de 10 centres hospitaliers du Corevih IdF Ouest. L'ensemble des données ont été extraites du logiciel DOMEVIH en dehors de quelques données complémentaires ayant nécessité un retour au dossier médical (génotype, dosages plasmatiques des ARV, motifs de changement de traitement ARV).

Baseline (BL) était la date d'initiation de DTG+rDRV. Le critère d'évaluation principal était la proportion de CV < 50 c/mL à M12. L'Echec virologique (EV) était défini comme CV > 1000 c/mL ou CV>50 c/mL confirmée ou CV>50 c/mL avec arrêt de la stratégie.

- Résultats**

166 PvVIH ont été incluses : A BL, 90 PvVIH (54%) avaient CV>50c/mL (CV+) et 76 PvVIH (46%) CV<50 c/mL (Switch).

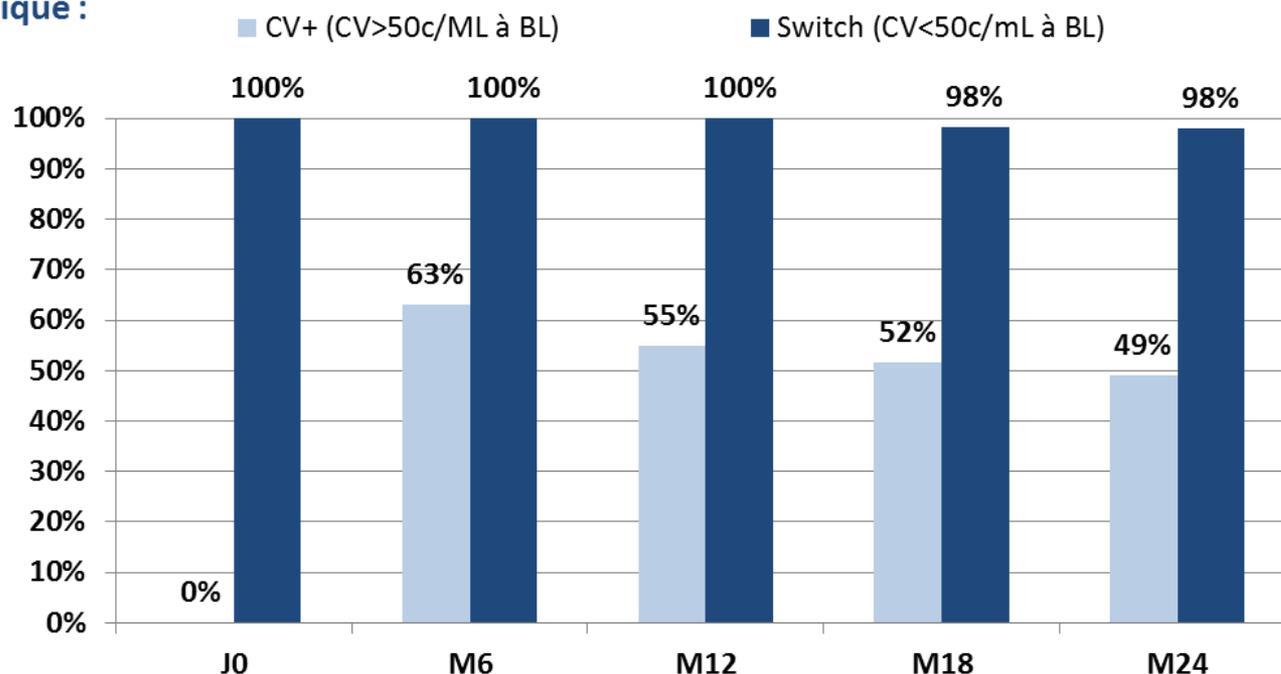
La durée médiane de suivi était MED[IQR] = 25 mois [13-36]

Caractéristiques à BL	CV+ (CV>50c/mL à BL) n=90	Switch (CV<50 c/mL à BL) n=76	Total n=166
Sexe	55 H (61%) 34 F (38%) 1 T (1%)	41 H (54%) 31 F (41%) 4 T (5%)	96 H (58%) 65 F (39%) 5 T (3%)
Age MED[IQR]	47 ans [40-54]	51 ans [45-56]	48 ans [43-54]
Nés hors de France	53 (59%)	37 (49%)	90 (54%)
Nadir CD4 /mm3 MED[IQR]	70 [18-155]	115 [33-219]	90 [22-195]
Stade CDC - C	55 (61%)	39 (51%)	94 (57%)

Caractéristiques à BL		CV+ (CV>50c/mL à BL) n=90	Switch (CV<50 c/mL à BL) n=76	Total n=166
Génotypes précédant BL	N	75 (83%)	30 (41%)	105 (63%)
	DTG _{sensible}	55/60 QD 5/60 BID	9/9 QD	
	rDRV _{sensible}	70/74	25/25	
Durée du traitement ARV MED[IQR]		13 ans [5-19]	18 ans [11-21]	16 ans [8-20]
ARV précédant baseline	nRTi	82 (91%)	75 (99%)	157 (95%)
	nnRTI	58 (64%)	55 (72%)	113 (68%)
	IP	64 (71%)	69 (91%)	133 (80%)
	INI	53 (59%)	60 (79%)	113 (68%)
	T20	16 (18%)	13 (17%)	29 (17%)
	MVC	10 (11%)	2 (3%)	12 (7%)
Posologie DTG+ rDRV	DTG QD	85 (94%)	76 (100%)	161 (97%)
	DTG BID	5 (6%)	0	5 (3%)
	rDRV QD	69 (77%)	73 (96%)	142 (86%)
	rDVR BID	21 (23%)	3 (4%)	24 (14%)
DTG+rDVR sans autre traitement		26 (29%)	31 (41%)	57 (34%)
DTG+rDRV en 1 ^{ère} ligne		6 (7%)		

Efficacité des stratégies comprenant DTG+rDRV, selon les groupes « CV+ » et « Switch »

Succès virologique :
% CV<50c/mL



Nb succès PvVIH CV+

0 / 90

48 / 76

39 / 71

32 / 62

26 / 53

Nb succès PvVIH Switch

76 / 76

73 / 73

69 / 69

61 / 62

52 / 53

A M12, la proportion de succès virologique était de 55% (IC₉₅=31-47) chez les CV+ et 100% (IC₉₅=96-100) chez les Switch.

61 PvVIH ont interrompu la stratégie

Causes d'arrêt de la stratégie	CV+ (CV>50c/mL à BL) n=90	Switch (CV<50 c/mL à BL) n=76
Nombre d'arrêts	37/90	24/76
Arrêts sans échec	20 (22%)	23 (30%)
Simplification	18	14
Désir de grossesse	2	4
Intolérance	0	3
Réactivation VHB	0	1
Décès	2	0
Echec virologique (EV) CV>50c/mL	15 (17%)	1 (1%)

Echecs Virologiques au cours du suivi (EV) :

Dans le groupe CV+, 49 EV observés sous la stratégie. Parmi eux, 15 PvVIH ont changé de stratégie. 23 génotypes de résistance ont été réalisés, dont 4 avec des mutations de résistance sur le gène de l'intégrase au moment de l'EV.

Dans le groupe Switch, un seul EV observé à M18 (CV=1290 c/mL) (inobservance) avec de nouveau CV<50 c/mL à M24 sous la même stratégie.

Génotypes	Groupe CV+ (CV>50c/mL à BL) n=90	Switch (CV<50 c/mL à BL) n=76
Mutations de résistance sur le gène de l'intégrase <i>(Algorithme ANRS 2018)</i>	1/ 143C+155H 2/ 138K+140S+148H 3/ 263K 4/ 155H+263K	Aucune
Mutations de résistance sur le gène de la protéase, impactant DRV <i>(Algorithme ANRS 2018)</i>	1/ 50V	Aucune

Dosages au cours du suivi :

44 PvVIH ont eu un dosage plasmatique résiduel des ARV avec des Cmin DTG et Cmin DRV adéquates chez 35 (79,5%) et 38 (86%) d'entre eux respectivement.

- **Conclusion**

En pratique courante, la stratégie DTG+rDRV utilisée surtout chez des patients lourdement pré-traités, semble efficace lorsqu'elle est initiée en situation de succès virologique. Le risque d'EV est plus important chez les PvVIH avec CV+ à BL probablement en rapport avec les antécédents de résistance mais peut-être également lié à des problèmes d'observance ou de pharmacologie dont l'évaluation est indispensable chez les patients recevant cette combinaison.