

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS
Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Introduction
et méthodologie
(janvier 2017)

Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

Avant-propos

La lettre de mission initiale adressée aux membres du groupe d'experts prévoyait que celui-ci puisse actualiser les recommandations au-delà de la remise du rapport effectuée en 2013, si l'actualité scientifique le commandait.

En 2014 et 2015 ont ainsi été réactualisés les chapitres « Traitement antirétroviral de l'infection à VIH1 chez l'adulte », « Prise en charge de l'enfant et de l'adolescent » et « Désir d'enfant et grossesse ». Au cours de l'année 2015 ont de plus été publiées de façon autonome des recommandations relatives à la prophylaxie pré-exposition (PrEP).

Les recommandations relatives aux co-infections par les virus des hépatites chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ont été actualisées en 2014 par notre groupe puis dans le cadre du rapport d'experts réalisé sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux. Les recommandations thérapeutiques de la co-infection VIH-VHC ont ultérieurement été régulièrement actualisées par l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF).

Depuis le printemps 2016, nous avons engagé une révision de l'ensemble des chapitres constitutifs du rapport initial en souhaitant que la révision complète du rapport soit réalisée à l'été 2017. Les textes seront mis en ligne au fur et à mesure de leur actualisation, sans attendre que l'intégralité des recommandations soit révisée. Ce dispositif devrait de plus faciliter la réactivité à l'aménagement ultérieur des textes fonction de l'évolution des connaissances. La présentation séparée des différents chapitres est accompagnée de l'introduction au sein des textes de liens permettant de passer d'un chapitre à un autre ou d'un chapitre vers une annexe.

Je remercie naturellement les membres du groupe et des commissions de travail, ainsi que les personnes auditionnées, pour leur engagement à maintenir et optimiser un dispositif contribuant à la qualité de la prise en charge des PVVIH en France. Merci également à M. Julien Bressy, chargé de communication au CNS, pour sa contribution à la mise en ligne des textes, ainsi qu'au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS, et au Pr Patrick Yeni, Président du CNS, pour leur constant soutien.

Pr Philippe Morlat

Méthodologie de travail et liens d'intérêts

Nos modalités de travail suivent les lignes directrices mentionnées dans la charte de l'expertise sanitaire du 21 mai 2013 (décret n°2013-413 du 21 mai 2013) et sont détaillées en annexe.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

- **Degré de force des recommandations**

- A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

- **Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations**

- I** = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.
- II** = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.
- III** = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Les actualisations 2016 / 2017 sont établies dans le respect des principes de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire et des produits de santé, notamment ceux concernant les dispositions relatives aux liens d'intérêts et à leur gestion.

Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) actualisées de l'ensemble des membres du groupe d'experts sont adressées annuellement au Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS) à visée d'archivage et de mise en ligne de leur partie publique (www.cns.sante.fr).

Les avantages en nature perçus par les membres du groupe sont accessibles sur le site <https://www.transparence.sante.gouv.fr>.

Les membres du groupe ne reçoivent aucune rémunération pour leur participation aux travaux du groupe mais les dispositions de l'arrêté du 25 juillet 2015 sont appliquées pour permettre la prise en charge des déplacements des membres provinciaux lors des réunions du groupe à Paris.

Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicitées à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **janvier 2017** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS
Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Initiation d'un premier
traitement antirétroviral
(novembre 2016)

Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

Commission « *Traitement antirétroviral* »

Sous la direction du Pr Bruno HOEN, CHU Pointe-à-Pitre

Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

Personne auditionnée

Constance DELAUGERRE	CHU Saint Louis-Lariboisière, Paris
----------------------	-------------------------------------

Traitement de l'infection à VIH-1 chez l'adulte : Initiation d'un premier traitement antirétroviral

Objectifs du traitement antirétroviral

A titre individuel, l'objectif principal du traitement antirétroviral (ARV) est d'empêcher la progression vers le sida et le décès en maintenant ou en restaurant un nombre de CD4 $> 500/\text{mm}^3$. Dans la Collaboration Européenne de cohortes COHERE, la mortalité des hommes ayant un nombre de CD4 $> 500/\text{mm}^3$ depuis plus de trois ans est comparable à celle des hommes de la population générale [1].

Pour atteindre ce but et diminuer les effets pathogènes du VIH, le traitement ARV doit rendre la charge virale plasmatique (CV) indétectable (< 50 copies/ml), ce qui maximalise la restauration immunitaire, minimalise le risque de sélection de virus résistants et réduit la morbidité associée au VIH.

Si l'efficacité immunovirologique est l'objectif principal du traitement ARV, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément :

- la meilleure tolérance possible, clinique et biologique, à court, moyen et long termes ;
- l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie ;
- la réduction du risque de transmission du VIH.

Initiation d'un premier traitement antirétroviral

Personnes asymptomatiques

La décision d'initier un traitement ARV chez une personne asymptomatique tient compte des bénéfices apportés par le contrôle de la réplication virale sur la morbi-mortalité liée à l'infection par le VIH et sur la réduction majeure du risque de transmission du VIH.

Bénéfices sur la morbi-mortalité

Plusieurs études de cohortes [2-5] ont montré un bénéfice en termes de mortalité et/ou de progression vers le stade sida de l'initiation d'un traitement ARV à un nombre de CD4 compris entre 350 et $500/\text{mm}^3$ par rapport à un nombre de CD4 < 350 $\text{CD4}/\text{mm}^3$. Chez les personnes ayant un nombre de CD4 $> 500/\text{mm}^3$, un bénéfice sur la mortalité ou la progression clinique avait été suggéré dans certaines cohortes [2] mais pas dans d'autres [3;5]. L'impact du traitement ARV chez les PVVIH ayant un nombre de CD4 $> 500/\text{mm}^3$ a été évalué par l'essai international START, qui a comparé chez des personnes asymptomatiques ayant plus de 500 $\text{CD4}/\text{mm}^3$ l'instauration du premier traitement ARV immédiatement, ou après baisse des CD4 à moins de $350/\text{mm}^3$. Cet essai a été prématurément interrompu à la demande du comité indépendant de surveillance en 2015, après un suivi médian de 3 ans chez 4685 patients, en raison d'un bénéfice net du traitement ARV précoce sur le critère principal composite (tout événement grave, lié ou non au sida, ou décès), avec une diminution du risque de 57% (hazard ratio 0,43; IC95% 0,3-0,62; $P < 0,001$) [6].

L'essai TEMPRANO ARNS, conduit dans 9 sites à Abidjan entre 2008 et 2012, a abouti à des conclusions similaires [7]. Cet essai a inclus 2056 patients ne présentant pas de critère d'initiation d'un traitement ARV selon les recommandations OMS en cours, avec des CD4 $< 800/\text{mm}^3$. Les PVVIH randomisés dans le bras 'traitement ARV immédiat' avaient un risque réduit de développer un des événements du critère principal composite (SIDA, cancer non-SIDA, infection bactérienne invasive ou décès, dans les 30 mois suivant l'inclusion), par rapport aux PVVIH randomisés dans le bras "initiation

du traitement ARV selon les recommandations de l'OMS", avec un risque relatif de 0,56 (IC95% : 0,41-0,76). Le bénéfice du traitement ARV immédiat était également démontré dans la sous-population des patients inclus avec un taux de CD4 > 500/mm³, avec un risque relatif de 0,56 (IC95% : 0,33-0,94).

Au décours de la publication de ces 2 essais, l'OMS a publié de nouvelles recommandations précisant que "toute personne infectée par le VIH devrait commencer le traitement antirétroviral le plus tôt possible après le diagnostic" (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/hiv-treat-all-recommandation/fr/>).

Il a par ailleurs été montré que l'initiation précoce d'un traitement est associée à une meilleure préservation du système immunitaire : maintien ou restauration d'un nombre de CD4 >500/mm³, d'un rapport CD4/CD8 >1, préservation du nombre de lymphocytes CD4 mémoire central, de la diversité du répertoire T et notamment de la réponse T spécifique anti-VIH, réduction de la fibrose des tissus lymphoïdes [8-10]. Elle est aussi associée à une réduction de l'inflammation systémique chronique, dont les conséquences délétères au cours de l'infection VIH non contrôlée ont été établies sur le plan cardio-vasculaire, métabolique, osseux et neurologique, et dont certains marqueurs (en particulier le CD14 soluble) ont été associés de façon indépendante à la mortalité [11].

Réduction du risque de transmission du VIH

Le traitement ARV constitue un moyen performant de réduction du risque de transmission du VIH. Plusieurs études observationnelles ont démontré une réduction du risque de transmission sexuelle du VIH chez les personnes sous traitement ARV. Dans une étude longitudinale au sein d'une cohorte de couples sérodifférents en Afrique, on a pu calculer que l'efficacité protectrice du traitement ARV du partenaire infecté vis-à-vis du partenaire non infecté est de 92% (intervalle de confiance [IC] à 95% : 43% – 99,8%) [12].

Dans l'essai HPTN 052, conduit chez 1 763 couples sérodifférents pour le VIH (autant d'hommes que de femmes vivant avec le VIH, plus de la moitié de couples africains, nombre de CD4 compris entre 350 et 500 /mm³ chez le conjoint séropositif), les conjoints vivant avec le VIH étaient randomisés pour débiter un traitement ARV dès la randomisation ou après diminution du nombre de CD4 sous le seuil d'initiation du traitement ARV ou apparition de symptômes liés au VIH. L'essai a été interrompu après un temps médian de suivi dans l'essai de 1,7 an en raison de la démonstration d'une réduction de 96% du risque de transmission du VIH au conjoint (IC95%: 73%-99%) [13].

L'objectif de réduire le risque de transmission sexuelle du VIH constitue donc un argument supplémentaire pour l'initiation d'un traitement ARV, tant à l'échelon individuel que collectif. Cette information doit être portée systématiquement à la connaissance des patients.

Inconvénients potentiels d'une initiation précoce du traitement ARV

L'initiation précoce du traitement ARV doit être discutée en tenant compte de ses inconvénients potentiels : effets indésirables, notamment la toxicité liée à une exposition prolongée à certains ARV, retentissement sur la qualité de vie, coût. Il faut également prendre en compte les risques d'un défaut d'observance d'un traitement ARV précoce dont les bénéfices seraient mal perçus, avec l'exposition des patients à un contrôle imparfait de leur répllication virale et donc à un risque d'émergence de virus résistants, qui compromettrait certaines options thérapeutiques futures.

En conclusion

- **Il est recommandé d'instaurer un traitement ARV chez toute personne vivant avec le VIH, quel que soit le nombre de lymphocytes CD4, y compris s'il est > 500 /mm³ (AI).**
- L'initiation précoce du traitement ARV, quel que soit le nombre de lymphocytes CD4, est associée à d'autres bénéfices : cliniques (réduction des comorbidités associées à l'infection par le VIH), immunologiques (BII), réduction du risque de transmission du VIH (AI). Le patient doit être informé de ces bénéfices.
- Lorsque le niveau de CD4 est > 500/mm³ et stable, le traitement peut être différé en cas de non-adhésion immédiate du patient au projet thérapeutique. Le médecin, en lien avec une équipe d'éducation thérapeutique et/ou un groupe de soutien, s'efforcera alors de préparer le patient à la mise en route ultérieure du traitement.

Personnes diagnostiquées en primo-infection

Des données récentes incitent à recommander l'initiation rapide (au mieux dans les 24-48 heures) du traitement au cours de la primo-infection (définie par une sérologie VIH négative ou faiblement

positive avec un Western-blot négatif ou incomplet (≤ 1 anticorps) et un ARN-VIH positif (**AII**). Cette recommandation concerne les primo-infections symptomatiques, mais aussi les formes asymptomatiques révélées à l'occasion d'un dépistage, quel que soit le niveau des CD4 et de la CV (Cf. [chapitre "Primo-infection à VIH-1"](#)). En dehors de protocoles de recherche, un traitement initié au cours de la primo-infection ne doit pas être arrêté. La prise en charge de la primo-infection fait l'objet d'un chapitre spécifique dans ce rapport.

Personnes ayant une charge virale faible (< 1000 copies/ml)

Il faut commencer par s'assurer que la personne a réellement une CV faible, ne résultant ni d'un défaut de quantification, observé avec le VIH-2 et certains variants de VIH-1 (hypothèse à tester en utilisant une autre technique de quantification), ni d'une prise cachée d'ARV (hypothèse à tester par le dosage plasmatique de médicaments parmi les plus couramment utilisés : lamivudine, emtricitabine, ritonavir et efavirenz).

Moins de 1% des personnes ont un contrôle spontané et prolongé de la réplication virale (« HIV controllers »). Le plus souvent, ce contrôle virologique s'accompagne du maintien prolongé d'un nombre élevé de CD4 (« long-term non progressors »). Il est donc nécessaire de s'assurer que le nombre de CD4 reste stable et $> 500/\text{mm}^3$, avant d'envisager un éventuel report de l'initiation du traitement ARV. Il est recommandé de proposer à ces personnes de participer à la cohorte ANRS CO18 CODEX.

Personnes très immunodéprimées (CD4 $< 200/\text{mm}^3$) sans infection opportuniste identifiée

Il convient de débiter un traitement ARV rapidement. Chez les personnes ayant un nombre de CD4 $< 200/\text{mm}^3$, le pronostic clinique est d'autant meilleur que le traitement est initié à un niveau moins bas de CD4 (**AI**) [14;15]. Il est recommandé de dépister une infection opportuniste (IO) latente, pour limiter le risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) après l'initiation du traitement ARV (**AI**). Une prophylaxie des IO doit être entreprise (Cf. chapitre « infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »).

Personnes présentant une infection opportuniste ou une complication liée au VIH

Chez les patients présentant une complication liée au VIH (troubles cognitifs, encéphalopathie VIH) ou une infection ne relevant d'aucun traitement spécifique (LEMP, cryptosporidiose, microsporidiose...), le traitement ARV doit être initié sans délai pour restaurer l'immunité spécifique contre l'agent causal (**AI/BII**) (Cf. chapitre « infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »).

Lorsque l'IO relève d'un traitement spécifique, la situation diffère en fonction de la nature de l'IO. Dans les infections à *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus, autres virus du groupe Herpes, le traitement ARV doit être débuté dans les deux semaines après le début du traitement de l'IO, après vérification de la tolérance du traitement anti-infectieux spécifique (**AI**). L'initiation retardée des ARV expose à un risque élevé de survenue d'autres IO, surtout si les CD4 sont $< 50/\text{mm}^3$. Ainsi, dans l'essai randomisé ACTG 5164, l'initiation rapide du traitement ARV (médiane, 12 jours ; espace interquartile [EIQ] 9-13) était associée à une diminution de 49% du risque de décès ou de progression vers le sida par rapport à un traitement différé (médiane, 45 jours ; EIQ 41-55). Dans cette étude, alors que la réponse thérapeutique était très rapidement observée, l'incidence des IRIS était faible (7%), probablement parce que les personnes atteintes de tuberculose étaient exclues de l'étude [16].

Dans la tuberculose sans localisation méningée, le délai d'initiation du traitement ARV dépend du degré d'immunodépression. Le bénéfice d'un traitement précoce, initié deux semaines après le début du traitement antituberculeux, est d'autant plus important que le nombre de CD4 est $< 50/\text{mm}^3$, même si le risque d'IRIS est plus important chez les patients très immunodéprimés (**AI**). Lorsque le déficit immunitaire est moins important (CD4 $> 50/\text{mm}^3$), le bénéfice d'un traitement précoce du traitement est moins clair et celui-ci peut être différé de deux à quatre semaines (**AI**).

Dans la tuberculose méningée et la cryptococcose neuroméningée, le délai recommandé entre le traitement de l'IO et le traitement ARV est d'au moins quatre semaines, sous réserve d'une bonne

évolution clinique et de la négativation des cultures dans la cryptococcose (**AI**). L'objectif est ici de diminuer la surmortalité immédiate en réduisant le risque d'IRIS (**AI**).

Personnes atteintes de cancers

Chez les personnes atteintes de cancers (classant ou non sida), le traitement ARV doit être entrepris sans délai. Il convient d'appliquer les recommandations du chapitre cancer, notamment d'optimisation du traitement ARV pour réduire le risque d'interactions médicamenteuses (*Cf. annexe « pharmacologie et interactions » des recommandations*).

Choix du premier traitement antirétroviral

Le choix du premier traitement ARV doit être effectué par un médecin expérimenté dans la prise en charge des PVVIH. Le bilan paraclinique à réaliser avant l'instauration du premier traitement ARV est résumé dans le tableau 1. Le patient doit être préparé à l'initiation du traitement : éducation thérapeutique, recommandations hygiéno-diététiques (*Cf. chapitre « suivi »*).

Tableau 1 : Bilan paraclinique initial d'un adulte infecté par le VIH

Sérologie VIH : Deux tests ELISA sur deux prélèvements différents avec un test de différenciation VIH-1/VIH-2 puis test de confirmation par méthode de Western-blot VIH1
Numération des populations lymphocytaires T CD4/CD8
Dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale)
Test génotypique de résistance du VIH (transcriptase inverse, protéase, intégrase) et détermination du sous-type VIH-1 (un test de tropisme n'est pas recommandé à ce stade)
Recherche de l'allèle HLA-B*5701
Hémogramme avec plaquettes
Transaminases, γ GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée
Créatininémie et estimation du DFG par la méthode de MDRD ou CKD-EPI
Glycémie à jeun
Phosphorémie
Bilan lipidique à jeun: cholestérol total, triglycérides, LDL et HDL
Recherche d'une protéinurie (bandelette urinaire) ou dosage du rapport protéinurie/créatininurie
Marqueurs de l'hépatite virale B : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc
Sérologie de l'hépatite virale C
Sérologie de l'hépatite virale A (IgG)
Dépistage des IST (sérologie de la syphilis, PCR Chamydia et gonocoque)
Sérologie de la toxoplasmose
Sérologie du CMV
Test IGRA (Quantiféron ou T-spot TB) pour le dépistage de la tuberculose latente
Si CD4 < 200 / mm ³ ou personne provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse : radiographie thoracique
Si CD4 < 100 / mm ³ : dosage de l'antigène cryptocoque, de la PCR CMV et réalisation d'un fond d'œil (si sérologie CMV positive)
Chez les femmes n'ayant pas eu de bilan dans l'année, une consultation gynécologique avec réalisation d'un frottis cervico-vaginal est recommandée.
Chez les HSH et les PVVIH ayant des antécédents de lésions à HPV (condylomes, lésions dysplasiques du col), une consultation proctologique sera proposée pour le dépistage des lésions précancéreuses de l'anus

Objectifs opérationnels du premier traitement

Le premier traitement ARV doit permettre de rendre la CV indétectable (< 50 copies ARN VIH /ml) en six mois. Au cours des premiers mois de traitement, il convient de réaliser une mesure de la charge virale plasmatique (CV) :

- à M1, date à laquelle la CV doit avoir baissé d'au moins 2 log copies/ml ;
- à M3, date à laquelle la CV doit être < 400 copies/ml ;
- à M6, date à laquelle la CV doit être < 50 copies/ml.

La non-atteinte de ces objectifs intermédiaires nécessite de rechercher systématiquement une mauvaise observance, des interactions médicamenteuses, ou un sous-dosage des ARV (notamment par dosage plasmatique de certaines classes de médicaments) et de corriger sans délai la cause identifiée.

Chez certains patients, cet objectif n'est pas atteint à cette échéance et la CV ne devient indétectable qu'après plus de six mois de traitement. Ceci s'observe notamment lorsque la CV initiale est > 5 log copies/ml ou les CD4 $< 200/\text{mm}^3$. Chez ces patients, si la CV est < 200 copies/ml à six mois et en décroissance régulière, il est possible d'attendre l'indétectabilité sous surveillance rapprochée pendant quatre à six mois sans intervention supplémentaire.

Considérations pour le choix du premier traitement antirétroviral

Plus de 20 ARV dans six classes médicamenteuses (Cf. [annexe "Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux commercialisés"](#)) sont actuellement disponibles :

- inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- inhibiteurs de la protéase (IP)
- inhibiteurs de l'intégrase (INI)
- inhibiteurs de la fusion (IF)
- antagonistes du CCR5 (anti-CCR5)

En 2016, une trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI avec un 3^{ème} agent. Il existe de nombreuses options validées en termes d'efficacité immunovirologique.

Le choix du premier traitement doit être individualisé avec le patient qui doit pouvoir participer à ce choix, l'objectif étant d'atteindre un niveau maximal d'observance. Le choix du premier traitement fait intervenir :

- la tolérance attendue du traitement,
- la facilité de prise en fonction des conditions et du rythme de vie du patient,
- les interactions médicamenteuses attendues avec d'éventuels autres traitements concomitants,
- les comorbidités, en particulier cardio-vasculaire, rénale, hépatique, les conduites addictives et les troubles psychiatriques, l'existence d'une tuberculose (Cf. infra),
- les résultats du test de résistance génotypique préthérapeutique,
- les conséquences d'un échec sur les options thérapeutiques ultérieures,
- les résultats de la recherche de l'allèle HLA-B*5701,
- le coût du traitement.

Il faut par ailleurs avoir conscience que :

- la réponse thérapeutique au premier traitement ARV conditionne l'évolution thérapeutique ultérieure [17] (**AI**)
- Aucun traitement ne peut être optimal pour tous les patients. Sa composition pourra être adaptée en fonction de la tolérance et de la réponse virologique (Cf. infra).

Schémas recommandés comme premier traitement antirétroviral

Les éléments pris en compte par le groupe d'experts pour établir les schémas thérapeutiques recommandés sont les suivants :

- efficacité et tolérance de schémas thérapeutiques évalués dans le cadre d'essais randomisés bien conduits : le groupe d'experts n'a retenu que des associations d'antirétroviraux dont le rapport efficacité /tolérance a été jugé satisfaisant par des études de ce type publiées dans des journaux à comité de lecture, conférant aux recommandations relatives aux associations préconisées le niveau de preuve **I**.
- facilité d'administration, interactions médicamenteuses, expérience d'utilisation du traitement et coût : ces notions ont été, en sus des données d'efficacité/tolérance, prises en compte pour établir la force de la recommandation qui peut être élevée (**A**) ou intermédiaire (**B**). Une recommandation de force **B** justifie une attention particulière aux informations à venir sur les associations concernées.

Le tableau 2 résume les associations à utiliser préférentiellement pour l'initiation d'un premier traitement ARV, sans hiérarchie et sur la base des médicaments disponibles fin 2016. La lecture de la colonne « Commentaires » permet d'adapter le choix de ce premier traitement à la situation individuelle du patient.

Si, à l'issue de l'analyse d'une situation individuelle, plusieurs associations décrites dans le tableau 2 peuvent être retenues chez un patient donné, le coût du traitement doit être considéré dans la prise

de décision et les associations les moins chères doivent être envisagées de façon privilégiée. Dans tous les cas, le choix du traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne doit être explicité et discuté avec le patient auquel il est prescrit. Le tableau 3 est destiné à éclairer le prescripteur sur le coût annuel des traitements qu'il prescrit.

Les arguments du choix des schémas recommandés sont présentés ci-après, présentant avantages et inconvénients des différentes options.

Tableau 2 : Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral

2 INTI	INNTI	Nb cp/ Nb prises par jour	Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	1/1	Uniquement si CV < 5 log copies/ml. Précaution si CD4 < 200/mm ³ Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée
2 INTI	INI		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	2/1	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
abacavir/lamivudine 600/300 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	1/1	Uniquement si HLA-B*5701 négatif Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	elvitégravir/c 150/150 mg x 1	1/1	Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 70 ml/min. Précaution si clairance de la créatinine < 90 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec cobicistat
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	raltégravir 400 mg x 2	3/2	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir
2 INTI	IP/r		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	darunavir/r 800/100 mg x 1	3/1	Intérêt particulier dans les indications suivantes : immunodépression avancée, charge virale plasmatique élevée, nécessité d'entreprendre un traitement rapidement, femme enceinte. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec le ritonavir

Tableau 3 : Coût de traitement des différentes associations d'antirétroviraux recommandées dans le tableau 3, classées par ordre croissant de prix (prix public ville TTC notifiés sur http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php ; consulté en septembre 2016).

Associations recommandées - Noms commerciaux (DCI)	Coût mensuel (€)	Coût annuel (€)
Eviplera® (ténofovirDF/emtricitabine + rilpivirine)	681,90	8 183
Truvada® + Prezista®/Norvir® (ténofovirDF/emtricitabine + darunavir/r)	869,66	10 423
Triumeq® (abacavir/lamivudine + dolutégravir)	928,43	11 141
Kivexa® + Isentress® (abacavir/lamivudine + raltégravir)	950,33	11 404
Stribild® (ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat)	977,09	11 725
Truvada® + Isentress® (ténofovirDF/emtricitabine + raltégravir)	1020,33	12 240
Truvada® + Tivicay® (ténofovirDF/emtricitabine + dolutégravir)	1060,30	12 724

Choix des deux inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidiques de la trithérapie

Deux associations fixes d'INTI sont recommandées préférentiellement en raison de leur efficacité, leur tolérance et leur simplicité d'emploi (un comprimé par jour) : ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine et abacavir/lamivudine.

Association ténofovirDF/emtricitabine

Elle est plus efficace tant sur le plan virologique qu'immunologique et mieux tolérée que l'association zidovudine/lamivudine en association avec efavirenz [18;19]. C'est l'association la plus souvent utilisée dans les essais de développement de nouveaux 3^e agents (raltégravir, rilpivirine, elvitégravir/cobicistat). La néphrotoxicité du ténofovirDF peut s'exprimer par une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG, calculé) et/ou une tubulopathie proximale avec protéinurie, glycosurie et hypophosphorémie. Le risque de néphrotoxicité est plus important chez les patients ayant une infection par le VIH à un stade avancé, une néphropathie préexistante (HIVAN en particulier) et un traitement comportant un IP/r ou le cobicistat qui augmentent les concentrations plasmatiques de ténofovirDF [20;21]. Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par ténofovirDF et de surveiller régulièrement la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphorémie). Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, il faut discuter la prescription d'autres ARV et effectuer une surveillance rapprochée de la fonction rénale. Chez les patients ayant un DFG < 80 ml/min, l'utilisation du ténofovirDF nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Lorsque le DFG est ≤ 50 ml/min confirmé sur deux prélèvements consécutifs, le ténofovirDF doit être évité. S'il est utilisé, il est recommandé d'effectuer un dosage de ténofovir et de réduire la dose en cas de concentration élevée. La prescription du ténofovirDF devra être interrompue définitivement en cas de survenue d'insuffisance rénale aiguë, de syndrome de Fanconi ou de dégradation du DFG (**AII**).

Une nouvelle prodrogue du ténofovir, le ténofovir alafénamide (TAF), permet d'obtenir des concentrations intra-cellulaires lymphocytaires de ténofovir 4 fois plus élevée du métabolite actif (ténofovir diphosphate) qu'avec le TDF, ce qui permet de l'administrer à des doses plus faibles (10 mg/j vs. 300 mg/j avec le ténofovirDF), avec en conséquence des concentrations plasmatiques de ténofovir réduites de 90% par rapport à celles qu'on obtient avec le ténofovirDF. Une étude randomisée en double aveugle ayant comparé, chez 1733 patients naïfs, les associations ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat et TAF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat - toutes 2 sous forme d'association fixe - a démontré la non-infériorité de l'association à base de TAF sur le critère principal, charge virale < 50 copies/mL à 48 semaines (92% sous combinaison TAF vs. 90% sous combinaison ténofovirDF, IC95% de la différence, -0,7 ; +4,7%). Sur les critères secondaires rénaux et osseux, l'association à base de TAF était significativement mieux tolérée [22] : augmentation moindre de la créatininémie (moyenne, + 0,8 vs + 1,2 mg/L; p<0,0001), risque diminué de protéinurie (-3% vs +20%; p<0,0001), et moindre diminution de la densité minérale osseuse au niveau du rachis (-1,30 vs -2,86%; p<0,0001) et de la hanche (-0,66 vs -2,95%; p<0,0001). Les données collectées à la semaine 96 confirment ces résultats [23]. En septembre 2016, il n'y a pas encore de médicament disponible contenant du TAF. Le groupe d'experts n'émet donc pas de recommandation sur l'utilisation de ce médicament.

Les deux médicaments de l'association (emtricitabine et ténofovir) ayant une activité anti-VHB, il est recommandé d'avoir précisé le statut sérologique VHB du patient avant de la prescrire.

Association abacavir/lamivudine

Elle offre aussi l'avantage de la simplicité de prise et de la tolérance. Le risque de survenue de syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir (incidence de 5% environ) est le principal inconvénient de cette association mais ce risque peut être quasiment annulé par la recherche de l'allèle HLA-B*5701 et la contre-indication définitive de toute prescription d'abacavir chez les personnes porteuses de cet allèle [24]. Son efficacité et sa tolérance ont été confirmées dans plusieurs essais, en association avec efavirenz, lopinavir/r, atazanavir/r et dolutégravir.

Dans l'essai ACTG 5202, pour lequel la recherche de l'allèle HLA-B*5701 n'était pas réalisée avant la mise sous traitement, abacavir/lamivudine s'est avéré moins efficace que ténofovirDF/emtricitabine chez les personnes ayant une CV > 5 log copies/ml, que ce soit en association avec atazanavir/r ou efavirenz [25]. Chez les personnes ayant une CV < 5 log copies/ml, il n'y avait pas de différence entre abacavir/lamivudine et ténofovirDF/emtricitabine en terme d'efficacité virologique, que ce soit en association avec atazanavir/r ou efavirenz. Le délai de survenue d'un effet indésirable était plus court avec abacavir/lamivudine vs ténofovirDF/emtricitabine, en association à efavirenz. Le délai avant modification du traitement était plus court avec abacavir/lamivudine que ténofovirDF/emtricitabine en association à atazanavir/r ou efavirenz (majoritairement en raison des manifestations d'hypersensibilité). On observait une augmentation des CD4 plus importante avec abacavir/lamivudine que ténofovirDF/emtricitabine, en association à efavirenz.

Dans l'essai ASSERT, abacavir/lamivudine a été comparé à ténofovirDF/emtricitabine en association avec efavirenz. Il s'agissait d'un essai randomisé ouvert dont l'objectif principal était de comparer la tolérance rénale des deux traitements. L'efficacité virologique était moins bonne pour abacavir/lamivudine que pour ténofovirDF/emtricitabine [26].

Plusieurs études ont exploré le lien entre abacavir et infarctus du myocarde, avec des résultats discordants. Le mécanisme physiopathologique par lequel l'abacavir pourrait augmenter le risque d'infarctus du myocarde reste inconnu.

Au total, dans l'état actuel des données disponibles, il paraît raisonnable de limiter l'utilisation de abacavir/lamivudine en initiation de traitement aux patients ayant une CV < 5 log copies/ml (sauf lorsque le 3^{ème} agent est le dolutégravir, cf. paragraphe avec anti-intégrases comme 3^{ème} agent). En dehors de cette situation, l'association abacavir/lamivudine constitue une alternative à l'association ténofovirDF/emtricitabine, en particulier chez les patients à risque rénal et/ou osseux.

Autres associations de deux INTI

Elles présentent un profil moins favorable en termes d'efficacité et de tolérance et ne doivent plus être choisies en première intention. Il en est de même de la trithérapie fixe zidovudine/lamivudine/abacavir.

En conclusion

- Les associations ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine doivent être utilisées préférentiellement dans une première trithérapie.

- L'association ténofovirDF/emtricitabine doit être préférée si la CV est ≥ 5 log copies/ml (sauf lorsque le 3^{ème} agent est le dolutégravir qui peut être associé avec abacavir/lamivudine même si la CV est ≥ 5 log copies/ml).
- Lorsque la CV est < 5 log copies/ml, le choix entre abacavir/lamivudine et ténofovirDF/emtricitabine peut être fait au cas par cas en tenant compte d'éléments comme une co-infection par le VHB et la fonction rénale.
- L'association ténofovirDF/emtricitabine doit être utilisée avec précautions en cas de clairance de la créatinine < 80 ml/min ou de risque de survenue d'insuffisance rénale, notamment en cas d'association avec un autre médicament néphrotoxique; elle doit être évitée, sauf cas particulier, si la clairance de la créatinine est < 50 ml/min et elle est contre-indiquée si la clairance de la créatinine est < 30 ml/min.
- L'association abacavir/lamivudine ne doit être utilisée que chez des patients non porteurs de l'allèle HLA B*5701.

Le choix du 3ème agent

Trithérapie avec IP comme 3^{ème} agent

L'utilisation d'un IP ne peut se concevoir que potentialisée par l'addition d'une faible dose de ritonavir (100 mg/j) (IP/r). Parce que le VIH a une barrière génétique plus élevée vis-à-vis des IP que des INNTI, les IP n'entraînent que rarement des résistances précoces à l'ensemble des médicaments de la classe quand les concentrations plasmatiques sont insuffisantes (notamment du fait d'une observance imparfaite). Pour cette raison, le choix d'un IP/r pour initier un premier traitement antirétroviral trouve son intérêt chez les patients à un stade avancé d'immunodépression, ayant une charge virale plasmatique élevée, devant entreprendre un traitement antirétroviral sans délai, à un moment où le résultat du test génotypique de résistance pré-thérapeutique peut ne pas être encore disponible ou encore lorsque l'éducation thérapeutique du patient a été limitée. C'est également une indication préférentielle dans l'instauration d'un premier traitement antirétroviral chez une femme enceinte ou ayant des projets de procréation. Une première trithérapie comportant un IP/r fait souvent l'objet d'une optimisation vers un traitement plus simple et mieux toléré à l'occasion du bilan d'évaluation au bout de quelques mois de traitement (Cf. [chapitre "Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique"](#)).

Darunavir/r

Le darunavir/r a été comparé au lopinavir/r dans l'essai randomisé ARTEMIS chez 689 patients naïfs à la dose de 800/100 mg une fois par jour. Sur le plan de l'efficacité virologique, la non-infériorité du darunavir a été démontrée. Une efficacité virologique supérieure a également été montrée dans cette étude dans le sous-groupe des patients ayant une CV initiale > 5 log copies/ml. L'efficacité immunologique est identique. La tolérance clinique, notamment digestive et la tolérance lipidique sont meilleures [27;28]. Peu de données sont disponibles quant à l'association abacavir + lamivudine + darunavir/r.

Atazanavir/r

Le groupe d'experts a décidé de ne plus retenir l'atazanavir/r dans les options préférentielles comme 3^{ème} agent d'une première trithérapie car il est moins bien toléré que le darunavir/r, à court, moyen et long terme (ictère, tolérance rénale, lithiase), et n'apporte pas de bénéfice en termes d'efficacité ou de simplicité par rapport à darunavir/r [29].

En conclusion

Il est recommandé d'utiliser darunavir/r (800/100 mg une fois par jour) si on choisit un IP/r comme 3^{ème} agent.

Trithérapie avec un INNTI comme 3^{ème} agent

L'efficacité de trithérapies avec INNTI a été démontrée dans de nombreux essais thérapeutiques. Ce type de schéma a deux inconvénients principaux :

- le taux de résistance primaire aux INNTI (3% en 2014 dans la cohorte Primo), qui impose la connaissance du résultat du test génotypique de résistance avant d'entreprendre un tel schéma thérapeutique ;

- la faible barrière génétique du VIH vis-à-vis des INNTI, qui expose au risque de sélection rapide de virus résistant non seulement aux médicaments utilisés mais à l'ensemble des INNTI de première génération (efavirenz, névirapine) et aux INTI (notamment lamivudine et emtricitabine) présents dans le schéma thérapeutique. L'étravirine reste habituellement actif sur les virus ayant des mutations de résistance aux INNTI de première génération. Cependant les mutations sélectionnées par l'exposition à la rilpivirine peuvent conférer une résistance croisée à l'étravirine (mutation au codon 138 de la transcriptase inverse, Cf. chapitre "Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux").

Les tests de résistance actuellement utilisés en pratique clinique ne permettent pas la détection de populations résistantes minoritaires en dessous d'un seuil correspondant à 20% de la population virale globale (voir le chapitre résistance). Plusieurs études ont montré une relation entre la présence de virus minoritaires portant des mutations associées à la résistance aux INNTI et un échec à un traitement comportant des médicaments de cette classe. Cependant des recommandations sur l'intérêt de la détection des populations résistantes minoritaires ne peuvent pas être formulées dans l'état actuel des connaissances. L'utilisation des INNTI nécessitera donc d'accorder une attention particulière à la diminution de la charge virale puis à son indétectabilité dans l'année qui suit l'instauration du traitement.

Efavirenz

Le groupe d'experts a décidé de ne plus retenir l'efavirenz comme un choix préférentiel en tant que 3^{ème} agent d'une première trithérapie en 2016 compte-tenu de la disponibilité de plusieurs autres choix de traitement en 1 comprimé/jour, avec des profils de tolérance plus favorables et une efficacité équivalente ou supérieure.

Rilpivirine

La rilpivirine a été évaluée à la dose de 25 mg une fois par jour dans deux essais randomisés en double aveugle contre efavirenz en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine [30-32]. Dans l'analyse globalisée de ces deux essais, la non-infériorité de la rilpivirine en termes d'efficacité virologique a été démontrée à 96 semaines (pourcentage de patients ayant une CV < 50 copies à 96 semaines de 76% et 77% respectivement sous rilpivirine et efavirenz) [32]. Cependant, le taux de succès virologique était moins bon en cas de CV supérieure à 5 log copies /ml et de nombre de CD4 inférieur à 200 /mm³. En cas d'échec virologique, les virus isolés à l'échec présentaient plus souvent des mutations de résistance aux autres INNTI et à emtricitabine/lamivudine et ténofovir après échec sous rilpivirine qu'après échec sous efavirenz. En revanche, les arrêts pour effet indésirable et l'aggravation du profil lipidique étaient moins fréquents sous rilpivirine que sous efavirenz.

La rilpivirine est formulée seule et en association fixe en un comprimé par jour (ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine) et doit être prise au cours d'un repas. La prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons est contre-indiquée, celle des anti-H2 sera faite avec précaution en raison d'un risque de diminution de la concentration plasmatique de rilpivirine. Cette combinaison a été évaluée dans un essai randomisé ouvert (essai STAR) contre un comprimé par jour de l'association ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz. Sa non-infériorité a été démontrée chez l'ensemble des patients étudiés, et même sa supériorité en cas de CV à l'inclusion inférieure à 5 log copies/ml. Le taux d'échec virologique était identique dans les deux bras mais le taux de mutations de résistance à l'échec était plus élevé dans le bras ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine que dans le bras ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz en cas de CV à l'inclusion > 5 log copies /ml. La tolérance clinique et biologique était meilleure sous ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine que sous ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz [33].

En conclusion

Si on choisit un INNTI comme 3^{ème} agent pour l'instauration d'un premier traitement ARV, il est recommandé d'utiliser la rilpivirine, à condition que la CV avant l'initiation du traitement soit inférieure à 5 log copies/ml.

Trithérapie avec INI comme 3^{ème} agent

La réalisation d'un test génotypique incluant la recherche de mutations de résistance dans le gène de l'intégrase est recommandée avant l'initiation du premier traitement antirétroviral (AII) et cette recherche doit être inscrite sur la liste des actes remboursés par la sécurité sociale.

Raltégravir

Le raltégravir est le premier représentant de la classe des INI et s'administre en deux prises par jour. Le raltégravir à la dose de 400 mg 2 fois par jour a été comparé à l'efavirenz en association avec ténofovirDF/emtricitabine chez 566 patients naïfs dans le cadre de l'essai randomisé en double aveugle STARTMRK. La non-infériorité du raltégravir a été démontrée en termes d'efficacité virologique. La tolérance du traitement avec raltégravir était significativement meilleure que celle du traitement avec efavirenz [34]. La rapidité de décroissance de la charge virale était plus importante avec raltégravir qu'avec efavirenz [34;35]. La fréquence de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique était faible et comparable dans les 2 bras.

Le raltégravir à la dose de 400 mg 2 fois par jour a également été comparé avec atazanavir/r (300/100 mg 1 fois par jour) et darunavir/r (800/100 1 fois par jour) en association avec ténofovirDF/emtricitabine chez 1809 patients naïfs dans un essai randomisé d'équivalence sans insu pendant 96 semaines (essai ACTG 5257). Le raltégravir s'est avéré supérieur aux 2 inhibiteurs de protéase sur le critère de jugement principal composite (délai de survenue d'un échec virologique ou d'un arrêt de traitement pour intolérance). En termes d'incidence cumulée d'échecs virologiques, le raltégravir était équivalent aux deux IP/r. Les proportions d'arrêt de traitement pour intolérance étaient de 1,3%, 5,3% et 15,7%, respectivement pour raltégravir, darunavir/r et atazanavir/r. Les 2 causes principales d'arrêt de traitement dans le groupe atazanavir/r étaient l'hyperbilirubinémie et des troubles digestifs. Les proportions de patients ayant une charge virale plasmatique < 50 copies/ml à S96 étaient de 80%, 73% et 63%, respectivement pour raltégravir, darunavir/r, atazanavir/r (analyse ITT snapshot, arrêt de traitement = échec). La fréquence de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique était plus élevée dans le bras raltégravir (3%) que dans les bras darunavir/r (0,7%) et atazanavir/r (1,5%). Sur les 18 échecs sous raltégravir avec résistance documentée, l'association d'une mutation de résistance aux inhibiteurs d'intégrase à la mutation M184V était observée dans 7 cas et l'association d'une mutation de résistance aux inhibiteurs d'intégrase aux 2 mutations M184V et K65R dans 3 cas [29]. Peu de données sont disponibles quant à l'association abacavir + lamivudine + raltégravir.

Au total, le risque de sélection de résistance en cas d'échec virologique sous un traitement comportant du raltégravir est du même ordre que celui observé en cas d'échec sous un traitement comportant un INNTI mais plus élevé que sous un traitement comportant un IP/r.

La tolérance du raltégravir est globalement bonne mais des effets indésirables graves ont été rapportés de façon rare : éruption cutanée, syndrome d'hypersensibilité, myosite et rhabdomyolyse, manifestations neurologiques centrales et neuropsychiatriques [36]. Par contre, il a été montré dans l'essai ACTG 5257 que les effets sur le profil lipidique [37] et sur la densité minérale osseuse [38] étaient moins délétères sous raltégravir que sous IP/r. C'est l'INI pour lequel on dispose maintenant de la plus longue expérience clinique. Il n'expose à aucun risque d'interaction médicamenteuse significative.

Recommandation :

L'efficacité et la tolérance de l'association ténofovirDF + emtricitabine + raltégravir ont été démontrées dans deux essais randomisés bien conduits. Toutefois, cette association expose à un risque de sélection de mutation de résistance (tant aux INI qu'aux INTI) en cas d'échec virologique et nécessite 2 prises quotidiennes. Le groupe d'experts recommande que cette association fasse partie des options thérapeutiques recommandées en première ligne, notamment lorsque, pour la gestion d'interactions médicamenteuses il n'est pas possible d'entreprendre un traitement en 1 prise/jour (exemple : co-infection tuberculose) (**B1**).

Elvitégravir/cobicistat

L'elvitégravir est commercialisé sous forme d'un comprimé unique quotidien contenant ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat, et pourrait être commercialisé prochainement sous forme d'un comprimé unique quotidien contenant ténofovir alafénamide/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat [22]. L'elvitégravir dont la voie métabolique principale passe par le cytochrome P450 doit être utilisé en association avec le cobicistat, inhibiteur puissant de ce cytochrome, ce qui nécessite des précautions en termes de gestion d'interactions médicamenteuses

L'association fixe ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat a été évaluée dans 2 essais randomisés, comparée à l'association fixe ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz [39] dans l'un des essais, et à l'association ténofovirDF/emtricitabine + atazanavir/r dans l'autre [40]. Les 2 essais ont démontré la non-infériorité de ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat en termes d'efficacité virologique, jusqu'à S96 et au-delà [41-44]. La fréquence de sélection de virus résistants aux INI au

diagnostic de l'échec virologique était faible dans les bras elvitégravir des deux essais, comparable à celle observée sous efavirenz mais plus élevée que sous atazanavir/r. La tolérance clinique de l'association était bonne, les effets indésirables les plus fréquents étant diarrhée, nausées et céphalées.

Le cobicistat inhibe la sécrétion tubulaire active de créatinine, ce qui entraîne une élévation de la créatininémie et une diminution de la clairance de la créatinine estimée, sans toutefois de réduction du DFG [45]. Cette élévation de la créatininémie est observée dans les quatre premières semaines et se stabilise ensuite. Elle doit être distinguée des tubulopathies induites par ténofovirDF, ce qui nécessite une surveillance régulière de la fonction rénale, de la protéinurie, de la glycosurie et de la phosphorémie. L'élévation de la créatininémie induite par le cobicistat étant généralement < 35 µmol/l, toute élévation supérieure doit rendre attentif à l'existence d'une insuffisance rénale d'autre cause ou d'une tubulopathie proximale. Il est donc indispensable d'effectuer une mesure de la créatininémie, dans le même laboratoire, immédiatement avant et 4 semaines après l'introduction d'un traitement par ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat.

Les profils d'efficacité et de tolérance de ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat sont comparables à ceux de ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz et ténofovirDF/emtricitabine + atazanavir/r. Des effets indésirables psychiatriques (troubles du sommeil, dépression) peuvent survenir.

Recommandation :

L'efficacité et la tolérance de l'association ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat ont été démontrées dans deux essais randomisés bien conduits. Elle est disponible sous forme combinée en un comprimé par jour. Le recul encore limité, la nécessité d'une surveillance rénale, le risque de sélection de résistance (tant aux INI qu'aux INTI) et les interactions médicamenteuses liées au cobicistat en constituent les principales limites. Le groupe d'experts recommande que cette association fasse partie des options thérapeutiques recommandées en première ligne (**BI**).

Dolutégravir

Le dolutégravir est un INI administré en une prise quotidienne de 50 mg sans potentialisateur pharmacologique. Son efficacité et sa tolérance ont été évaluées dans trois essais randomisés de phase 3 : SPRING-2, SINGLE et FLAMINGO.

SPRING-2 comparait en double aveugle et double placebo dolutégravir (50 mg une fois par jour) et raltégravir (400 mg 2 fois par jour) en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine chez 822 patients naïfs [46]. La non-infériorité virologique du dolutégravir a été démontrée à S48 et confirmée à S96 [47]. La fréquence des effets indésirables n'était pas différente dans les 2 bras, avec 2% d'effets indésirables ayant conduit à l'arrêt de traitement.

SINGLE comparait en double aveugle et double placebo dolutégravir (50 mg une fois par jour) + abacavir/lamivudine avec l'association fixe de référence ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz chez 833 patients naïfs [48]. La supériorité virologique de l'association dolutégravir/abacavir/lamivudine a été démontrée à S48 et confirmée à S144 [49]. En termes de tolérance, il y a eu moins d'arrêts de traitement pour effet indésirable dans le bras dolutégravir/abacavir/lamivudine que dans le bras ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz (2% vs 10%), et l'impact sur les paramètres du remodelage osseux était moindre [50].

FLAMINGO comparait sans insu dolutégravir (50 mg une fois par jour) et darunavir/r (800/100 mg une fois par jour) en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine chez 484 patients naïfs [51]. La supériorité virologique du dolutégravir a été démontrée à S48. Dans le bras dolutégravir, il y a eu 2% d'arrêt de traitement pour effet indésirable, avec moins de diarrhée et d'élévation du LDL cholestérol que dans le bras darunavir/r.

Dans aucun de ces trois essais il n'a été observé de sélection de mutations de résistance aux INI ou aux INTI dans les situations d'échec virologique (défini comme une CV > 50 copies/ml). On note toutefois qu'au cours de ces essais la recherche de mutations a été réalisée sur des échecs définis par 1 ou 2 charges virales > 50 copies/ml et non > 500 copies/ml comme pour les essais évaluant le raltégravir et l'elvitégravir.

Le dolutégravir entraîne une augmentation attendue, de l'ordre de 10%, de la créatininémie, et par voie de conséquence une diminution de la clairance estimée de la créatinine, liée à l'inhibition du transporteur organique de cations, OCT2. Cette inhibition bloque la sécrétion tubulaire de la créatinine, d'où l'augmentation de la créatinine sérique, mais sans modification du DFG mesurée par exemple par la clairance du iohexol [52]. Dans les essais SINGLE, SPRING-2 et FLAMINGO, il n'y a eu aucun cas de tubulopathie ni d'arrêt du dolutégravir pour toxicité rénale.

La tolérance du dolutégravir est globalement bonne, avec moins de 2% d'arrêt de traitement pour effet indésirable dans les 3 essais pivots décrits ci-dessus. Des effets indésirables psychiatriques (troubles du sommeil, dépression) peuvent survenir.

Recommandation :

L'efficacité et la tolérance du dolutégravir en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine ont été démontrées dans 3 essais randomisés bien conduits. L'association du dolutégravir avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine a l'avantage d'être administrée en une prise par jour, de ne pas nécessiter de potentialisateur pharmacologique et d'exposer à peu d'interactions médicamenteuses. Le faible recul et l'impact du dolutégravir sur la créatininémie en constituent les limites actuelles. Le groupe d'experts recommande que l'association du dolutégravir avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine fasse partie des options thérapeutiques recommandées en première ligne (**BI**).

Schémas autres que 2 INTI + 3^{ème} agent

Raltégravir + Darunavir/r sans INTI en traitement de 1^{ère} ligne

Dans l'essai NEAT 01/ANRS 143 (essai randomisé de non-infériorité sans insu pendant 96 semaines), le raltégravir à la dose de 400 mg 2 fois par jour a été comparé avec ténofovirDF/emtricitabine à la dose de 1 comprimé par jour en association avec darunavir/r à la dose de 800/100 mg une fois par jour chez 805 malades naïfs d'antirétroviraux. La non infériorité de la bithérapie raltégravir + darunavir/r par rapport au traitement de référence a été démontrée sur le critère de jugement principal (délai de survenue d'un échec virologique ou clinique), mais en analyse par sous-groupes, la non infériorité n'est pas retrouvée lorsque la charge virale plasmatique à l'inclusion était $> 5 \log$ copies/ml et lorsque le nombre de lymphocytes CD4 à l'inclusion était $< 200/\text{mm}^3$. La fréquence des effets indésirables était comparable dans les 2 bras. En cas d'échec virologique, aucune mutation de résistance n'a été identifiée sous trithérapie alors que des mutations de résistance aux INI et/ou aux INTI ont été sélectionnées chez 15/55 patients du bras raltégravir + darunavir/r [53;54].

Recommandation :

L'association raltégravir + darunavir/r en initiation de traitement antirétroviral peut constituer une alternative lorsque les INTI ne sont pas utilisables (par exemple HLA B*5701 et insuffisance rénale).

Situations particulières pour le choix du premier traitement antirétroviral

Femmes

Il faut s'informer sur le désir de grossesse avant d'initier un traitement ARV chez une femme :

- S'il existe un désir de grossesse exprimé et en l'absence d'utilisation de contraception, la préférence ira vers un schéma sans INNTI, en raison du risque neurologique associé à l'exposition embryonnaire à l'efavirenz [55], du risque d'hypersensibilité et d'hépatotoxicité de la névirapine, et de l'absence d'expérience avec rilpivirine en début de grossesse. Dans la classe des INI, seul le raltégravir bénéficie d'une expérience suffisante permettant son utilisation au cours de la grossesse.
- En l'absence de désir de grossesse chez une femme utilisant une méthode contraceptive ou ménopausée, il faut vérifier les interactions potentielles entre les contraceptifs œstroprogestatifs oraux (Cf. annexe « pharmacologie et interactions » des recommandations), dont l'efficacité peut être diminuée par les IP/r et les INNTI, ou l'exposition majorée avec les IP sans ritonavir (atazanavir) avec une toxicité majorée (risque thromboembolique).

Primo-infection

Le choix du traitement au moment de la primo-infection comporte quelques particularités tenant compte du court délai d'initiation de celui-ci et de l'épidémiologie des résistances. Dans ce contexte où le traitement doit être débuté rapidement, on ne dispose généralement pas des résultats de la recherche de l'allèle HLA-B*5701 ni du test génotypique de résistance. Le choix d'une trithérapie privilégiera donc l'association de ténofovirDF/emtricitabine, en l'absence de maladie rénale, et d'un IP/r, ce d'autant que la CV est élevée. La discussion du 3^{ème} agent doit prendre en considération la tolérance immédiate de la molécule prescrite, sa puissance virologique, sa barrière génétique et les risques d'observance non optimale en l'absence d'éducation thérapeutique préalable. Les IP/r ont été les plus étudiés au moment de la primo-infection. On ne dispose pas de résultats d'essai avec un INI utilisé comme 3^{ème} agent. Le schéma thérapeutique ultérieur sera adapté en fonction du profil de résistance, avec un relais si possible par un schéma simplifié. Le bénéfice de schémas intensifiés a été évalué en particulier dans l'essai ANRS OPTIPRIM, qui ne montre pas de différence immunovirologique à S48 entre le bras de référence (trithérapie avec ténofovirDF/emtricitabine et darunavir/r) et un bras intensifié avec maraviroc et raltégravir [56].

Une trithérapie avec darunavir/r ou dolutégravir sont les schémas recommandés en 2016. L'ajout d'un ARV supplémentaire n'est pas recommandé. Un chapitre spécifique des recommandations est consacré à la primo-infection (Cf. [chapitre "Primo-infection à VIH-1"](#)).

Immunodépression profonde ($CD4 < 200/mm^3$) sans infection opportuniste identifiée

Le choix repose sur les mêmes options que celles proposées chez les personnes asymptomatiques, en tenant compte du fait que le niveau bas de CD4 est généralement associé à une CV élevée. Les essais ayant testé des quadrithérapies associant deux INTI, un IP et un INNTI n'ont pas montré de bénéfice par rapport à une trithérapie, mais ont conclu à des effets indésirables plus fréquents. Chez des patients asymptomatiques ayant moins de 100 CD4/mm³ ou symptomatiques ayant moins de 200 CD4/mm³, l'essai randomisé ANRS APOLLO a montré que l'adjonction d'enfuvirtide à une trithérapie conventionnelle n'améliorait pas la restauration des CD4 malgré une meilleure réponse virologique à six mois [57]. Des essais d'intensification de trithérapie comportant un IP/r sont en cours dans des situations particulières, dont l'essai ANRS OPTIMAL destiné aux patients au stade sida ou asymptomatiques mais très immunodéprimés.

Lors du diagnostic et traitement d'une infection opportuniste majeure

Le choix repose sur les mêmes options en tenant compte des niveaux de CD4 et de CV, des effets indésirables immédiats et des interactions possibles entre le traitement de l'infection opportuniste et le traitement antiviral (Cf. chapitre « infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »)

En cas de tuberculose traitée par rifampicine, les options pour le 3^{ème} agent sont l'efavirenz à dose standard (600 mg/j) [58], le raltégravir à dose standard (400 mg x 2/j) [59] ou le dolutégravir à double dose (50 mg 2 fois par jour). La prescription de Darunavir/r impose de remplacer la rifampicine par la rifabutine à dose réduite (150 mg tous les deux jours). La prescription d'autres ARV (rilpivirine, étravirine, elvitégravir) n'est pas recommandée en raison d'une forte diminution des concentrations d'ARV, comportant un risque d'inefficacité virologique, que ce soit en association avec rifampicine ou rifabutine.

Dans les infections opportunistes autres que la tuberculose, le choix du 3^{ème} agent procède de la même démarche que chez les patients très immunodéprimés. Le risque d'interactions entre certains traitements des infections opportunistes et les ARV constitue une indication de dosage des concentrations des ARV à visée d'adaptation posologique.

Personnes hémophiles

En 2016, tous les schémas recommandés en première ligne peuvent être utilisés sans précautions particulières chez les hémophiles.

Personnes recevant une chimiothérapie anticancéreuse

Le traitement ARV ne doit pas être différé chez les patients atteints de néoplasie, en prenant en compte les possibles interactions médicamenteuses entre les ARV et la chimiothérapie anticancéreuse (Cf. chapitre « cancer »).

Personnes transplantées ou candidates à une transplantation

La situation où l'on initie un traitement ARV chez un patient transplanté est rare ; c'est habituellement la situation inverse qui est rencontrée, à savoir la transplantation chez un patient recevant déjà un traitement ARV (Cf. chapitre « co-infection par les virus des hépatites virales » et chapitre « suivi »).

Les points importants à considérer sont :

- le risque pour l'organe transplanté (par exemple, ténofovirDF et insuffisance rénale chez le transplanté rénal) ;
- l'existence de nombreuses interactions entre les médicaments immunosuppresseurs et les ARV (Cf. annexe « pharmacologie et interactions » des recommandations), qui entraînent une augmentation de la toxicité de certains immunosuppresseurs.

Ces interactions seront prises en compte en cas d'introduction d'ARV chez un transplanté. Dans cette situation, le suivi de l'infection par le VIH doit être rapproché, en lien avec l'équipe de transplantation, avec adaptation posologique des immunosuppresseurs au vu de leurs concentrations sanguines (Cf. annexe « pharmacologie et interactions » des recommandations). L'essai ANRS LIVERAL a montré la bonne tolérance de raltégravir chez des patients en attente de transplantation hépatique, ainsi que la persistance de la réponse virologique et la stabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du raltégravir. L'essai ANRS TREVE étudie actuellement le raltégravir chez l'insuffisant rénal candidat à la transplantation.

Personnes à risque cardiovasculaire élevé

Diverses études observationnelles ont mis en évidence un lien entre l'exposition à certains ARV et une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Ce lien est démontré pour le lopinavir/r, est discuté pour l'abacavir, inexistant pour le ténofovir, la névirapine ou l'efavirenz [60]. Les données manquent encore pour l'atazanavir/r et le darunavir/r.

Toutefois, le sur-risque, lorsqu'il existe est lié à une exposition prolongée et cumulative et il est difficile d'en tirer des conclusions sur le choix d'un premier traitement, même chez des patients à haut risque cardiovasculaire. Chez ces patients il reste primordial de corriger les facteurs de risque traditionnels.

Personnes ayant une insuffisance rénale

Les recommandations d'adaptation de dose pour les ARV éliminés par voie rénale sont regroupées dans l'annexe "[Adaptation des doses des antirétroviraux en fonction de la clairance de la créatinine](#)".

Personnes à risque hépatique (voir chapitre co-infections par le VHB et le VHC)

Le risque d'hépatotoxicité est plus marqué avec les INNTI de première génération et les IP. L'utilisation d'un IP/r ne semble pas augmenter le risque d'hépatotoxicité par rapport à l'IP seul. Le risque semble faible avec les INTI (hors stavudine et didanosine qui ne doivent plus être utilisés), le raltégravir, et l'enfuvirtide, et ne semble pas majoré avec le maraviroc. Le critère premier de choix des ARV doit rester l'efficacité attendue, et non le risque hépatotoxique éventuel, même si celui-ci doit être pris en compte dans la réflexion. Les adaptations de dose chez les personnes cirrhotiques sont rarement définies dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des ARV, et les contre-indications peuvent être liées à un risque accru d'hépatotoxicité mais aussi à une insuffisance de données, en particulier pour les médicaments les plus récents. Le recours à un suivi thérapeutique pharmacologique et enzymatique hépatique doit être systématique, particulièrement chez les patients cirrhotiques.

Chez les personnes co-infectées par le VHB (Ag HBs positif ou Ac anti-HBc isolé), sauf contre-indication, le traitement ARV doit comporter du ténofovir avec de la lamivudine ou de l'emtricitabine, en raison de leur activité anti-VHB.

Chez les personnes co-infectées par le VHC, le traitement ARV devra prendre en compte les interactions pharmacologiques attendues avec les médicaments anti-VHC.

Usagers de drogues injectables ou de produits de substitution

Le risque d'interactions pharmacologiques entre ARV et drogues ou produits de substitution (méthadone, buprénorphine) doit être pris en compte dans le choix des ARV (Cf. annexe « pharmacologie et interactions » des recommandations). Les inducteurs enzymatiques (efavirenz, névirapine) exposent au risque de sous-dosage des morphiniques et nécessitent, s'ils sont utilisés, de majorer les doses de morphiniques. A l'inverse, les inhibiteurs enzymatiques (ritonavir, cobicistat, inhibiteurs de protéase) exposent à un risque de surdosage de certains produits (notamment l'ecstasy et l'acide gamma-hydroxybutyrique [GHB] métabolisés par le cytochrome CYP2D6 et certaines benzodiazépines métabolisées par le cytochrome CYP3A4) [61].

Références

- [1] Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 (yen)500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol* 2012 Apr;41(2):433-45.
- [2] Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, Bansi L, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med* 2011 Apr 19;154(8):509-15.
- [3] Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009 Apr 30;360(18):1815-26.
- [4] Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009 Apr 18;373(9672):1352-63.
- [5] Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med* 2011 Sep 26;171(17):1560-9.
- [6] Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015 Aug 27;373(9):795-807.
- [7] Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015 Aug 27;373(9):808-22.
- [8] Celleraï C, Harari A, Stauss H, Yerly S, Geretti AM, Carroll A, et al. Early and prolonged antiretroviral therapy is associated with an HIV-1-specific T-cell profile comparable to that of long-term non-progressors. *PLoS One* 2011;6(4):e18164.
- [9] Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S, Prazuck T, Legac E, Melard A, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother* 2013 May;68(5):1169-78.
- [10] Zeng M, Southern PJ, Reilly CS, Beilman GJ, Chipman JG, Schacker TW, et al. Lymphoid tissue damage in HIV-1 infection depletes naive T cells and limits T cell reconstitution after antiretroviral therapy. *PLoS Pathog* 2012 Jan;8(1):e1002437.
- [11] Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection. *Journal of Infectious Diseases* 2011 Mar 15;203(6):780-90.
- [12] Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis [In Process Citation]. *Lancet* 2010 Jun 12;375(9731):2092-208.
- [13] Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011 Aug 11;365(6):493-505.
- [14] May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiebaut R, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007 May 31;21(9):1185-97.
- [15] Hoffmann CJ, Schomaker M, Fox MP, Mutevedzi P, Giddy J, Prozesky H, et al. CD4 Count Slope and Mortality in HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy: Multicohort Analysis From South Africa. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2013;63(1).
- [16] Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 2009;4(5):e5575.
- [17] Chene G, Sterne JA, May M, Costagliola D, Ledergerber B, Phillips AN, et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003 Aug 30;362(9385):679-86.
- [18] Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006 Jan 19;354(3):251-60.

- [19] Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, Dejesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Jan 1;47(1):74-8.
- [20] Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2008 Jan 1;197(1):102-8.
- [21] Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS* 2009 Sep 24;23(15):1971-5.
- [22] Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, De Jesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015 Apr 15;385(9987):2606-15.
- [23] Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, et al. Brief Report: A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 May 1;72(1):58-64.
- [24] Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008 Feb 7;358(6):568-79.
- [25] Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011 Oct 15;204(8):1191-201.
- [26] Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Sep;55(1):49-57.
- [27] Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008 Jul 31;22(12):1389-97.
- [28] Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis [In Process Citation]. *AIDS* 2009 Aug 24;23(13):1679-188.
- [29] Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 2014 Oct 7;161(7):461-71.
- [30] Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011 Jul 16;378(9787):238-46.
- [31] Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011 Jul 16;378(9787):229-37.
- [32] Cohen CJ, Molina JM, Cahn P, Clotet B, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve HIV-1-infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 May 1;60(1):33-42.
- [33] Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, van Lunzen J, Bloch M, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults [In Process Citation]. *AIDS* 2014 Apr 24;28(7):989-97.
- [34] Lennox JL, De Jesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009 Sep 5;374(9692):796-806.

- [35] Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwan W, Kovacs C, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Oct 1;46(2):125-33.
- [36] Madeddu G, Menzaghi B, Ricci E, Carezzi L, Martinelli C, di Biagio A, et al. Raltegravir central nervous system tolerability in clinical practice: results from a multicenter observational study. *AIDS* 2012 Nov 28;26(18):2412-5.
- [37] Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, McComsey GA, Godfrey C, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis* 2015 Jun 15;60(12):1842-51.
- [38] Brown TT, Moser C, Currier JS, Ribaldo HJ, Rothenberg J, Kelesidis T, et al. Changes in Bone Mineral Density After Initiation of Antiretroviral Treatment With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Plus Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, or Raltegravir. *J Infect Dis* 2015 Oct 15;212(8):1241-9.
- [39] Sax PE, De Jesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012 Jun 30;379(9835):2439-48.
- [40] De Jesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012 Jun 30;379(9835):2429-38.
- [41] Rockstroh JK, Dejesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. A randomized, double-blind comparison of co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results [epub ahead of print]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 Jan 18;62(5):483-6.
- [42] Zolopa A, Sax PE, De Jesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 May 1;63(1):96-00.
- [43] Clumeck N, Molina JM, Henry K, Gathe J, Rockstroh JK, Dejesus E, et al. A Randomized, Double-blind Comparison of vs Single-Tablet Regimen Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF vs Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir DF for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014 Mar 1;65(3):e121-ee14.
- [44] Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, Dejesus E, et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Single-Tablet Regimen Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Versus Single-Tablet Regimen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014 Mar 1;65(3):e118-ee20.
- [45] German P, Liu HC, Szwarcberg J, Hepner M, Andrews J, Kearney BP, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 Sep 1;61(1):32-40.
- [46] Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013 Mar 2;381(9868):735-43.
- [47] Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013 Nov;13(11):927-35.
- [48] Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013 Nov 7;369(19):1807-18.

- [49] Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015 Dec 15;70(5):515-9.
- [50] Tebas P, Kumar P, Hicks C, Granier C, Wynne B, Min S, et al. Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir + abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naive adults over 144 weeks. *AIDS* 2015 Nov 28;29(18):2459-64.
- [51] Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, 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* 2014 Jun 28;383(9936):2222-31.
- [52] Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiba 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 Apr;75(4):990-6.
- [53] Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, 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* 2014 May 8;384(9958):1942-51.
- [54] Lambert-Niclot S, George EC, Pozniak A, White E, Schwimmer C, Jessen H, et al. Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS 143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART [In Process Citation]. *J Antimicrob Chemother* 2016 Apr;71(4):1056-62.
- [55] Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, Le Chenadec J, Boullag-Bonnet N, Faye A, et al. Association between Prenatal Exposure to Antiretroviral Therapy and Birth Defects: An Analysis of the French Perinatal Cohort Study (ANRS CO1/CO11). *PLoS Med* 2014 Apr;11(4):e1001635.
- [56] Cheret A, Nembot G, Melard A, Lascoux C, Slama L, Miaillhes P, et al. Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015 Apr;15(4):387-96.
- [57] Joly V, Fagard C, Grondin C, Descamps D, Yazdanpanah Y, Charpentier C, et al. Intensification of Antiretroviral Therapy through Addition of Enfuvirtide in Naive HIV-1-Infected Patients with Severe Immunosuppression Does Not Improve Immunological Response: Results of a Randomized Multicenter Trial (ANRS 130 Apollo). *Antimicrob Agents Chemother* 2013 Feb;57(2):758-65.
- [58] Lortholary O, Roussillon C, Boucherie C, Padoin C, Chaix ML, Breton G, et al. Tenofovir DF/emtricitabine and efavirenz combination therapy for HIV infection in patients treated for tuberculosis: the ANRS 129 BKVIR trial. *J Antimicrob Chemother* 2016 Mar;71(3):783-93.
- [59] Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014 Oct 4.
- [60] Monforte A, Reiss P, Ryom L, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, et al. Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio or cerebrovascular disease events. *AIDS* 2013 Jan 28;27(3):407-15.
- [61] Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010 Aug;7(3):152-60.

Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

• Degré de force des recommandations

- A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

• Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

- I** = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.
- II** = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.
- III** = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicités à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **novembre 2016** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS
Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Optimisation d'un traitement
antirétroviral en situation
de succès virologique
(novembre 2016)

Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

Commission « *Traitement antirétroviral* »

Sous la direction du Pr Bruno HOEN, CHU Pointe-à-Pitre

Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

Personne auditionnée

Constance DELAUGERRE	CHU Saint Louis-Lariboisière, Paris
----------------------	-------------------------------------

Traitement de l'infection à VIH-1 chez l'adulte: Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique

Introduction

Une fois obtenu le succès virologique (CV < 50 copies/ml), que ce soit après une première ligne de traitement ou un traitement de relais, une modification du traitement antirétroviral peut s'avérer utile ou nécessaire dans des circonstances et avec des objectifs variables.

D'une manière générale, il s'agit d'individualiser le traitement pour gagner en tolérance et/ou simplicité d'administration tout en maintenant l'efficacité immunovirologique.

Plus particulièrement, il peut s'agir de :

- améliorer la qualité de vie du patient, par exemple en réduisant le nombre de prises et/ou du nombre d'unités de prises,
- corriger ou prévenir des effets indésirables, notamment sur le plan cardiovasculaire et métabolique, rénal, ou osseux,
- corriger ou prévenir des interactions médicamenteuses, notamment à l'occasion de l'introduction d'un nouveau médicament.

Dans ces différentes situations, cela peut être l'occasion de prendre en compte le coût des ARV pour essayer de réduire le coût du traitement (Cf. [annexe "Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux commercialisés"](#)).

La plupart des essais thérapeutiques de "switch" ont été réalisés chez des patients en succès virologique dans une perspective de simplification ou d'amélioration de tolérance. Or, le changement d'un traitement antirétroviral efficace est devenu une pratique de plus en plus fréquente, souvent dans des circonstances non explorées par ces essais thérapeutiques.

Le groupe d'experts a choisi d'approfondir cette question pour proposer aux prescripteurs des orientations destinées à les aider dans ces différentes situations. **Il recommande que la poursuite du traitement antirétroviral en cours fasse l'objet d'une réévaluation annuelle par exemple à l'occasion du bilan annuel de synthèse.**

Ce chapitre comporte les paragraphes suivants :

- Principes et règles à respecter pour maintenir le succès virologique
- Options pour simplifier la prise du traitement antirétroviral
- Tableau synoptique des principaux essais randomisés de « switch »
- Options pour corriger ou prévenir la toxicité d'un traitement antirétroviral
- Circonstances, modalités de prévention et gestion des interactions médicamenteuses
- Modification du traitement antirétroviral et réduction des coûts
- Perspectives

Il ne sera pas abordé dans ce chapitre la question de la gestion du traitement antirétroviral au cours ou en vue d'une grossesse, qui est traitée dans le chapitre « désir d'enfant et grossesse ».

1. Principes et règles à respecter pour maintenir le succès virologique

Avant de réaliser un changement de traitement antirétroviral, il convient de passer en revue systématiquement les points ci-après (de 1.1. à 1.3).

Une fois la modification de traitement antirétroviral réalisée, il faut prévoir un suivi clinico-biologique renforcé du patient, détaillé en 1.4.

1.1. Historique thérapeutique et résistance

1.1.1. Historique thérapeutique

La notion d'échec virologique antérieur, même sans documentation de résistance, doit être prise en compte, tout particulièrement en cas d'antécédent d'échec avec des médicaments vis-à-vis desquels le VIH-1 a une barrière génétique à la résistance faible (INNTI et raltégravir/elvitégravir). De la même façon, la possibilité de résistance aux INTI doit être envisagée chez des patients ayant été exposés à des INTI en mono et bithérapie, avant l'ère des trithérapies. Il convient également de prendre en compte les antécédents d'intolérance et d'allergie observés sous des traitements antirétroviraux prescrits antérieurement.

1.1.2. Nadir de lymphocytes CD4

Dans les essais d'allègement réalisés, un nadir de lymphocytes CD4 $> 200/\text{mm}^3$ faisait partie des critères d'inclusions. On ne dispose donc pas de données sur l'efficacité et la sécurité des procédures d'allègement chez les sujets ayant un nadir de lymphocytes CD4 $< 200/\text{mm}^3$.

1.1.3. Tests génotypiques de résistance sur l'ARN-VIH plasmatique

Tous les tests génotypiques réalisés antérieurement doivent être ré-analysés avec les algorithmes de résistance les plus récents. Il convient ensuite d'évaluer le risque de résistance en prenant en compte l'ensemble des mutations observées sur tous les tests de résistance génotypiques (notion de "génotype cumulé") [AIII]. En particulier, la présence d'une mutation M184V/I isolée sur un génotype cumulé est fréquente. Le switch pour une association conservant 3TC ou FTC avec un 3^{ème} agent pour lequel le VIH-1 a une barrière génétique faible (RPV, NVP, EVG/c, RAL) doit se faire avec prudence et exige une surveillance rapprochée biologique pour identifier précocement un possible échec virologique [BIII]. Aucune information n'existe pour le DTG dans cette situation.

1.1.4. Tests génotypiques de résistance sur l'ADN-VIH cellulaire

Plusieurs études ont montré que les virus mutés et archivés dans les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) peuvent être différents de ceux présents dans le plasma. La réalisation de tests génotypiques de résistance sur l'ADN-VIH des PBMC est possible en l'absence de données historiques sur l'ARN viral plasmatique. Ces tests permettent de déterminer le sous-type viral et de détecter certains polymorphismes d'intérêt susceptibles d'avoir un impact sur la réponse virologique (position E138 sur la transcriptase pour la rilpivirine en particulier). La valeur prédictive positive de mutations de résistance détectées dans l'ADN-VIH est bonne; la valeur prédictive négative, en l'absence de mutations de résistance détectées semble en revanche plus faible (Boukli N, IHDRW 2015, Abs. 4 ; Lambert-Niclot S, IHDRW 2015, Abs. 22 ; Ferré V, IHDRW 2015, Abs. 16). L'absence de mutations sur le génotype de résistance effectué sur l'ADN-VIH doit donc être interprétée avec prudence. L'indication de la réalisation d'un test génotypique de résistance doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire. Dans ces conditions, ce test doit être inscrit sur la liste des actes remboursés par la sécurité sociale.

Dans cette situation, l'histoire thérapeutique du patient doit systématiquement être prise en compte et peut permettre de suspecter la présence de mutations de résistance non objectivées par les tests virologiques.

1.2. Situations à risque d'échec virologique en cas de réduction du nombre d'ARV actifs

Lorsqu'on cherche à réduire le nombre d'ARV actifs (trithérapie comportant de la 3TC/FTC en présence d'une mutation M184V/I, passage à une bithérapie, passage à une monothérapie d'IP) les points suivants doivent être pris en considération, pour minimaliser le risque d'échec virologique.

1.2.1. Durée de traitement préalable

Compte tenu des cinétiques de décroissance de l'ARN-VIH plasmatique résiduel [1], et de l'ADN-VIH intracellulaire [2] sous traitement antirétroviral, une diminution du nombre d'ARV actifs ne devrait pas être réalisée au cours des 24 premiers mois d'un traitement initié en phase chronique. Un risque majoré d'échec virologique après réduction d'une trithérapie par une monothérapie d'inhibiteur de la protéase a été observé lorsque la durée de la trithérapie préalable était inférieure à 24 mois [3].

Chez les patients ayant initié un traitement au moment de la primo-infection, une diminution du nombre d'ARV actifs n'est pas souhaitable en raison du risque de reconstitution du réservoir viral, et donc de perte possible du bénéfice du traitement précoce [2].

1.2.2. Virémie transitoire (blip) ou charge virale < 50 copies/ml avec signal détectable

La survenue de blips au cours des 12 mois précédents, de même qu'une charge virale non strictement indétectable (signal PCR détectable) pourraient être associées à un risque accru de survenue d'échec virologique [4;5].

1.2.3. Charge virale ADN-VIH élevée

Si une réduction du nombre d'ARV actifs est envisagée, la quantification de l'ADN-VIH dans les PBMC peut être un outil d'aide à la décision.

Une charge virale cellulaire élevée dans les PBMC ($> 3 \log \text{ copies}/10^6 \text{ PBMC}$) sous traitement antirétroviral est :

- prédictive de l'échec virologique en cas de monothérapie d'inhibiteur de protéase [4],
- associée à la détection de virus dans le liquide séminal de patients ayant une charge virale plasmatique contrôlée [6]
- corrélée au niveau de la virémie résiduelle sous traitement [7].

Un nadir de lymphocytes CD4 bas ($< 200/\text{mm}^3$) est associé à un réservoir ADN-VIH plus élevé [4].

La mesure de la charge virale cellulaire ADN-VIH peut être demandée au cas par cas, même si elle n'est pas inscrite à la nomenclature des actes biologiques remboursés par la sécurité sociale, pour étayer une décision d'allègement thérapeutique.

1.3. Situations particulières

1.3.1. Compartiments anatomiques

Certaines modifications de traitement peuvent conduire à interrompre un médicament ayant une bonne diffusion dans certains compartiments anatomiques (en particulier cérébral).

Certaines simplifications, comme les monothérapies d'IP/r chez des patients avec antécédent d'encéphalite VIH [8], ne sont pas recommandées.

La diffusion des ARV dans les compartiments génitaux varie en fonction du sexe et de la classe médicamenteuse, mais en l'état actuel des connaissances, on ne peut corréliser ces différences avec une excrétion virale et donc un risque différent de transmission sexuelle en cas de réduction du nombre d'ARV actifs (ou de stratégie de traitement intermittent ou de traitement à dose réduite) [9]. La mise en place d'études évaluant l'impact de l'allègement d'un traitement antirétroviral sur la réplication virale dans les compartiments génitaux est donc recommandée.

1.3.2. Co-infection VIH et VHB

Chez un patient ayant une infection chronique par le VHB (présence de l'AgHBs, voire présence isolée d'AchBc), il est recommandé de ne pas interrompre un ARV ayant aussi une activité antivirale sur le VHB (TDF, FTC ou 3TC), ou alors d'utiliser l'entécavir, mais cette décision devra prendre en

compte le risque préalable de mutation YMDD sur le VHB (identifiée ou non) chez des patients pré-exposés à la lamivudine.

Le groupe d'experts recommande que les décisions relatives aux modifications de traitement dans les situations complexes, où de nombreux paramètres doivent être pris en compte, soient prises au cours de réunions de concertation pluridisciplinaires [AIII].

1.4. Suivi après un changement de traitement antirétroviral

Un contrôle systématique de la charge virale ARN-VIH plasmatique doit être réalisé à M1 et M3 après une modification thérapeutique pour s'assurer du maintien du succès virologique [BIII]. En cas de rebond de la réplication virale, un test génotypique de résistance doit être effectué avant la reprise du traitement précédent.

La tolérance clinique et biologique (créatinine, bilan hépatique) du nouveau traitement doit également être contrôlée à M1.

Après M3, si l'efficacité et la tolérance sont confirmées, le calendrier de surveillance semestrielle peut être repris.

2. Options pour simplifier la prise du traitement antirétroviral

La simplification du traitement antirétroviral doit être discutée avec le patient. En fonction de son histoire thérapeutique, de son mode de vie et de la façon dont il conçoit la simplification, plusieurs stratégies peuvent être proposées, certaines étant encore en cours d'évaluation.

2.1. Diminution du nombre de prises

IP/r en 2 prises vers IP/r 1 prise

Le darunavir/r et l'atazanavir/r ont par rapport aux IP/r plus anciens une plus grande simplicité de prise (une par jour, moindre dose de ritonavir) et une meilleure tolérance digestive. Il est donc facile de substituer un IP/r en bi-prise par darunavir/r ou atazanavir/r. En cas de virus avec mutations de résistance dans la protéase, le darunavir associé au ritonavir doit être prescrit à la dose de 600/100mg deux fois par jour. Les formes combinées dans lesquelles l'IP est associé au cobicistat, permettront de diminuer encore le nombre de comprimés. Les IP ayant une barrière génétique élevée, cette stratégie de mono-prise d'IP peut être proposée pour les patients qui ont des difficultés d'adhésion au traitement. Une des contraintes de ce traitement est la prise avec un repas. Il existe des limites à la prescription au long cours des IP/r qui doit prendre en compte le profil lipidique du patient [10]. Par ailleurs, les patients qui ont des concentrations plasmatiques élevées d'atazanavir ont plus de risque de développer une lithiase rénale [11] et biliaire [12].

2.2. Diminution du nombre de prises et du nombre de comprimés

Le développement des formes combinées associant plusieurs antirétroviraux administrés en une prise par jour permet de simplifier le traitement qui peut être pris en un seul comprimé par jour. A ce jour sont disponibles les associations fixes EFV/TDF/FTC, RPV/TDF/FTC, EVG/c/TDF/FTC, et DTG/ABC/3TC qui est la seule forme combinée sans ténofovir. Le switch vers une forme combinée avec abacavir nécessite d'avoir vérifié l'absence de l'allèle HLA-B*5701. Il convient également de ne pas interrompre un traitement efficace sur le VHB chez les personnes ayant une hépatite B chronique.

Switch de RAL+TDF/FTC vers EVG/c/TDF/FTC forme combinée

On dispose d'une seule étude, dans laquelle 48 patients en succès virologique sous raltégravir en 2 prises par jour en association avec TDF/FTC depuis une médiane de 34 mois ont reçu EVG/c/TDF/FTC en une prise par jour. A 48 semaines, tous les sujets sont restés en succès immunovirologique, et leur débit de filtration glomérulaire est resté stable [13]. Aucun effet indésirable de grade 3/4 n'a été observé et la tolérance du nouveau traitement a été bonne. Le cobicistat pose cependant comme le ritonavir le problème de la gestion des interactions médicamenteuses avec les médicaments métabolisés par le CYP3A4.

2.3. Diminution du nombre de comprimés

Remplacement de IP/r+TDF/FTC par EVG/c/TDF/FTC

L'essai randomisé ouvert STRATEGY-PI a comparé sur 48 semaines chez 433 patients, en succès virologique sous un traitement associant ténofovirDF/emtricitabine + 1 IP/r (40% atazanavir, 40% darunavir, 17% lopinavir), le remplacement de l'IP/r par EVG/c/TDF/FTC en 1 comprimé par jour au maintien du traitement en cours avec IP/r. La stratégie de switch s'est avérée non inférieure au maintien de l'IP/r sur le plan virologique. Aucune résistance aux INI n'a été observée chez les 2 patients en échec virologique sous elvitégravir à S48. La tolérance clinique et biologique a été comparable dans les 2 bras [14].

Remplacement de INNTI + 2 INTI par EVG/c/TDF/FTC

L'essai randomisé ouvert STRATEGY-NNRTI a comparé sur 48 semaines chez 434 patients en succès virologique sous un traitement associant ténofovirDF/emtricitabine + 1 INNTI (efavirenz 78%, névirapine 17%) le remplacement de l'INNTI par EFG/c/TDF/FTC en 1 comprimé par jour au maintien du traitement en cours avec INNTI. La stratégie de switch s'est avérée non inférieure au maintien de l'INNTI sur le plan virologique. Aucune résistance aux INI n'a été observée chez les 2 patients en échec virologique sous elvitégravir à S48. La tolérance clinique et biologique a été comparable dans les 2 bras et une amélioration des symptômes neuropsychiques a été rapportée par les patients randomisés dans le bras elvitégravir/c [15].

Remplacement d'une trithérapie efficace par ABC/3TC/DTG

Un essai randomisé compare la poursuite d'une trithérapie [2 INTI + un 3^{ème} agent qui peut être INNTI (31%), IP/r (42%) ou INI (26%)] au remplacement de ce traitement par ABC/3TC/DTG en un comprimé quotidien chez 551 patients en succès virologique. Les résultats à S24 ont montré la non-infériorité du switch, l'absence d'échec virologique dans les 2 bras, une amélioration significative de la satisfaction vis-à-vis du traitement chez les patients sous ABC/3TC/DTG mais plus d'effets indésirables dans le bras ABC/3TC/DTG, avec 10 arrêts de traitement pour effets indésirables dans ce bras (contre 0 dans le bras "poursuite du traitement antérieur") (B. Trottier, ICAAC 2015, abstract 120).

Remplacement de IP/r+TDF/FTC par RPV/TDF/FTC

Le remplacement de l'IP/r par la rilpivirine a été évalué dans un essai randomisé ouvert de non-infériorité chez 476 patients en succès virologique depuis plus de 6 mois sous une 1^{ère} ou 2^{ème} ligne d'une trithérapie associant 2 INTI et un IP/r. Les patients du bras intervention recevaient l'association fixe RPV/TDF/FTC en un comprimé par jour, les patients du bras témoin poursuivaient leur traitement en cours au moment de l'inclusion. La non-infériorité a été démontrée à 24 semaines : succès virologique chez 93,7% et 89,9% des patients des groupes intervention et témoin, respectivement. Les patients du bras témoin ont reçu l'association fixe RPV/TDF/FTC à partir de la 24^{ème} semaine. A S48, 4/7 patients en échec virologique présentaient des virus avec mutations de résistance aux INTI et INNTI. Le cholestérol total, le LDL et les triglycérides s'améliorent significativement après changement pour RPV/TDF/FTC [16].

Dans une étude observationnelle où 508 patients ont débuté RPV/TDF/FTC pour simplifier un traitement antirétroviral efficace en cours, 31 patients ont arrêté RPV/TDF/FTC pour des raisons de tolérance ou d'échec virologique. Le traitement antérieur n'était pas associé à l'échec, mais aucun échec n'est survenu chez des personnes qui étaient sous efavirenz ou raltegravir avant le changement de traitement. Ce traitement simplifié a permis d'améliorer le profil lipidique, en particulier chez les personnes préalablement sous IP/r [17].

La simplification vers l'association RPV/TDF/FTC a l'avantage d'être mieux tolérée, d'avoir un prix proche de celui de l'association à dose fixe EFV/TDF/FTC et un coût moindre que celles à base d'inhibiteur de l'intégrase.

Avant changement d'un traitement vers RPV, il convient d'analyser les données de résistance génotypique disponibles, en tenant compte des informations suivantes :

- En cas de mutation K103N isolée, un changement pour une association de TDF/FTC avec RPV n'est en général pas à risque d'échec thérapeutique [16].
- Il convient de rechercher systématiquement un polymorphisme sur le codon 138 (mutations E138A/G/K/Q/E), susceptible de diminuer la réponse à la RPV, par l'analyse des génotypes disponibles sur l'ARN-VIH plasmatique (avec réinterprétation à l'aide des algorithmes les plus récents) ou à défaut en prescrivant un génotype sur l'ADN-VIH intracellulaire.

2.4. Diminution de dose

Trithérapie INNTI/INTI

L'essai ENCORE1, réalisé chez des patients naïfs de traitement, a montré que l'efficacité d'une dose d'efavirenz de 400 mg associée à ténofovir/emtricitabine était non inférieure à celle d'une dose de 600 mg, avec une diminution des effets indésirables [18;19]. La diminution de la dose d'efavirenz est théoriquement possible (en l'absence d'association avec un médicament inducteur enzymatique, comme la rifampicine) chez des patients qui auraient des effets indésirables imputables à cet ARV, avec la contrainte de passer à 2 comprimés d'efavirenz à 200 mg/j à associer au comprimé des 2 INTI combinés.

Trithérapie de type IP/r+INTI

La réduction de dose de darunavir/r de la dose standard de 800/100 mg/j à 600/100 mg/j chez des patients en succès virologique a été évaluée dans un essai randomisé de maintien vs réduction de dose chez 100 patients. Cinq échecs (dont 3 virologiques) vs 3 (dont 2 virologiques) ont été observés dans les bras 600 mg et 800 mg respectivement. Une étude pharmacocinétique a été réalisée chez 15 patients de chaque bras, sans montrer de différence significative en termes d'AUC et de Cmin [20].

L'essai en cours ANRS Darulight, ouvert non comparatif, a pour objectif d'évaluer chez des personnes ayant une charge virale indétectable sous trithérapie comprenant darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg) + 2 INTI, la possibilité de réduire la dose de darunavir à 400 mg/j en maintenant la charge virale < 50 copies/ml.

Il a été récemment montré dans un essai randomisé réalisé en Thaïlande comparant ATV/r aux doses de 200/100 mg/j et 300/100 mg/j chez 559 patients en succès virologique sous une trithérapie avec IP/r (lopinavir/r dans 85% des cas) que la dose de 200/100 mg/j était à S48 non-inférieure sur le plan virologique à la dose 300/100 mg/j et conduisait à moins d'arrêts de traitement (Bunupuradah T, IAS 2015, abstract TUAB0101). Ces données méritent d'être confirmées sur le long terme et dans d'autres contextes.

A ce jour, **aucune stratégie de diminution de dose d'IP/r ne peut être recommandée, surtout en l'absence de suivi thérapeutique pharmacologique** permettant de s'assurer d'un niveau d'exposition suffisant.

2.5. Diminution du nombre d'antirétroviraux

2.5.1. Passage à une bithérapie

Avec 1 IP/r et 1 INTI

Ce type d'association a fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques récemment terminés ou en cours.

Dans l'essai randomisé ouvert OLE, 250 patients en succès virologique sous une association lopinavir/r + 2 INTI ont été randomisés pour poursuivre leur trithérapie (n=127) ou passer à la bithérapie lopinavir/r + lamivudine (n=123). A 48 semaines en analyse en intention de traiter, l'indétectabilité de la charge virale plasmatique était maintenue chez 86,6% et 87,8% des patients respectivement, démontrant la non-infériorité du switch vers la bithérapie. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes de traitement en termes d'effets indésirables [21]. **Cette stratégie peut donc être proposée.**

Dans l'essai pilote AtLaS qui a évalué le switch par atazanavir/r 300 mg/100 mg + lamivudine chez 40 patients en succès virologique sous une trithérapie associant atazanavir/r+lamivudine+1 INTI, 9 patients étaient en échec de la stratégie à 144 semaines, dont 2 avec échec virologique sans résistance. Si cette stratégie a permis une amélioration de la filtration glomérulaire, de la densité minérale osseuse et une diminution de la graisse tronculaire, 7 patients ont eu des lithiases rénales possiblement liées à l'atazanavir [22]. Dans l'essai randomisé ouvert SALT, 286 patients en succès virologique sous une trithérapie conventionnelle avec 2 INTI ont été randomisés pour poursuivre leur trithérapie (n=143) ou passer à la bithérapie atazanavir/r + lamivudine (n=143). A 48 semaines en analyse per-protocole, l'indétectabilité de la charge virale plasmatique était maintenue chez 78% et 84% des patients respectivement, démontrant la non-infériorité du switch vers la bithérapie. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes de traitement en termes d'effets indésirables [23]. **Cette stratégie peut donc être proposée.**

L'essai DUAL qui évalue la bithérapie darunavir/r + lamivudine vs trithérapie a débuté (ClinicalTrials.gov 02159599). **Il n'y a pas de recommandation possible pour le moment sur cette stratégie.**

Association Dolutégravir/lamivudine

L'essai ANRS Lamidol, en cours, a pour objectif d'étudier le maintien de l'efficacité et la tolérance de la bithérapie dolutégravir/lamivudine. **Dans l'attente des résultats de l'essai, cette stratégie ne peut être recommandée.**

Bithérapie sans INTI

- *Association raltégravir + maraviroc*

L'essai ANRS ROCnRAL a évalué l'efficacité de l'association raltégravir 2 x 400 mg/j + maraviroc 2 x 300 mg/j chez 44 patients ayant une charge virale < 50 copies/ml (virus de tropisme R5) sous trithérapie comportant 2 INTI, et présentant une lipodystrophie. L'étude a été interrompue après la survenue de 5 échecs virologiques, avec sélection de mutations de résistance sur l'intégrase dans 3 cas, changement de tropisme (passage R5 à X4) dans un cas et 2 effets indésirables graves [24]. **Cette association ne peut donc pas être recommandée.**

- *Association IP/r + raltégravir*

L'association du raltégravir à l'atazanavir, avec ou sans ritonavir, a été évaluée dans quelques études pilotes. L'atazanavir augmente les concentrations de raltegravir puisqu'il est un inhibiteur de l'UGT 1A1, voie métabolique du raltegravir. Une étude pilote menée chez 25 patients a évalué cette association (raltégravir 400 mg x 2 + atazanavir 300 mg x 2/j pendant 4 semaines puis raltégravir 800 mg + atazanavir/r 300/100 mg 1 fois/j) chez des patients pré-traités en succès virologique. Le traitement a été virologiquement efficace chez tous les patients [25]. Ce traitement présente toutefois l'inconvénient de nécessiter une administration bi-quotidienne et d'être plus onéreux

L'association raltegravir + IP/r (darunavir/r ou lopinavir/r), en relais d'un traitement virologiquement efficace a été non inférieure au maintien du traitement en cours à S48 dans deux essais pilotes (KITE et SPARE) impliquant une soixantaine de patients chacun [26;27]. **Compte tenu du nombre limité de patients évalués, cette stratégie ne peut être recommandée. Elle peut toutefois être considérée dans des situations particulières telle la nécessité absolue d'arrêt de tout INTI (exemple : insuffisance rénale et HLA B* 5701 positif).**

- *Association IP/r + INNTI*

Dans un essai randomisé ouvert chez 60 patients en succès virologique sous trithérapie avec IP/r depuis au moins 6 mois, la poursuite de cette trithérapie a été comparée au switch par darunavir/r + rilpivirine. Les pourcentages de sujets maintenant le succès virologique étaient respectivement de 90,1% et 100% à S24 et de 93,4% et 96,7% à S48 [28]. En raison du petit nombre de sujets évalués, l'essai ne permet pas de conclure à la non infériorité de cette stratégie de switch qui ne peut donc être recommandée pour le moment.

- *Associations INI + INNTI*

Le changement d'une trithérapie en succès pour l'association raltégravir + névirapine n'a été évalué que chez un petit nombre de patients dans des études non comparatives [29] et ne peut donc pas être recommandée.

L'essai ANRS ETRAL évalue l'association raltégravir + étravirine. De même l'association dolutégravir + rilpivirine est en cours d'investigation dans plusieurs essais.

Tant que les résultats de ces essais ne sont pas connus, aucune recommandation ne peut être émise.

2.5.2. Monothérapies d'IP/r

Les stratégies de maintenance par monothérapie d'IP/r ont fait l'objet de nombreuses études randomisées ou de cohorte. Une méta-analyse de 10 essais randomisés (lopinavir/r : 7, darunavir/r : 2 et saquinavir/r : 1) totalisant 1189 patients a objectivé une moindre efficacité virologique de la monothérapie d'IP/r par rapport au maintien de la trithérapie en cours [30]. Cependant, la différence

d'efficacité est faible, peut-être dépendante du choix de l'IP/r. Par ailleurs, la monothérapie n'a pas entraîné d'augmentation du risque de résistance et la ré-introduction des INTI a entraîné une suppression virologique dans 93% des cas.

Ces différentes études ont permis d'identifier les facteurs associés au maintien du succès virologique sous monothérapie d'IP/r : utilisation de lopinavir/r ou darunavir/r, bonne observance du traitement, absence d'échec virologique antérieur sous IP, ADN-VIH bas ($< 2,3 \log_{10}/10^6$ PBMC) et durée prolongée du succès virologique sous trithérapie. Sur ce dernier point, le groupe d'experts recommande que cette durée soit au moins de 24 mois.

Plus récemment, l'essai randomisé ouvert PIVOT a également montré la non-infériorité du switch vers une monothérapie d'IP/r vs la poursuite d'une trithérapie en termes de pertes d'options thérapeutiques en cas d'échec virologique, même si la fréquence des échecs virologiques était significativement plus élevée sous monothérapie d'IP/r [31].

L'atazanavir/r en monothérapie de maintenance n'est pas recommandé en raison d'un taux élevé d'échecs virologiques, comme démontré dans l'essai randomisé MODAt, maintien de la trithérapie atazanavir/r + 2 INTI vs monothérapie d'atazanavir/r [32].

Si le recours à une stratégie de simplification par une monothérapie d'IP/r est envisagé chez un patient (en tenant compte des considérations générales), le switch doit reposer sur l'utilisation de darunavir/r. La monothérapie d'IP/r permet de plus de réduire le coût de traitement de moitié.

2.5.3. Monothérapie par dolutégravir

Deux études observationnelles non comparatives ont évalué le switch vers une monothérapie par dolutégravir chez des sujets en succès virologique naïfs d'inhibiteur d'intégrase ou n'ayant jamais eu d'échec virologique sous un traitement en comportant, l'une chez 33 patients [33], l'autre chez 28 patients (Katlama C., EACS 2015, Abs PS4/4). A S24, un échec virologique a été observé chez un et 3 patients respectivement.

En l'état actuel des connaissances, cette stratégie de switch ne peut pas être recommandée.

2.6. Retrait du ritonavir en association avec atazanavir

Le retrait du ritonavir en augmentant la dose d'atazanavir à 400 mg, en association avec lamivudine et abacavir a été évalué dans 2 études (ARIES et ASSURE) et permet de maintenir une charge virale indétectable tout en améliorant le bilan lipidique [34-36]. ***Cette option ne devrait être choisie que pour des patients dont l'adhésion au traitement est maximale.***

2.7. Remplacement de TDF par TAF

Le remplacement de TDF par TAF a été évalué dans un essai randomisé ouvert conduit chez 1443 patients en succès thérapeutique depuis au moins 96 semaines sous un traitement antirétroviral comportant du TDF en association avec l'une des 4 options suivantes : elvitégravir/c et emtricitabine, efavirenz et emtricitabine, atazanavir/c et emtricitabine ou atazanavir/r et emtricitabine. Un tiers des patients randomisés a poursuivi le traitement en cours (444 patients) et 959 patients ont eu leur traitement remplacé par l'association en un comprimé unique quotidien EVG/c/FTC/TAF. À S48, le pourcentage de patients maintenant une charge virale < 50 copies /ml était de 93 % dans le bras TDF et de 97 % dans le bras TAF (différence ajustée 4,1 %, IC 95 % 1,6 – 6,7), démontrant la non infériorité de la stratégie de remplacement de TDF par TAF. Dans le sous-groupe des patients qui étaient sous EVG/c/FTC/TDF au moment de la randomisation, le taux de succès à S48 était le même dans les 2 groupes (98% et 97%). Le nombre d'effets indésirables était identique dans les 2 groupes, avec toutefois plus d'effets indésirables liés au traitement dans le bras TAF. La densité minérale osseuse et le débit de filtration glomérulaire étaient significativement améliorés dans le bras TAF comparativement au bras TDF [37].

Le groupe d'experts ne fait pas de recommandation sur cette stratégie de switch tant que les associations à base de TAF en cours d'enregistrement n'ont pas obtenu une AMM en France et que le prix de ces produits n'est pas connu.

2.8. Diminution du nombre de jours de traitement

Prises discontinues

L'essai randomisé BREATHER (traitement continu vs discontinu 5 jours/7) a montré chez 199 jeunes PVVIH (8-24 ans) en succès virologique sous une trithérapie à base d'efavirenz et sans antécédent d'échec virologique, que la prise du traitement 5 jours/7 était non inférieure à la poursuite d'un traitement 7 jours/7 [38].

L'essai ouvert ANRS162-4D a évalué la stratégie de prise du traitement antirétroviral 4 jours consécutifs sur 7 chez 100 adultes (médiane du nadir des lymphocytes CD4 282/mm³) en succès virologique sous une trithérapie avec TDF/FTC (89 patients) ou ABC/3TC (11 patients) et INNTI (71 patients) ou IP/r (29 patients) depuis au moins 12 mois. A S48, 96 patients étaient toujours en succès thérapeutique sous le schéma 4 jours/7, un patient avait quitté l'étude, et 3 patients avaient présenté un échappement virologique corrigé par la reprise d'un schéma 7 jours/7 (de Truchis P, AIDS2016, abs. THPEB063).

Cette stratégie de prise discontinue n'a pas encore été évaluée chez des patients dont le 3^{ème} agent est un INI. Un essai ANRS va débiter prochainement pour évaluer cette situation.

Au cas par cas, dans des conditions similaires à celles des études réalisées, une stratégie de prise discontinue, 4 ou 5 jours sur 7 peut être envisagée.

Antirétroviraux à longue durée d'action

Des formes galéniques permettant une injection IM par mois sont en cours d'évaluation dans des essais de phase I/II avec l'association du cabotégravir, un analogue du dolutégravir et la rilpivirine. Ces formes pourraient être intéressantes pour les patients qui ont du mal à prendre un traitement quotidien ou pour la PrEP. Cependant la persistance de l'exposition pendant plusieurs semaines pourrait être problématique en cas de survenue d'effets indésirables [39].

3. Tableau synoptique des principaux essais de « switch »

Acronyme de l'étude (réf)	Nb de patients	Traitement en cours au moment du switch	Traitements évalués		Critère principal		
Diminution du nombre de prises et comprimés							
Mills [13]	48	FTC/TDF + raltégravir 2x/jour	Etude non comparative	FTC/TDF/ elvitégravir/ cobicistat	ARN VIH < 50 c/mL à S48	100%	
Diminution du nombre de comprimés							
IP/r vers EVG							
STRATEGY-PI [14]	438	ténofovir/emtricitabine + IP/r (première ou deuxième ligne)	Etude randomisée 1/2	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	87%	Non infériorité démontrée
				ténofovir/emtricitabine/ cobicistat/ elvitégravir		94%	
INNTI vers EVG							
STRATEGY-NNRTI [15]	434	ténofovir/emtricitabine + INNTI (1ère ou 2ème ligne)	Etude randomisée 1/2	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	88%	Non infériorité démontrée
				ténofovir/emtricitabine/ cobicistat/ elvitégravir		93%	
IP/r vers RPV							
SPIRIT [16]	482	2 INTI + 1 IP/r (succès de 1ère ou 2ème ligne)	Etude randomisée 1/2	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S24	89,9%	Non infériorité démontrée
				ténofovir/emtricitabine/ rilpivirine (cp unique)		93,7%	
IP/r ou INNTI ou INI vers DTG							
STRIIVING (ICAAC 2015, abstract 120)	551	2 INTI + 1 IP/r ou 1 INNTI ou 1 INI	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S24	88%	Non infériorité démontrée
				abacavir/3TC/ dolutégravir (cp unique)		85%	
Diminution de dose							
ENCORE1 [18] et [19]	636	Naïfs d'ARV	Etude randomisée 1/1	ténofovir/emtricitabine/ efavirenz 600 mg	ARN VIH < 200 c/mL à S48	92,2%	Non infériorité démontrée
				ténofovir/emtricitabine/ efavirenz 400 mg		94,1%	
				ténofovir/emtricitabine/ efavirenz 600 mg	ARN VIH < 200 c/mL à S96	90,6%	Non infériorité démontrée
				ténofovir/emtricitabine/ efavirenz 400 mg		90%	
DRV600 [20]	100	2 INTI + darunavir/r 800/100	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	94%	Non infériorité démontrée
				2 INTI + darunavir/r 600/100		90%	

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique (novembre 2016)

Acronyme de l'étude (réf)	Nb de patients	Traitement en cours au moment du switch	Traitements évalués		Critère principal		
Diminution du nombre d'ARV							
Passage à bithérapie IP + 1 INTI							
OLE [21]	250	1 INTI + FTC/3TC + 1 lopinavir/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	86,6%	Non infériorité démontrée
				lopinavir/r + lamivudine		87,8%	
AtLaS [22]	40	2 INTI + atazanavir/r	Etude ouverte	atazanavir/r + lamivudine	ARN VIH < 50 c/mL à S48	95%	
SALT [23]	286	2 INTI + 3ème agent (succès de première ligne)	Etude randomisée 1/1	2 INTI + atazanavir/r	ARN VIH < 50 c/mL à S48	78%	Non infériorité démontrée
				3TC + atazanavir/r		84%	
Maraviroc + raltégravir							
ROCnRAL [24]	44	2 INTI + 3ème agent (virus de tropisme R5)	Etude pilote ouverte	maraviroc 2 x 300 mg + raltégravir 2 x 400 mg	ARN VIH < 50 c/mL à S24	arrêt prématuré après 7 échecs dont 5 virologiques	
IP/r + raltégravir							
KITE [26]	60	2 INTI + 1 INNTI ou 1 IP/r	Etude randomisée 1/2	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	92%	Non infériorité démontrée
				lopinavir/r 400/100 mg X 2/j + raltégravir 400 mg x 2/j		88%	
SPARE [27]	58	ténofovir/emtricitabine + lopinavir/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	96,7%	Non infériorité démontrée
				darunavir/r + raltégravir 800 mg/j		85,7%	
INI + INNTI							
Reliquet [29]	39	traitement incluant de la névirapine, naïfs d'anti-intégrase	Etude pilote ouverte	névirapine 400 mg/j + raltégravir 2 x 400 mg/j	ARN VIH < 50 c/mL à S48	82%	
Monothérapies d'IP/r							
PIVOT [31]	587	traitement à base d'INNTI ou IP/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	perte d'option thérapeutique future (médiane suivi : 44 mois)	1,8%	Non infériorité démontrée
				mono thérapie d'IP/r (80% sous darunavir/r, 14% sous lopinavir/r)		2,1%	
MODAt [32]	103	2 INTI + atazanavir/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	85%	Non infériorité NON démontrée
				atazanavir/r 300/100 mg		73%	
Retrait du ritonavir							
ARIES [34]	369	abacavir/lamivudine + atazanavir/r (succès de 1ère ligne)	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S108	73%	Non infériorité démontrée
				abacavir/lamivudine + atazanavir		77%	
ASSURE [35;36]	296	ténofovir/FTC + atazanavir/r	Etude randomisée 2/1	ténofovir/FTC + atazanavir	ARN VIH < 50 c/mL à S24	86,9%	Non infériorité démontrée
				Poursuite du même traitement		86,6%	
				2 INTI + raltégravir		89,2%	
				2 INTI + maraviroc		86%	
Diminution du nombre de jours de traitement							
ANRS 162-4D (IAC 2016, Abs. THPEB063)	100	2 INTI + 1 INNTI ou 2 INTI + 1 IP/r	Etude ouverte non comparative	Même traitement 4 jours / 7	ARN VIH < 50 c/mL à S48	96%	
BREATHER [38]	199	2 INTI + efavirenz	Etude randomisée 1/1	Même traitement tous les jours	ARN VIH > 50 c/mL à S48	7%	Non infériorité démontrée
				Même traitement 5 jours / 7		6%	

4. Options pour corriger et prévenir la toxicité d'un traitement antirétroviral dans les principales situations

4.1. Toxicité rénale des antirétroviraux

La question de modifier/d'optimiser le traitement ARV doit se poser pour toute personne présentant des anomalies rénales préexistantes et/ou à risque d'en développer. Seront considérées d'une part les anomalies liées au VIH et/ou à la néphrotoxicité potentielle des ARV et d'autre part, les comorbidités susceptibles d'altérer la fonction rénale et/ou la néphrotoxicité possible de leur traitement.

4.1.1. Toxicité rénale intrinsèque des ARV

L'exposition à certains ARV peut conduire à une diminution du débit de filtration glomérulaire, le plus souvent d'origine tubulo-interstitielle, chez des patients ayant déjà une filtration glomérulaire diminuée [40]. Les ARV incriminés sont essentiellement le ténofovir (TDF) et les inhibiteurs de protéase (IP) boostés par le ritonavir, atazanavir, fosamprénavir et lopinavir [41-46]. La réversibilité de l'atteinte rénale est inconstante et survient souvent à distance de l'arrêt de l'ARV responsable. Chez les patients ayant une fonction rénale normale à l'initiation du traitement, les mêmes ARV, TDF, ATV/r et LPV/r, peuvent entraîner une dégradation de la fonction rénale, avec une incertitude pour l'ATV non boosté [47]. Une baisse du DFG ou l'apparition d'une tubulopathie constitue une indication à mesurer la concentration plasmatique résiduelle du ténofovir en vue d'une éventuelle réduction de dose (un jour/deux) [48;49]. L'actualisation récente du suivi rénal dans la cohorte D:A:D retrouve une incidence de 0,9% de maladie rénale chronique chez des patients ayant une fonction rénale normale à l'initiation d'un traitement ARV [50]. Le risque relatif d'insuffisance rénale augmente avec le temps d'exposition aux ARV. A cinq ans, il est de 1,74 pour le TDF, de 2,11 pour le LPV/r et de 3,74 pour l'ATV/r.

Par ailleurs, une augmentation initiale de la créatininémie, liée à une interaction avec les transporteurs tubulaires de la créatinine et sans baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) est observée avec le cobicistat, le dolutégravir (DTG) et dans une moindre mesure avec la rilpivirine [51;52]. Ainsi, une élévation de la créatininémie est observée lorsque le cobicistat est prescrit comme potentialisateur de l'élvitégravir (EVG) et d'un autre IP, ATV/c, darunavir (DRV/c), à la place du RTV dans les semaines qui suivent l'introduction du traitement, qui reste stable ultérieurement. Les paramètres urinaires ne sont pas modifiés dans cette situation [53].

4.1.2. Situations à risque majoré de maladie rénale

L'âge, le sexe féminin, l'origine africaine ou antillaise, l'existence d'un diabète ou d'une hypertension artérielle sont des facteurs de risque d'insuffisance rénale en population générale, qu'on retrouve chez les patients infectés par le VIH, ce d'autant que les comorbidités cardiovasculaires sont plus fréquentes dans cette population. De plus, la contamination VIH par l'usage de drogues par voie intraveineuse, une co-infection par le VHB ou le VHC, une infection VIH avancée (sida, nadir de lymphocytes CD4 bas ou nombre bas sous traitement ARV) sont également associées à une incidence plus élevée de maladie rénale [42;46;47;54]. Ces facteurs devront être pris en considération pour le choix des ARV, le suivi néphrologique et la modification rapide du traitement en cas de dégradation persistante de la fonction rénale. L'introduction pour une maladie intercurrente d'un traitement potentiellement néphrotoxique (antibiotiques, anticancéreux,...) devra également faire reconsidérer la prescription des ARV en cours.

4.1.3. Adaptation posologique des ARV et contre-indications en cas d'insuffisance rénale

Une adaptation posologique est proposée pour les ARV éliminés par voie rénale (Cf. [annexe "Adaptation des doses des antirétroviraux en fonction de la clairance de la créatinine"](#))

Elle concerne essentiellement la lamivudine (3TC), l'emtricitabine (FTC) et la zidovudine (ZDV), qui peuvent être poursuivies à une dose adaptée au degré d'insuffisance rénale. Le TDF doit être prescrit à demi-dose (un jour sur deux) dès que la clairance de la créatininémie se situe entre 30 et 50 ml/min ; il doit être interrompu pour une clairance inférieure à 30 ml/min, qui constitue une contre-indication à sa prescription. L'association E/C/F/TDF (Stribild®) est contre-indiquée chez les patients ayant un DFG inférieur à 70 ml/min et sa prescription doit être prudente entre 70 et 90 ml/min.

L'alternative au TDF est l'abacavir (ABC), sous réserve de la négativité de l'allèle HLA-B*5701, dont la dose n'a pas à être modifiée en cas d'insuffisance rénale. Le ténofovir alafénamide (TAF), dont la toxicité rénale semble moindre que celle du TDF [55;56] en association coformulée avec

emtricitabine, elvitégravir et cobicistat, s'est avéré également bien toléré dans un essai ouvert non comparatif de switch par EVG/c/FTC/TAF chez 242 patients en succès virologique sous divers traitements antirétroviraux et ayant un DFG stable, compris entre 30 et 70 ml/min [57].

Une diminution significative du débit de filtration glomérulaire (> 10 ml/min sur 12 mois) sous ATV/r, LPV/r, EVG/c, DTG et RPV doit faire rechercher une maladie rénale préexistante ou évolutive, en lien ou non avec le VIH ou une comorbidité, et faire envisager un changement d'ARV selon les résultats.

Le groupe d'experts recommande [AII] :

- **d'explorer toute anomalie rénale;**
- **de surveiller la fonction rénale après toute introduction d'ARV, pour différencier 1) les situations avec élévation rapide mais limitée de la créatininémie liée à une diminution de la sécrétion tubulaire de créatinine (+ 10-12 $\mu\text{mol/L}$ à M1 stable à M3), observées avec DTG, RPV, EVG et IP/c ; 2) les altérations progressives de la fonction rénale liées soit à une toxicité des ARV, soit à la survenue d'une comorbidité rénale liée ou non au VIH, soit à la co-prescription d'un autre médicament néphrotoxique ;**
- **d'évoquer une possible toxicité rénale après exposition prolongée à l'ATV/r et au LPV/r, associés ou non au TDF;**
- **d'adapter le traitement ARV en cas d'insuffisance rénale : 1) envisager le remplacement du TDF quand le DFG est < 50 mL/min par l'ABC si l'allèle HLA-B*5701 est négatif et en l'absence d'infection par le VHB ; 2) réduire la dose de TDF pour un DFG compris entre 30 et 50 ml/min ; 3) arrêter le TDF si le DFG est < 30 ml/min ; 4) arrêter les IP/r en cas de diminution persistante du DFG sans autre explication ; 5) adapter la dose de 3TC et FTC en fonction du DFG.**
- **de prendre en compte pour la prescription des ARV potentiellement néphrotoxiques a) les autres facteurs de risque de maladie rénale : âge, origine d'Afrique sub-saharienne et des Antilles, diabète, HTA, infection VIH avancée, co-infection par le VHB ou le VHC, et b) la prescription d'autres médicaments néphrotoxiques.**

4.2. Toxicité osseuse des antirétroviraux

La question de modifier le traitement antirétroviral doit se poser chez toute personne présentant des facteurs de risque de fragilité osseuse ou de fracture : antécédent de fracture sévère basse énergie (extrémité supérieure de l'humérus ou du fémur, fémur distal, vertèbres, bassin, 3 côtes au moins simultanément, tibia proximal), corticothérapie prolongée, facteurs de risque de chute, IMC < 20 kg/m², homme de plus de 60 ans ou femme ménopausée avec T score $\leq -2,5$ ou un FRAX score en l'absence d'ostéodensitométrie $\geq 20\%$ (FRAX score calculable sur <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx>). La validité de ce score est néanmoins discutée chez le patient infecté par le VIH (Yin, CROI 2015, abstract 141).

Le ténofovir entraîne une perte rénale de phosphate (toxicité tubulaire rénale) [58]. Des études observationnelles ont confirmé son effet ostéopéniant en démontrant une augmentation des marqueurs du remodelage osseux sous ténofovir [59-61]. Chez les personnes naïves de traitement antirétroviral, un traitement par abacavir + lamivudine (et efavirenz) n'induisait pas [62] ou significativement moins [63] de diminution de la densité minérale osseuse au niveau des vertèbres comme de la hanche, contrairement aux régimes incluant du ténofovir. Cette perte osseuse sous ténofovir était également significativement plus importante que sous zidovudine après un an [64], ou sous stavudine après un an et 3 ans de traitement [64;65]. Chez les personnes prétraitées par antirétroviraux, la diminution de la densité osseuse à 2 ans dans un essai thérapeutique randomisé de switch était significativement plus importante sous TDF + emtricitabine que sous abacavir + lamivudine, même si aucune différence en termes de fracture n'était observée [66].

Les inhibiteurs de protéase ont été aussi associés à un sur-risque d'ostéopénie et d'ostéoporose dans plusieurs études, la prévalence d'ostéopénie sous inhibiteurs de protéase allant de 50% [67] à 71% [68], potentiellement du fait d'une augmentation de la résorption osseuse [69]. Une autre hypothèse serait une inhibition du métabolisme de la vitamine D avec moindre production de 1,25-dihydroxyvitamine D [70], même si ce mécanisme ne saurait être univoque compte tenu du fait que cet impact sur la vitamine D est également (et surtout) observé avec l'efavirenz [71-78], alors qu'il n'a pas été retrouvé de sur-risque de déminéralisation osseuse avec l'efavirenz. Dans un essai randomisé chez des personnes naïves de traitement antirétroviral, la décroissance de la densité osseuse

vertébrale à 48 semaines de traitement était plus importante chez les personnes sous traitement antirétroviral incluant un IP que chez celles sous trithérapie à base d'INNTI [79]. Dans un autre essai, l'atazanavir/r induisait une diminution de la densité osseuse vertébrale significativement plus importante que l'efavirenz, quels que soient les INTI associés [62]. Une tendance similaire était observée dans un autre essai comparant le lopinavir/r à l'efavirenz [64]. La baisse de densité osseuse à 96 semaines semble cependant être moins importante sous atazanavir/r que sous lopinavir/r lorsqu'associés au ténofovir dans l'essai CASTLE [80]. D'autres études n'ont cependant pas mis en évidence d'effet délétère intrinsèque significatif des IP sur la densité osseuse [81-83].

Par contre, le raltégravir, qu'il soit utilisé en association avec le darunavir/r (dans un essai comparatif avec darunavir/r + emtricitabine + ténofovir [61]), ou avec le lopinavir/r (dans un essai comparatif avec lopinavir/r+ 2INTI [84]), entraîne une moindre diminution de la densité osseuse à 48 semaines et 96 semaines, respectivement.

Il n'y a pas de données concernant les inhibiteurs d'intégrase plus récents.

Le groupe d'experts recommande de proposer une modification du traitement antirétroviral aux patients traités par TDF et/ou IP et ayant des antécédents de fracture sévère à basse énergie, et/ou à risque élevé de chute, et/ou avec un T-score inférieur à 2,5 à l'ostéodensitométrie [AII].

Cette modification pourrait être (dans le respect des principes et règles rappelés dans le paragraphe 1) [BIII] :

- ***Remplacement du TDF, si possible par l'abacavir (HLA B*5701 négatif et absence d'infection par le VHB)***
- ***Remplacement de l'IP/r***
- ***Elle ne dispense pas des mesures thérapeutiques préventives, correctives et curatives appropriées à ces situations (Cf. chapitre "comorbidités").***

4.3. Tolérance neuropsychique des antirétroviraux

4.3.1. Efavirenz

La gestion des effets indésirables neuropsychiques induits par l'efavirenz est la situation qui reste la plus fréquente [85].

Les effets indésirables neurosensoriels de l'efavirenz sont le plus souvent observés en début de traitement (rêves anormaux, vertiges, sensation ébrieuse, céphalées), et en général résolutifs en quelques semaines. Néanmoins, ils peuvent d'une part être plus sévères d'emblée, d'autre part ne pas régresser et s'accompagner de syndrome dépressif chronique. Un doublement du risque d'idées et conduites suicidaires en rapport avec la prise d'efavirenz a été identifié dans une analyse de 4 essais randomisés chez des patients sous première ligne d'antirétroviraux [86]. Ceci n'a en revanche pas été retrouvé dans 2 études observationnelles d'envergure [87;88].

La substitution de l'efavirenz est justifiée devant la survenue d'un syndrome dépressif caractérisé. La difficulté est de repérer d'autres troubles neuropsychiques, parfois chroniques (irritabilité, troubles de l'humeur, anxiété, stress, tendances paranoïaques, difficultés d'attention et de concentration avec baisse des performances professionnelles, difficultés relationnelles et affectives), parfois non perçues par le patient comme possiblement iatrogéniques mais impactant sa qualité de vie, et d'établir un lien entre ces troubles et le traitement antirétroviral. Une évaluation neuropsychiatrique simple et systématique des patients traités par efavirenz peut permettre de repérer ces symptômes et d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une substitution de l'efavirenz [89].

Cette substitution doit se faire vers une association antirétrovirale aussi efficace.

Plusieurs options ont été évaluées :

- Le maintien de la même association antirétrovirale, en diminuant la dose d'efavirenz de 600 mg à 400 mg par jour afin d'améliorer la tolérance : une étude comparant les deux posologies en traitement de 1ère ligne a montré une fréquence d'effets indésirables rapportés au traitement significativement moins élevée dans le groupe 400 mg, atteignant cependant 39%, sans différence quant à la fréquence des événements psychiatriques (anxiété, dépression, stress) et quant à la qualité de vie [18]. De plus cette modification supprime l'avantage du comprimé unique.

- Le relais par une association de 2 INTI et un autre INNTI peut permettre de conserver le même schéma thérapeutique en termes de classes antirétrovirales :
 - L'association ténofovir/emtricitabine/rilpivirine a l'avantage du comprimé unique. La stratégie de switch pour intolérance chez 49 patients en succès virologique d'une 1ère ligne de traitement incluant l'efavirenz depuis au moins 3 mois a été évaluée à S48 dans une étude ouverte et a montré l'absence d'effets indésirables [90].
 - Le relais par l'étravirine en situation de succès virologique a été évalué d'une part chez 38 patients avec effets indésirables neuropsychiatriques, par une étude en double aveugle contre placebo, montrant une réduction significative de l'insomnie, des rêves anormaux et de la nervosité, mais pas des signes de dépression [91] et d'autre part chez 58 patients sans effets secondaires, sans montrer de bénéfice [92]. Ce relais ne permet néanmoins pas de maintenir une prise en comprimé unique quotidien.
 - Le relais par elvitégravir offre la possibilité d'un traitement en prise unique par l'association fixe ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat. Un essai randomisé ouvert mené chez 434 patients traités par ténofovirDF/emtricitabine + 1 INNTI (efavirenz dans 78% des cas) et en succès virologique a montré une tolérance clinique et biologique comparable dans les 2 groupes de randomisation et une amélioration des symptômes neuropsychiatriques rapportée par les patients randomisés dans le groupe ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat [15].
 - Le relais par dolutégravir est en cours d'évaluation dans un essai randomisé de phase 4 chez des patients en succès virologique avec des manifestations neuropsychiatriques.

4.3.2. Autres antirétroviraux

D'autres antirétroviraux que l'efavirenz peuvent aussi entraîner des effets indésirables neuropsychiatriques.

- Leur fréquence est évaluée dans les essais de première ligne à 17% pour la rilpivirine (vertiges 8% et troubles psychiatriques 15%), à 11% pour les céphalées sous étravirine.
- Des effets neuropsychiatriques sont rapportés avec les inhibiteurs d'intégrase avec une fréquence > 10% : céphalées, insomnie, vertiges, rêves anormaux, et plus rarement troubles de l'humeur, voire idées ou comportements suicidaires [93-96], ce qui doit conduire à les utiliser avec prudence en cas d'antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique.
- Ces effets indésirables moins fréquents et moins connus que ceux de l'efavirenz, méritent d'être pris en compte dans la gestion des traitements de première ligne mais aussi des stratégies de switch, afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

Le groupe d'experts recommande :

- **de réaliser un dépistage systématique des effets indésirables neuro-psychiques de l'efavirenz qui, bien que fréquents, peuvent être méconnus [All]. Plusieurs stratégies de switch permettent une amélioration de la qualité de vie des personnes traitées, à efficacité virologique comparable.**
- **de rechercher la toxicité neuro-psychique d'autres antirétroviraux (rilpivirine, étravirine et inhibiteurs d'intégrase) qui doit être reconnue et peut conduire à envisager un switch [BII].**

4.4. Toxicité hépatique des antirétroviraux

La survenue d'une atteinte hépatique aiguë suivant l'introduction d'un traitement antirétroviral doit bien évidemment faire évoquer la responsabilité de celui-ci et un remplacement rapide des antirétroviraux les plus à risque, que le mécanisme soit une réaction d'hypersensibilité (notamment avec l'abacavir, les INNTI, le maraviroc et certains inhibiteurs de protéase), ou la survenue d'une acidose lactique (avec les INTI, principalement la didanosine et la stavudine (qui ne doivent plus être utilisés), mais aussi la zidovudine et la lamivudine) [97] (Cf. chapitre « comorbidités »).

En cas d'atteinte hépatique persistante, qu'elle soit liée ou non à l'existence d'une hépatite virale chronique associée, la responsabilité éventuelle des antirétroviraux dans la genèse et/ou l'aggravation potentielle des lésions hépatiques doit se poser, même si :

- il existe probablement une corrélation entre répllication virale VIH importante et risque d'atteinte hépatique, y compris chez les personnes vivant avec le VIH et non co-infectées par les virus des hépatites [98] ;
- un traitement antirétroviral efficace a donc probablement globalement un effet bénéfique quant au risque de survenue et au degré de fibrose hépatique chez les personnes vivant avec le VIH co-infectées ou non par le VHC [99].

La question d'une atteinte hépatique chronique se pose souvent en pratique devant l'apparition et la persistance d'une élévation des transaminases (même si l'augmentation des phosphatases alcalines est à prendre en compte). Ceci doit faire évoquer la possibilité d'une stéato-hépatite et d'une fibrose hépatique significative sous-jacentes, qui sont retrouvées respectivement dans 55% et 18% des cas dans une étude récente [100]. Il convient donc de rechercher des arguments indirects en faveur d'une NASH ou d'une veinopathie portale oblitérante et d'en évaluer la gravité éventuelle (biologie, tests biochimiques d'évaluation de la fibrose, élastométrie hépatique, échographie ou IRM hépatique).

La responsabilité des antirétroviraux dans la genèse d'une atteinte hépatique chronique peut être évoquée dans différentes situations. L'hypertension portale non cirrhotique (liée à une hyperplasie nodulaire régénérative et à une veinopathie portale oblitérante) est particulièrement liée à une exposition à la didanosine [101]. La toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques est aussi un facteur de risque de stéato-hépatite et de fibrose hépatique [102-104]. Comme l'insulino-résistance est un facteur de risque de stéatose hépatique, le rôle délétère des inhibiteurs de protéase du VIH a été avancé. Cependant, une étude récente a montré une corrélation inverse entre la durée d'exposition aux IP et une valeur élevée d'élastométrie hépatique [105]. Enfin, l'impact potentiellement délétère de la névirapine, notamment chez les personnes co-infectées par le VHC, a été longtemps débattu, mais n'est pas confirmé voire même semble moindre que celui du lopinavir ou d'autres antirétroviraux dans une étude récente [106].

En cas d'atteinte hépatique persistante se développant sous traitement antirétroviral, notamment devant une élévation des transaminases, le groupe d'experts recommande de :

- **rechercher et prendre en charge d'autres facteurs de toxicité hépatique (notamment alcool, co-infections virales, médicaments, syndrome métabolique) [BII] ;**
- **s'assurer de l'absence de surdosage des antirétroviraux potentiellement responsables d'une toxicité directe [BIII] ;**
- **envisager une modification du traitement antirétroviral, que ce soit en l'absence d'autre cause identifiée ou en cas de comorbidité hépatique évolutive [BII], en arrêtant une prescription de stavudine, didanosine et zidovudine, qui ne doivent plus être utilisés, et en remplaçant dans la mesure du possible les inhibiteurs de protéase et l'efavirenz, a fortiori en présence d'une insulino-résistance, de troubles lipidiques ou d'une stéatose hépatique.**

4.5. Impact des ARV sur le risque cardiovasculaire, les paramètres lipidiques et la lipodystrophie

4.5.1. Risque cardiovasculaire et paramètres lipidiques

Les maladies cardio-vasculaires sont responsables de 10% des décès chez les PVVIH en France [107]. Certains ARV contribuent probablement au risque cardio-vasculaire, mais des données récentes suggèrent que leur rôle est marginal dans ce risque, en 2016, d'autant que les principales associations prescrites ne contiennent plus les ARV les plus incriminés :

- une étude de la cohorte Kaiser Permanente portant sur près de 25 000 PVVIH suivis en Californie entre 1996 et 2011 a montré que le risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde (IDM) chez les PVVIH par rapport à la population générale a significativement diminué sur cette période, pour devenir équivalent à celui de la population générale sur la dernière période de l'étude (RR 1,0 ; IC95% 0,7-1,4 pour les années 2010-2011) [108]
- L'analyse des IDM rapportés dans la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH-ANRS CO4) montre que le sur-risque chez les PVVIH par rapport à la population générale a diminué sur la période 2000-2009. Chez les PVVIH en succès immuno-virologique depuis au moins 2 ans, le risque est équivalent à celui de la population générale (RR 1,0 ; IC95% 0,7-1,4 pour les hommes et 0,1-3,8 pour les femmes) (Balde A, EACS 2015, Abstract PE/15/46)
- une étude de la cohorte Danoise (Danish HIV cohort) ayant porté sur 3251 PVVIH ne retrouve pas de sur-risque d'IDM chez les PVVIH non-fumeurs par rapport à la population générale et estime que la part du risque d'IDM attribuable au tabagisme, passé ou présent, est de 72% chez les PVVIH vs. 24% dans la population générale [109].
- Une étude récente réalisée au sein de la collaboration de cohortes NA-ACCORD observe une augmentation de risque d'IDM en rapport à l'utilisation récente d'abacavir. Le risque relatif était compris entre 1 et 2, ce qui était significatif dans les modèles analogues à ceux construits dans l'étude D:A:D et dans les modèles restreints aux patients naïfs d'ARV, mais non significatif dans

les modèles ajustés sur les facteurs de risque cardio-vasculaire traditionnels (Palella FJ, CROI 2015, Abstract 749LB).

Les principales données relatives à l'impact sur le risque cardio-vasculaire des modifications du traitement ARV chez les patients en succès virologique portent sur les paramètres lipidiques :

- L'essai SWIFT a démontré la non-infériorité du remplacement d'abacavir/lamivudine par ténofovirDF/emtricitabine en termes d'efficacité virologique, avec une amélioration des paramètres lipidiques [110].
- L'utilisation d'atazanavir sans ritonavir, à la dose de 400 mg/j, en remplacement de l'atazanavir boosté, permet une amélioration des paramètres lipidiques avec un maintien de l'efficacité virologique à 144 semaines [34].
- L'essai SPIRIT a montré que le remplacement de l'IP/r par la rilpivirine permet le maintien du succès virologique et améliore les paramètres lipidiques [16].
- L'essai ETRASWITCH a montré, chez 43 patients en succès virologique sous un traitement par 2 INTI + 1 IP/r, que le remplacement de l'IP/r par l'étravirine permet de maintenir l'efficacité virologique et d'améliorer les paramètres lipidiques [111].
- L'essai SPIRAL a montré que le remplacement de l'IP/r par le raltégravir, en situation de succès virologique, s'accompagne d'une amélioration significative des paramètres lipidiques tout en maintenant le succès virologique [112;113].
- Dans une étude menée chez 39 femmes lipohypertrophiques, le remplacement de l'IP/r par du raltégravir se soldait par une diminution du cholestérol total et du LDL [114].
- Dans l'essai STRATEGY-PI, l'introduction d'EVG/c/FTC/TDF a été associée à une baisse significative des triglycérides à S48 (-0,18 mmol/l) comparativement au maintien du traitement avec IP/r, mais il n'a pas été observé de modification significative du HDL-cholestérol [14]

L'importance du maintien du succès virologique a été solidement démontrée par l'étude SMART [AI]. Les principales associations d'ARV recommandées en 2016 ne contribuent pas, ou de façon très limitée, au risque cardio-vasculaire. L'impact d'un changement d'ARV sur la prévention primaire ou secondaire du risque cardio-vasculaire apparaît donc très limité en comparaison des interventions d'efficacité démontrée sur les autres facteurs de risque, au premier rang desquels le tabagisme. Le traitement de l'hypertension, des dyslipidémies, les règles hygiéno-diététiques et l'exercice physique régulier sont d'autres interventions indiscutablement bénéfiques [AI].

Le groupe d'experts recommande que la prise en charge du risque cardio-vasculaire s'effectue en 3 étapes, selon les principes définis dans le chapitre 'comorbidités' :

i) arrêt du tabac – optimisation diététique – incitation à l'exercice [AI];

ii) en cas de dyslipidémie, modification du traitement antirétroviral, en considérant les options suivantes :

- **remplacement de l'IP/r ou de l'efavirenz par un INNTI moins délétère sur les lipides (névirapine, étravirine, rilpivirine), en l'absence d'antécédent d'échec virologique sous un traitement comportant un INNTI [BI]**
- **remplacement de l'IP/r ou de l'efavirenz par le raltégravir [BI],**
- **remplacement de l'IP/r par un IP/r moins perturbateur des lipides (darunavir) [BI] ;**

iii) introduction d'un traitement hypolipémiant si les 2 premières étapes n'ont pas permis d'atteindre l'objectif, en appliquant les recommandations définies pour la population générale, qui intègrent l'existence d'autres facteurs de risque [AI].

4.5.2. Lipodystrophie

La survenue d'une lipodystrophie (Cf. chapitres « suivi » et « comorbidités ») doit conduire à rediscuter rapidement le traitement antirétroviral.

Suite à l'instauration d'un traitement antirétroviral :

- Dans la sous-étude portant sur les modifications de l'ADN mitochondrial chez des sujets randomisés pour recevoir abacavir-lamivudine ou ténofovirDF-emtricitabine avec atazanavir/r ou efavirenz (Etude ACTG A5202), il a été montré que l'initiation de ABC/3TC ou de TDF/FTC était associée à une diminution significative de l'ADN mitochondrial, avec une augmentation similaire de la graisse viscérale et périphérique et une prévalence similaire de lipodystrophie à 96 semaines [115;116].
- Certains antirétroviraux comme les IP et l'efavirenz favorisent l'accumulation de tissu adipeux tronculaire, abdominal et cervical. Dans l'étude ACTG 5202, les sujets traités par ATV/r ou EFV

voyaient leur graisse viscérale augmenter, mais avec une tendance plus importante dans le bras ATV/r [115].

- l'instauration d'efavirenz ou de rilpivirine était associée à des modifications de répartition des graisses chez environ 15% des sujets sans différence entre les deux bras de traitement dans les essais ECHO et THRIVE [117].

Les données relatives aux adaptations thérapeutiques des ARV sont les suivantes :

- L'éviction de la stavudine, de la didanosine et de la zidovudine est recommandée. Le remplacement de ces ARV par le ténofovir ou l'abacavir, ou encore par des régimes thérapeutiques sans INTI a permis d'observer dans plusieurs études d'intervention une régression partielle de la lipoatrophie périphérique [118-120].
- Le remplacement de l'IP
 - par le raltégravir a été évalué dans plusieurs études.
 - Dans l'étude SPIRAL qui comparait, chez des patients sous IP/r, la poursuite du même régime thérapeutique ou le remplacement de l'IP/r par du raltégravir, les patients qui poursuivaient leur IP/r continuaient à gagner de la graisse viscérale sur 48 semaines alors que cette augmentation n'était pas notée chez les patients qui remplaçaient leur IP/r par du raltégravir [121].
 - Dans une étude menée chez 39 femmes lipohypertrophiques, le remplacement de l'IP/r par du raltégravir entraînait une diminution du cholestérol total et du LDL mais était sans impact sur le volume de graisse viscérale [114].
 - Il n'existe pas d'étude publiée faisant état d'un bénéfice du remplacement d'un IP/r ou de l'efavirenz par la rilpivirine, l'étravirine, l'élvitégravir, le dolutégravir, ou le maraviroc sur les modifications corporelles et notamment la répartition des graisses.
- Des schémas thérapeutiques de switch excluant les INTI et INNTI ont été évalués :
 - Chez des patients porteurs d'une lipodystrophie sous INTI et en échec de traitement, une étude australienne a montré que le remplacement de deux INTI + un INNTI par soit du raltegravir + LPV/r soit deux ou trois INTI + LPV/r, était associé à une augmentation dans les mêmes proportions de la graisse périphérique et centrale. Néanmoins, le ratio HDL/cholestérol total était moins favorable dans le bras raltegravir + LPV/r [122].
 - Dans l'essai ROCnRAL qui regardait l'évolution de la lipodystrophie après switch pour l'association maraviroc + raltégravir, il n'a pas été noté d'amélioration des paramètres de lipodystrophie mais cette étude a été interrompue prématurément en raison d'un échec virologique supérieur à ce qui était attendu [24].
 - Dans l'étude MONARK, la monothérapie de LPV/r ne faisait pas mieux que l'association LPV/r + 2 INTI dans l'évolution de la répartition des graisses chez des sujets prétraités par INTI et INNTI ou IP/r [123]. Ces résultats rejoignent ceux de l'étude MONOÏ qui ne montraient pas de bénéfice, en termes d'acquisition de masse grasse, de la monothérapie par DRV/r par rapport à une trithérapie de deux INTI + DRV/r [124].

Au total, il existe peu de preuve du bénéfice d'un changement de traitement chez les personnes ayant développé une lipodystrophie. Si les plus anciens INTI doivent être clairement évités ou remplacés, il n'existe pas d'étude permettant de recommander préférentiellement l'utilisation d'ABC/3TC ou TDF/FTC en ce qui concerne le risque de modification corporelle.

En ce qui concerne l'utilisation du 3ème agent, la survenue d'une lipodystrophie (plutôt de type hypertrophique) devra faire proposer un remplacement de l'ARV en prenant en compte les données individuelles et le cas échéant pharmacocinétiques (adaptation aux dosages médicamenteux). L'utilisation d'ARV récents (inhibiteurs d'intégrase, maraviroc) dont le profil métabolique semble plus favorable que l'efavirenz ou les IP/r peut être proposée et doit être évaluée, même si aucune étude randomisée n'a permis de montrer une amélioration de la répartition des graisses avec ces stratégies.

Enfin, en cas de lipoatrophie, l'utilisation d'un régime dépourvu d'INTI et d'efavirenz peut être discutée [125] en prenant en compte l'historique du traitement et la puissance intrinsèque de l'association envisagée.

Le groupe d'experts recommande [BIII]:

- **d'effectuer précocement le diagnostic de lipodystrophie chez les PVVIH sous ARV (interrogatoire, mesure régulière du poids et du tour de taille),**
- **de remplacer les ARV jugés responsables de la lipodystrophie (classiquement INTI pour la lipoatrophie et IP/r ou efavirenz pour la lipohypertrophie, mais le raltégravir peut aussi entraîner des lipohypertrophies) par des ARV réputés avoir un moindre impact sur les troubles de la répartition des graisses. Néanmoins aucune intervention**

thérapeutique n'ayant fait la preuve d'une efficacité à large échelle, aucune stratégie particulière ne peut être recommandée,

- **de réévaluer l'hygiène de vie et proposer si besoin des mesures correctrices,**
- **d'évaluer l'intérêt de l'administration de produit de comblement (lipoatrophie du visage) voire d'une intervention réparatrice en cas de lipodystrophie préjudiciable.**

4.6. ARV et diabète ou résistance à l'insuline

Parmi les mesures à prendre en cas de survenue d'un diabète (Cf. chapitre « Suivi et comorbidités »), une modification du traitement antirétroviral doit être discutée. Néanmoins, il n'existe pas d'étude ayant démontré le bénéfice d'un changement de traitement antirétroviral dans ce contexte.

Les IP/r sont souvent associés à une augmentation globale de la glycémie et de l'index de résistance à l'insuline [126-128], même s'il n'a pas été retrouvé *in vitro* d'impact sur la résistance à l'insuline pour l'atazanavir et le darunavir chez l'adulte non infecté par le VIH [128]. Le darunavir/r semble être l'IP ayant le moins d'impact métabolique, en particulier sur la résistance à l'insuline [129].

Plusieurs études anciennes ont montré le profil plutôt favorable de la névirapine sur le métabolisme lipidique et la résistance à l'insuline [130;131]. L'efavirenz aurait un profil plus défavorable [126], et il n'existe pas de données sur l'évolution de la tolérance glucidique avec l'étravirine ou la rilpivirine. Les études réalisées chez les patients naïfs n'ont pas détecté de signal.

Dans une étude portant sur 39 patients lourdement prétraités, la mise en place de traitements épargnant la classe des INTI et certains IP (associant raltégravir, étravirine, maraviroc ou darunavir/ritonavir), était associée à une augmentation de la glycémie et une diminution de la production d'insuline sur 3 ans de suivi. Ces résultats, bien que limités, suggèrent que la mise en place d'un traitement d'épargne des INTI n'améliore pas la tolérance glucidique [132].

L'utilisation d'ARV récents (inhibiteurs d'intégrase, maraviroc) dont le profil métabolique semble plus favorable que celui de l'efavirenz ou des IP/r peut être proposée et doit être évaluée, même si aucune étude randomisée n'a montré une amélioration de la résistance à l'insuline ou de l'hyperglycémie.

En cas de survenue d'un diabète, le groupe d'experts recommande de :

- **remplacer les ARV jugés potentiellement responsables du diabète (IP/r ou efavirenz) par des ARV réputés avoir un moindre impact métabolique [BIII]. Néanmoins aucune modification thérapeutique précise n'ayant fait la preuve d'une efficacité à large échelle, aucune stratégie particulière ne peut être recommandée,**
- **réévaluer l'hygiène de vie et proposer des mesures correctrices, en particulier hygiéno-diététiques [AII],**
- **prescrire des antidiabétiques oraux en cas d'inefficacité du changement de traitement antirétroviral; la thérapeutique de 1^{ère} ligne en l'absence d'insuffisance rénale est la metformine (prudence avec les co-prescriptions pouvant accentuer la toxicité du biguanide) [BII].**

5. Circonstances, modalités de prévention et gestion des interactions médicamenteuses

Les risques liés aux interactions médicamenteuses des différentes classes d'ARV dépendent principalement de leurs voies métaboliques et de leurs caractéristiques inhibitrices ou inductrices des principales enzymes qui métabolisent les médicaments. Ainsi le ritonavir et le cobicistat utilisés pour améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques des inhibiteurs de la protéase du VIH sont des inhibiteurs puissants du CYP3A, pouvant augmenter les concentrations de nombreux médicaments associés. A l'inverse, la rifampicine est un inducteur enzymatique puissant dont il conviendra d'évaluer les interactions avec les ARV associés lors de la prise en charge de la tuberculose.

Des tableaux avec les principales interactions qu'il convient de prendre en compte avec les ARV figurent dans le rapport (Cf. annexe « pharmacologie et interactions » des recommandations). En cas de doute il est conseillé de se référer au site internet www.hiv-druginteractions.org (une application pour mobile a été développée).

6. Modification du traitement antirétroviral et réduction des coûts

6.1. Utilisation de médicaments génériques

Les antirétroviraux génériques ayant une autorisation de mise sur le marché en France en 2016 sont lamivudine, lamivudine/zidovudine, névirapine, efavirenz et lopinavir/ritonavir. Hormis la lamivudine, ces ARV ne sont plus utilisés préférentiellement en France, ce qui limite le propos à leur égard. Néanmoins la mise sur le marché prochaine de génériques d'ARV plus utilisés (ténofovirDF, emtricitabine) justifie que l'on s'interroge sur la prescription des ARV génériques.

L'utilisation de médicaments génériques est en effet susceptible de permettre d'importantes économies. Aux Etats-Unis, deux études de modélisation récentes ont comparé l'utilisation d'associations thérapeutiques fixes en un comprimé par jour aux mêmes associations utilisant des génériques mais nécessitant la prise quotidienne de deux comprimés ou plus [133;134]. Dans ces deux études les auteurs font l'hypothèse d'une plus faible efficacité virologique des associations de génériques mais aucune des deux ne considère le risque accru d'infections secondaires lié à une moins bonne suppression virale. Bien qu'ayant utilisé des hypothèses proches, ces deux évaluations économiques aboutissent à des résultats opposés. Alors que Sweet et al. concluent au caractère coût-efficace des associations fixes (ratio coût-efficacité de 26 000 \$/QALY pour l'association fixe par rapport aux comprimés multiples) [134], Walensky et al. obtiennent un ratio coût-efficacité de plus de 100 000 \$ / QALY pour l'association fixe, ratio supérieur au seuil d'acceptabilité généralement retenu. Selon ces derniers, le remplacement de l'association thérapeutique fixe Atripla® par efavirenz générique + ténofovirDF + lamivudine générique en une prise de trois comprimés par jour permettrait d'économiser 900 millions de dollars par an aux Etats Unis. Le remplacement d'Atripla® par efavirenz générique + ténofovirDF + lamivudine générique en une prise de trois comprimés par jour a également été évalué "dans la vraie vie" dans une cohorte de PVVIH suivies dans trois centres de traitement de Copenhague. Les résultats de l'étude montrent la non infériorité de l'association de trois comprimés en termes de fréquence d'échec virologique et la possibilité de réaliser d'importantes économies grâce à son utilisation [135].

Avec les médicaments actuellement disponibles, le recours à des médicaments génériques obligerait le patient à accepter de passer d'un traitement en un comprimé par jour à un traitement en deux comprimés ou plus par jour. Cette substitution est susceptible de réduire l'observance des patients et l'efficacité virologique du traitement [136;137]. Cependant, le niveau de preuve de la supériorité des associations fixes en un comprimé par jour en termes d'efficacité virologique reste faible [138-140]. Dans une méta-analyse récente, il n'est identifié que trois études comparant le succès virologique à 48 semaines (CV < 50 copies/ml) entre association fixe en un comprimé par jour et association à comprimés multiples, deux d'entre elles objectivant une efficacité plus faible de l'association à deux comprimés ou plus [141]. Si globalement les patients expriment une préférence pour les associations fixes en un comprimé par jour, une enquête récente menée aux Pays-Bas montre qu'une proposition de substitution d'un traitement en un comprimé quotidien pour réduire le coût du traitement pourrait être bien acceptée (47% d'acceptation et 26% de « peut-être ») si les patients sont bien informés sur l'efficacité et la tolérance des traitements de substitution [142]. Il faut toutefois noter que les traitements en un comprimé quotidien semblent avoir un impact favorable sur l'observance et l'efficacité chez les personnes en situation de précarité sociale, notamment de logement [143], ce qui amène à ne pas recommander cette stratégie de modification chez les PVVIH en situation de précarité.

6.2. Autres stratégies de réduction des coûts

La prescription de médicaments génériques n'est pas la seule façon de diminuer le coût des traitements antirétroviraux. Les stratégies qu'il est possible de recommander pour diminuer les coûts en maintenant des traitements efficaces, bien tolérés, et faciles à prendre, sont :

- *Remplacement des associations comportant des IP/r par des associations comportant des INNTI* lorsque l'histoire clinique (tolérance), virologique (résistance) et pharmacologique (interactions) du patient le permet. Les IP/r restent actuellement parmi les ARV les plus chers (et les moins bien tolérés) alors que les INNTI (hormis l'étravirine) sont parmi les moins chers. Une étude médico-économique allemande a montré que le remplacement de 50 à 90% des trithérapies avec IP/r en première ligne par des trithérapies avec INNTI diminuerait de 11 à

20% le coût journalier des traitements [144]. Dans cette étude, les écarts de prix entre IP/r et INNTI étaient comparables à ceux observés en France actuellement.

- *Remplacement des associations comportant des IP/r par des monothérapies ou bithérapies à base d'IP/r* lorsque les conditions préalables sont remplies (voir chapitre 2.5.2). Deux études médico-économiques espagnoles réalisées en 2011 et 2013 ont montré que la stratégie de substitution qui permettait le plus d'économie est la monothérapie d'IP/r [144;145]. En Italie, il a été estimé que la substitution d'une trithérapie (à base d'IP/r) à une monothérapie ou une bithérapie à base d'IP/r chez des patients bien sélectionnés pourrait permettre une économie de 33 millions d'euros sur 3 ans [146]. A partir des résultats de l'essai MONET, plusieurs études médico-économiques ont simulé la baisse des coûts de traitement induits par une substitution par une monothérapie à base de darunavir/ritonavir. Au Royaume-Uni, le passage d'une trithérapie à base d'IP/r à une monothérapie darunavir/ritonavir chez les patients éligibles permettrait une baisse de 51% du coût annuel du traitement ARV et une économie de 60 millions de livres sur 3 ans [147]. La même analyse appliquée à l'Espagne montre que le coût annuel du traitement par patient diminuerait de 33%, permettant ainsi une économie de 62 millions d'euros sur 3 ans [148].
- *Remplacement d'un ARV d'une classe par un ARV moins cher de la même classe* lorsque l'histoire clinique, virologique, et pharmacologique du patient le permet. En effet, en dehors des IP, il peut exister des différences significatives de prix au sein d'une même classe. A titre d'exemple on peut proposer, lorsque cela est possible, un remplacement de Truvada® par Kivexa® s'il n'existe pas de contre-indication à l'utilisation de ce dernier. Par ailleurs, une étude canadienne comparant l'utilisation du raltégravir et du dolutégravir chez des patients prétraités a montré une plus grande efficacité et un moindre coût du dolutégravir [149]. Une analyse de modélisation appliquée à la France a montré que l'utilisation du dolutégravir plutôt que du raltégravir serait coût-efficace sans toutefois permettre une économie à long-terme [150].

Le groupe d'experts recommande [BIII]:

- **de favoriser, lors de la réflexion en vue d'un switch, la prescription des associations d'ARV les moins coûteuses, lorsqu'à l'issue d'un choix basé sur les critères d'efficacité, de tolérance et de facilité de prise, plusieurs options restent possibles**
- **de proposer aux PVVIH, dont la situation individuelle le permet, des switchs dans un objectif de réduction des coûts, sous réserve :**
 - 1) **d'expliciter clairement au patient la motivation du changement et les éventuelles contraintes de prise en résultant,**
 - 2) **de recueillir sa pleine adhésion à cette attitude.**
- **de mettre en place des actions sensibilisant les différents acteurs (PVVIH, médecins, pharmaciens, soignants) au coût des traitements ARV et des études ayant pour objectif de démontrer la non-infériorité de traitements moins onéreux.**

7. Perspectives

7.1. Réservoirs

Les réservoirs du VIH sont constitués majoritairement de lymphocytes T CD4 infectés présents dans le sang et dans de nombreux tissus (tube digestif, ganglions, rate, foie, poumons et système nerveux central). La longue durée de vie de ces cellules latentes infectées ainsi que leur capacité proliférative est la principale cause de la persistance virale dans l'organisme [151].

La quantification de ces réservoirs par la mesure de l'ADN VIH total dans les cellules du sang périphérique peut être faite par PCR en temps réel [152]. Les résultats sont généralement exprimés par le nombre de copies d'ADN VIH total par million de cellules mononucléées circulantes (Peripheral Blood Mononuclear Cells [PBMC]). En l'absence de traitement ARV, les valeurs les plus élevées peuvent atteindre 4,5 à 5 log copies/10⁶ PBMC, en particulier en primo-infection et au stade de sida [153-156]. Les valeurs les plus faibles (< 2 log copies/10⁶ PBMC) sont observées chez les personnes « HIV controllers » [157]. Une quantité élevée d'ADN VIH est associée à un risque élevé de

progression vers le sida, vers un nombre de CD4 < 200/mm³ et vers le décès, de façon indépendante de l'ARN VIH et du nombre de lymphocytes CD4 [158]. Sous traitement ARV initié en infection chronique, on observe une diminution modeste du niveau d'ADN VIH durant la première année, suivie d'une longue phase de stabilité de l'ADN VIH même après plusieurs années de contrôle de la réplication du VIH [159]. Lorsque le traitement est initié en primo-infection, la réduction du niveau des réservoirs est significativement plus importante que lorsque le traitement est initié en phase chronique [2;160]. L'essai SALTO a permis de démontrer la valeur prédictive d'un taux d'ADN VIH bas sur le risque de rebond virologique après l'arrêt de traitements institués en phase chronique d'infection [161]. Un niveau d'ADN VIH bas (<2 log copies/million PBMC) a également été décrit chez des personnes présentant un contrôle de la réplication virale après l'arrêt du traitement initié en primo-infection [2;162].

Le marqueur ADN VIH était jusqu'à présent réservé aux protocoles de recherche. Il pourra s'avérer de plus en plus utile dans diverses circonstances cliniques. Notamment, il peut être intéressant de connaître le niveau d'ADN VIH lorsqu'est envisagé un allègement du traitement. Un niveau d'ADN VIH > 3 log copies/10⁶ PBMC a été associé à une fréquence d'échec accrue après une réduction d'une trithérapie vers une monothérapie d'IP/r [4].

7.2. Concept de contrôle viral post-arrêt de traitement

Ce concept est aussi appelé rémission. L'étude ANRS Visconti a montré qu'un contrôle spontané de la réplication virale après arrêt du traitement ARV depuis plus de huit ans était possible chez 10 à 15% de patients sélectionnés, ayant reçu un traitement ARV très précocement au cours de la primo-infection et poursuivi pendant plusieurs années [162]. Ces patients présentent un niveau d'ADN VIH particulièrement bas au moment de l'arrêt du traitement. Les patients dans cette situation n'ont pas le profil génétique particulier observé chez les « HIV controllers » (surexpression des allèles HLA-B*27 et HLA-B*57).

L'observation d'un contrôle virologique prolongé post-arrêt de traitement chez un enfant traité très précocement à la naissance renforce ce concept [163].

Ces données nouvelles constituent donc un argument en faveur de l'instauration précoce du traitement ARV lorsqu'on diagnostique une primo-infection, mais ne permettent pas d'émettre aujourd'hui des recommandations en termes d'arrêt du traitement ARV chez des personnes traitées depuis la primo-infection.

7.3. Concept de guérison

Des perspectives d'éradication virale sont envisagées à l'aide de nouvelles approches

- thérapies visant à réactiver les provirus latents (activateurs de la transcription, modificateurs de la chromatine). Les essais des inhibiteurs d'histone désacétylase (HDACi) ont montré leur capacité à réactiver les virus latents mais sans induire de décroissance significative du réservoir viral [164]. Leur association à des immunothérapies est envisagée.
- immunothérapies : agonistes de TLR7 ; anticorps anti-PD1 ; vaccination thérapeutique
- thérapies cellulaires et géniques visant à induire une résistance cellulaire au VIH, notamment des thérapies ciblant le CCR5 [165].

A ce jour, les stratégies visant à réactiver les provirus latents n'ont pas montré d'impact significatif sur le réservoir viral, mais des données récentes chez des macaques infectés par le SIV suggèrent qu'un traitement par agoniste de TLR7 [166] ou par des anticorps ciblant PD-1 pourraient avoir un impact sur le réservoir viral.

Ces nouvelles stratégies visant à l'éradication virale nécessitent de définir des schémas thérapeutiques optimaux, en prenant en compte la toxicité potentielle de ces thérapeutiques (risque oncogène théorique des traitements visant à réactiver les provirus, pathologies auto-immunes induites par les traitements anti-PD1...) pour définir les stratégies qui pourraient avoir une balance bénéfice/risque acceptable chez les PVVIH.

Références

- [1] Palmer S, Maldarelli F, Wiegand A, Bernstein B, Hanna GJ, Brun SC, et al. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 Mar 11;105(10):3879-84.
- [2] Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S, Prazuck T, Legac E, Melard A, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother* 2013 May;68(5):1169-78.
- [3] Guiguet M, Ghosn J, Duvivier C, Meynard JL, Gras G, Partisani M, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy as a maintenance strategy: an observational study [In Process Citation]. *AIDS* 2012 Nov 28;26(18):2345-250.
- [4] Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, Peytavin G, Duvivier C, Haim-Boukobza S, et al. Factors associated with virological failure in HIV-1-infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. *J Infect Dis* 2011 Oct 15;204(8):1211-6.
- [5] Pugliese P, Delpierre C, Cuzin L, Poizot-Martin I, Rey D, Saune K, et al. An undetectable polymerase chain reaction signal in routine HIV plasma viral load monitoring is associated with better virological outcomes in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2013 Jun 1;14(8):509-15.
- [6] Ghosn J, Leruez-Ville M, Blanche J, Delobelle A, Beaudoux C, Mascard L, et al. HIV-1 DNA Levels in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Cannabis Use are Associated With Intermittent HIV Shedding in Semen of Men Who Have Sex With Men on Successful Antiretroviral Regimens [In Process Citation]. *Clin Infect Dis* 2014 Jun 15;58(12):1763-170.
- [7] Chun TW, Murray D, Justement JS, Hallahan CW, Moir S, Kovacs C, et al. Relationship between residual plasma viremia and the size of HIV proviral DNA reservoirs in infected individuals receiving effective antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2011 Jul 1;204(1):135-8.
- [8] Gutmann C, Cusini A, Gunthard HF, Fux C, Hirschel B, Decosterd LA, et al. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS* 2010 Sep 24;24(15):2347-54.
- [9] Taylor S, Davies S. Antiretroviral drug concentrations in the male and female genital tract: implications for the sexual transmission of HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2010 Jul;5(4):335-43.
- [10] Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, McComsey GA, Godfrey C, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis* 2015 Jun 15;60(12):1842-51.
- [11] Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Tsukada K, Teruya K, et al. High Incidence of Renal Stones Among HIV-Infected Patients on Ritonavir-Boosted Atazanavir Than in Those Receiving Other Protease Inhibitor Containing Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2012 Nov 1;55(9):1262-9.
- [12] Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, Kikuchi Y, et al. Cumulative exposure to ritonavir-boosted atazanavir is associated with cholelithiasis in patients with HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother* 2014 May;69(5):1385-9.
- [13] Mills A, Crofoot G, Ortiz R, Rashbaum B, Towner W, Ward D, et al. Switching from twice-daily raltegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine to once-daily elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in virologically suppressed, HIV-1-infected subjects: 48 weeks data. *HIV Clin Trials* 2014 Mar;15(2):51-6.
- [14] Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, Di Perri G, Reynes J, Tebas P, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014 Jul 1;14(7):581-9.
- [15] Pozniak A, Markowitz M, Mills A, Stellbrink HJ, Antela A, Domingo P, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014 Jul 1;14(7):590-9.

- [16] 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* 2014 Jan 28;28(3):335-44.
- [17] Pinnetti C, Di Giambenedetto S, Maggiolo F, Lorenzini P, Fabbiani M, Tommasi C, et al. Simplification to co-formulated rilpivirine/emtricitabine/tenofovir in virologically suppressed patients: Data from a multicenter cohort. *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19812.
- [18] Puls R, Amin J, Losso M, Phanuphak P, Nwizu C, Orrell C, et al. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naïve adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2014 Apr 26;383(9927):1474-82.
- [19] 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.
- [20] Molto 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 Apr;70(4):1139-45.
- [21] Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martinez-Rebollar M, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:785-92.
- [22] Mondì A, Fabbiani M, Ciccarelli N, Colafigli M, D'Avino A, Borghetti A, et al. Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the AtLaS pilot study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015 Feb 26;70(6):1843-9.
- [23] Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suarez-Lozano I, Riera M, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015 Jul;15(7):775-84.
- [24] Katlama C, Assoumou L, Valantin MA, Soulie C, Duvivier C, Chablais L, et al. Maraviroc plus raltegravir failed to maintain virological suppression in HIV-infected patients with lipohypertrophy: results from the ROCnRAL ANRS 157 study. *J Antimicrob Chemother* 2014 Jun;69(6):1648-152.
- [25] Gantner P, Koeppl C, Partisani M, Batard ML, Bernard-Henry C, Cheneau C, et al. Efficacy and safety of switching to raltegravir plus atazanavir dual therapy in pretreated HIV-1-infected patients over 144 weeks: a cohort study. *Scand J Infect Dis* 2014 Sep 17;1-8.
- [26] Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE, Easley KA, Shenvi N, White K, et al. A switch in therapy to a reverse transcriptase inhibitor sparing combination of lopinavir/ritonavir and raltegravir in virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot randomized trial to assess efficacy and safety profile: the KITE study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012 Oct;28(10):1196-206.
- [27] Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Endo T, Horiba M, et al. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus Darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial. *PLoS One* 2013;8(8):e73639.
- [28] Maggiolo F, Di Filippo E, Valenti D, Ortega PS, Callegaro A. NRTI Sparing Therapy in Virologically Controlled HIV-1 Infected Subjects: Results of a Controlled, Randomized Trial (Probe). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 May 1;72(1):46-51.
- [29] Reliquet V, Chirouze C, Allavena C, Muret P, Peytavin G, Andre-Garnier E, et al. Nevirapine-raltegravir combination, an NRTI and PI/r sparing regimen, as maintenance antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2014;19(1):117-23.
- [30] Mathis S, Khanlari B, Pulido F, Schechter M, Negredo E, Nelson M, et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(7):e22003.

- [31] Paton NI, Stohr W, Arenas-Pinto A, Fisher M, Williams I, Johnson M, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2015 Oct;2(10):e417-ee26.
- [32] Castagna A, Spagnuolo V, Galli L, Vinci C, Nozza S, Carini E, et al. Simplification to atazanavir/ritonavir monotherapy for HIV-1 treated individuals on virological suppression: the MODAt trial. *AIDS* 2014 Jul 23;28(15):2269-79.
- [33] Rojas J, Blanco JL, Marcos MaA, Lonca M, Tricas A, Moreno L, et al. Dolutegravir monotherapy in HIV-infected patients with sustained viral suppression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2016 Mar 28.
- [34] Squires KE, Young B, De Jesus E, Bellos N, Murphy D, Ward D, et al. ARIES 144 week results: durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. *HIV Clin Trials* 2012 Sep;13(5):233-44.
- [35] Wohl DA, Bhatti L, Small CB, Edelstein H, Zhao HH, Margolis DA, et al. Simplification to abacavir/lamivudine + atazanavir maintains viral suppression and improves bone and renal biomarkers in ASSURE, a randomized, open label, non-inferiority trial. *PLoS One* 2014;9(5):e96187.
- [36] Wohl DA, Bhatti L, Small CB, Edelstein H, Zhao HH, Margolis DA, et al. The ASSURE study: HIV-1 suppression is maintained with bone and renal biomarker improvement 48 weeks after ritonavir discontinuation and randomized switch to abacavir/lamivudine+?+atazanavir. *HIV Med* 2016 Feb;17(2):106-17.
- [37] Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, Di Perri G, van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016 Jan;16(1):43-52.
- [38] Butler K, Inshaw J, Ford D, Bernays S, Scott K, Kenny J, et al. BREATHER (PENTA 16) short-cycle therapy (SCT) (5 days on/2 days off) in young people with chronic human immunodeficiency virus infection: an open, randomised, parallel-group Phase II/III trial. *Health Technol Assess* 2016 Jun;20(49):1-108.
- [39] Boffito M, Jackson A, Owen A, Becker S. New approaches to antiretroviral drug delivery: challenges and opportunities associated with the use of long-acting injectable agents. *Drugs* 2014 Jan;74(1):7-3.
- [40] Jotwani V, Li Y, Grunfeld C, Choi AI, Shlipak MG. Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors. *Am J Kidney Dis* 2012 May;59(5):628-35.
- [41] 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* 2010 Sep 1;51(5):496-505.
- [42] Deti EK, Thiebaut R, Bonnet F, Lawson-Ayayi S, Dupon M, Neau D, et al. Prevalence and factors associated with renal impairment in HIV-infected patients, ANRS C03 Aquitaine Cohort, France. *HIV Med* 2010 May;11(5):308-17.
- [43] Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011 Oct 15;204(8):1191-201.
- [44] Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012 Apr 24;26(7):867-75.
- [45] Young J, Schafer 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* 2012 Mar 13;26(5):567-75.
- [46] Morlat P, Vivot A, Vandenhende MA, Dauchy FA, Asselineau J, Deti 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(6):e66223.
- [47] Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis* 2013 May 1;207(9):1359-69.
- [48] Rodriguez-Novoa S, Labarga P, D'avolio A, Barreiro P, Albalade M, Vispo E, et al. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS* 2010 Apr 24;24(7):1064-6.

- [49] Poizot-Martin I, Solas C, Allemand J, Obry-Roguet V, Pradel V, Bregigeon S, et al. Renal impairment in patients receiving a tenofovir-cART regimen: impact of tenofovir trough concentration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 Apr 1;62(4):375-80.
- [50] Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Law M, Reiss P, Kirk O, et al. Development and validation of a risk score for chronic kidney disease in HIV infection using prospective cohort data from the D:A:D study. *PLoS Med* 2015 Mar;12(3):e1001809.
- [51] Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014 Jun 28;383(9936):2222-31.
- [52] Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO [In Process Citation]. *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19490.
- [53] Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS* 2013 Jul 17;27(11):1771-8.
- [54] Peters L, Grint D, Lundgren JD, Rockstroh JK, Soriano V, Reiss P, et al. Hepatitis C virus viremia increases the incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *AIDS* 2012 Sep 24;26(15):1917-26.
- [55] Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, De Jesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015 Apr 15;385(9987):2606-15.
- [56] Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014 Sep 1;67(1):52-8.
- [57] Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 Apr 15;71(5):530-7.
- [58] Fux CA, Rauch A, Simcock M, Bucher HC, Hirschel B, Opravil M, et al. Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2008;13(8):1077-82.
- [59] 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 Dec 1;200(11):1746-54.
- [60] 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(7):1063-72.
- [61] Bedimo RJ, Drechsler H, Jain M, Cutrell J, Zhang S, Li X, et al. The RADAR study: week 48 safety and efficacy of RAltegravir combined with boosted DARunavir compared to tenofovir/emtricitabine combined with boosted darunavir in antiretroviral-naïve patients. Impact on bone health. *PLoS One* 2014;9(8):e106221.
- [62] McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011 Jun 15;203(12):1791-801.
- [63] Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010 Oct 15;51(8):963-72.
- [64] Huang JS, Hughes MD, Riddler SA, Haubrich RH. Bone mineral density effects of randomized regimen and nucleoside reverse transcriptase inhibitor selection from ACTG A5142. *HIV Clin Trials* 2013 Sep;14(5):224-34.

- [65] Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, De Jesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004 Jul 14;292(2):191-201.
- [66] Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009 Nov 15;49(10):1591-601.
- [67] 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* 2000 Mar 10;14(4):F63-F67.
- [68] Moore AL, Vashisht A, Sabin CA, Mocroft A, Madge S, Phillips AN, et al. Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. *AIDS* 2001 Sep 7;15(13):1731-3.
- [69] Jain RG, Lenhard JM. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. *J Biol Chem* 2002 May 31;277(22):19247-50.
- [70] Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheski KE, Dusso AS. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS* 2003 Mar 7;17(4):513-20.
- [71] Herzmann C, Arasteh K. Efavirenz-induced osteomalacia. *AIDS* 2009 Jan 14;23(2):274-5.
- [72] Fabbriani G, De Socio GV. Efavirenz and bone health. *AIDS* 2009 Jun 1;23(9):1181.
- [73] Theodorou M, Serste T, Van Gossum M, Dewit S. Factors associated with vitamin D deficiency in a population of 2044 HIV-infected patients. *Clin Nutr* 2014 Apr;33(2):274-9.
- [74] Crutchley RD, Gathe J, Mayberry C, Trieu A, Abughosh S, Garey KW. Risk factors for vitamin D deficiency in HIV-infected patients in the south central United States. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012 May;28(5):454-9.
- [75] Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, Reekie J, Knysz B, Losso M, et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2011 Jun 19;25(10):1305-15.
- [76] Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, Elzi L, Schmid P, Dang T, et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naïve and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS* 2010 May 15;24(8):1127-34.
- [77] Van Den Bout-Van Den Beukel, Fievez L, Michels M, Sweep FC, Hermus AR, Bosch ME, et al. Vitamin D deficiency among HIV type 1-infected individuals in the Netherlands: effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008 Nov;24(11):1375-82.
- [78] Welz T, Childs K, Ibrahim F, Poulton M, Taylor CB, Moniz CF, et al. Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. *AIDS* 2010 Jul 31;24(12):1923-8.
- [79] Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, Ghosn J, Rozenberg S, Murphy RL, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naïve patients. *AIDS* 2009 Apr 27;23(7):817-24.
- [80] Moyle GJ, Hardy H, Farajallah A, McGrath SJ, Kaplita S, Ward D. Changes in bone mineral density after 96 weeks of treatment with atazanavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir plus tenofovir DF/emtricitabine in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: the CASTLE body composition substudy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015 Jan 1;68(1):40-5.
- [81] Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Aug 15;51(5):554-61.
- [82] Amiel C, Ostertag A, Slama L, Baudoin C, N'Guyen T, Lajeunie E, et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res* 2004 Mar;19(3):402-9.
- [83] Piso RJ, Rothen M, Rothen JP, Stahl M. Markers of bone turnover are elevated in patients with antiretroviral treatment independent of the substance used. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 Apr;56(4):320-4.
- [84] Haskelberg H, Mallon PW, Hoy J, Amin J, Moore C, Phanuphak P, et al. Bone mineral density over 96 weeks in adults failing first-line therapy randomized to raltegravir/lopinavir/ritonavir compared with standard second-line therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014 Oct 1;67(2):161-8.

- [85] Scourfield A, Zheng J, Chinthapalli S, Waters L, Martin T, Mandalia S, et al. Discontinuation of Atripla as first-line therapy in HIV-1 infected individuals. *AIDS* 2012 Jul 17;26(11):1399-401.
- [86] Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med* 2014 Jul 1;161(1):1-10.
- [87] Napoli AA, Wood JJ, Coumbis JJ, Soitkar AM, Seekins DW, Tilson HH. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19214.
- [88] Smith C, Ryom L, Monforte A, Reiss P, Mocroft A, El-Sadr W, et al. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D:A:D study [In Process Citation]. *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19512.
- [89] Mothapo KM, Schellekens A, Van Crevel R, Keuter M, Grintjes-Huisman K, Koopmans P, et al. Improvement of Depression and Anxiety after Discontinuation of Long-Term Efavirenz Treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2015 Mar 25;14(6):811-8.
- [90] 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 Sep;14(5):216-23.
- [91] Waters L, Fisher M, Winston A, Higgs C, Hadley W, Garvey L, et al. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS* 2011 Jan 2;25(1):65-71.
- [92] Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, Mercier I, Cavassini M, Mello AF, et al. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). *AIDS* 2011 Jul 31;25(12):1481-7.
- [93] Harris M, Larsen G, Montaner JS. Exacerbation of depression associated with starting raltegravir: a report of four cases. *AIDS* 2008 Sep 12;22(14):1890-2.
- [94] Lafay-Chebassier C, Chavant F, Favreliere S, Pizzoglio V, Perault-Pochat MC. Drug-induced Depression: a Case/Non Case Study in the French Pharmacovigilance Database. *Therapie* 2015 Jun 8;70(5):425-32.
- [95] Kheloufi F, Allemand J, Mokhtari S, Default A. Psychiatric disorders after starting dolutegravir: report of four cases. *AIDS* 2015;29(13):1723-5.
- [96] Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *The Lancet HIV* 2015;2(4):e127-e136.
- [97] Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology* 2010 Sep;52(3):1143-55.
- [98] Matthews G, Neuhaus J, Bhagani S, Mehta S, Vlahakis E, Doroana M, et al. Baseline prevalence and predictors of liver fibrosis among HIV-positive individuals: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med* 2015 Apr;16 Suppl 1:129-36.
- [99] Anderson JP, Tchetgen Tchetgen EJ, Lo Re V, Tate JP, Williams PL, Seage GR, et al. Antiretroviral therapy reduces the rate of hepatic decompensation among HIV- and hepatitis C virus-coinfected veterans. *Clin Infect Dis* 2014 Mar;58(5):719-27.
- [100] Morse CG, McLaughlin M, Matthews L, Proschan M, Thomas F, Gharib AM, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatic Fibrosis in HIV-1-Monoinfected Adults With Elevated Aminotransferase Levels on Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2015 Feb 13;60(10):1569-78.
- [101] Kovari H, Sabin CA, Ledergerber B, Ryom L, Worm SW, Smith C, et al. Antiretroviral drug-related liver mortality among HIV-positive persons in the absence of hepatitis B or C virus coinfection: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs study. *Clin Infect Dis* 2013 Mar;56(6):870-9.
- [102] Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, Orlando G, D'Amico R, Ligabue G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. *Clin Infect Dis* 2008 Jul 15;47(2):250-7.

- [103] Akhtar MA, Mathieson K, Arey B, Post J, Prevet R, Hillier A, et al. Hepatic histopathology and clinical characteristics associated with antiretroviral therapy in HIV patients without viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008 Dec;20(12):1194-204.
- [104] Blanco F, Barreiro P, Ryan P, Vispo E, Martin-Carbonero L, Tuma P, et al. Risk factors for advanced liver fibrosis in HIV-infected individuals: role of antiretroviral drugs and insulin resistance. *J Viral Hepat* 2011 Jan;18(1):11-6.
- [105] Han SH, Kim SU, Kim CO, Jeong SJ, Park JY, Choi JY, et al. Abnormal liver stiffness assessed using transient elastography (Fibroscan) in HIV-infected patients without HBV/HCV coinfection receiving combined antiretroviral treatment. *PLoS One* 2013;8(1):e52720.
- [106] Fernandez-Montero JV, Barreiro P, Vispo E, Labarga P, Sanchez-Parra C, de Mendoza C, et al. Liver fibrosis progression in HIV-HCV-coinfected patients treated with distinct antiretroviral drugs and impact of pegylated interferon/ribavirin therapy. *Antivir Ther* 2014;19(3):287-92.
- [107] 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* 2014 May 15;28(8):1181-91.
- [108] Klein DB, Leyden WA, Xu L, Chao CR, Horberg MA, Towner WJ, et al. Declining Relative Risk for Myocardial Infarction Among HIV-Positive Compared With HIV-Negative Individuals With Access to Care. *Clin Infect Dis* 2015 Apr 15;60(8):1278-180.
- [109] Rasmussen LD, Helleberg M, May MT, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, et al. Myocardial Infarction Among Danish HIV-Infected Individuals: Population-Attributable Fractions Associated With Smoking. *Clin Infect Dis* 2015 May 1;60(9):1415-123.
- [110] Campo R, De Jesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* 2013 Jun;56(11):1637-145.
- [111] Echeverria P, Bonjoch A, Puig J, Molto 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(2):e84676.
- [112] Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, Gutierrez F, Saumoy M, Antela A, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010 Jul 17;24(11):1697-707.
- [113] Martinez E, d'Albuquerque PM, Perez I, Pich J, Gatell JM. Abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine in virologically suppressed patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013 Feb;29(2):235-41.
- [114] Lake JE, McComsey GA, Hulgian TM, Wanke CA, Mangili A, Walmsley SL, et al. A randomized trial of Raltegravir replacement for protease inhibitor or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor in HIV-infected women with lipohypertrophy. *AIDS Patient Care STDS* 2012 Sep;26(9):532-40.
- [115] McComsey GA, Kitch D, Sax PE, Tebas P, Tierney C, Jahed NC, et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. *Clin Infect Dis* 2011 Jul 15;53(2):185-96.
- [116] McComsey GA, Daar ES, O'Riordan M, Collier AC, Kosmiski L, Santana JL, et al. Changes in fat mitochondrial DNA and function in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir DF-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: AIDS Clinical Trials Group study A5224s, substudy of A5202. *J Infect Dis* 2013 Feb 15;207(4):604-11.
- [117] Tebas P, Sension M, Arribas J, Duiculescu D, Florence E, Hung CC, et al. Lipid levels and changes in body fat distribution in treatment-naive, HIV-1-Infected adults treated with rilpivirine or Efavirenz for 96 weeks in the ECHO and THRIVE trials. *Clin Infect Dis* 2014 Aug;59(3):425-34.
- [118] Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS* 2006 Oct 24;20(16):2043-50.

- [119] Valantin MA, Lanoy E, Bentata M, Kalmykova O, Boutekadjirt A, Allavena C, et al. Recovery of fat following a switch to nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing therapy in patients with lipoatrophy: results from the 96-week randomized ANRS 108 NoNuke Trial. *HIV Med* 2008 Oct;9(8):625-35.
- [120] Tebas P, Zhang J, Hafner R, Tashima K, Shevitz A, Yarasheski K, et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipoatrophy: results of ACTG A5110. *J Antimicrob Chemother* 2009 May;63(5):998-005.
- [121] Curran A, Martinez E, Saumoy M, del Rio L, Crespo M, Larrousse M, et al. Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir: SPIRAL-LIP substudy. *AIDS* 2012 Feb 20;26(4):475-81.
- [122] Martin A, Moore CL, Mallon PW, Hoy JF, Emery S, Bellosso WH, et al. HIV Lipodystrophy in Participants Randomised to Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) +2-3 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (N(t)RTI) or LPV/r + Raltegravir as Second-Line Antiretroviral Therapy [In Process Citation]. *PLoS One* 2013;8(10):e77138.
- [123] Guaraldi G, Zona S, Cossarizza A, Vernacotola L, Carli F, Lattanzi A, et al. Switching to darunavir/ritonavir monotherapy vs. triple-therapy on body fat redistribution and bone mass in HIV-infected adults: the Monarch randomized controlled trial. *Int J STD AIDS* 2014 Mar;25(3):207-12.
- [124] Valantin MA, Kolta S, Flandre P, Algarte Genin M, Meynard JL, Ponscarne D, et al. Body fat distribution in HIV-infected patients treated for 96 weeks with darunavir/ritonavir monotherapy versus darunavir/ritonavir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the MONOI-ANRS136 substudy. *HIV Med* 2012 Sep;13(8):505-15.
- [125] de Waal R, Cohen K, Maartens G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *PLoS One* 2013;8(5):e63623.
- [126] Erlandson KM, Kitch D, Tierney C, Sax PE, Daar ES, Melbourne KM, et al. Impact of randomized antiretroviral therapy initiation on glucose metabolism. *AIDS* 2014 Jun 19;28(10):1451-61.
- [127] Dejkhamron P, Unachak K, Aurrpibul L, Sirisanthana V. Insulin resistance and lipid profiles in HIV-infected Thai children receiving lopinavir/ritonavir-based highly active antiretroviral therapy [In Process Citation]. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014 May;27(5-6):403-12.
- [128] Noor MA, Parker RA, O'Mara E, Grasela DM, Currie A, Hodder SL, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS* 2004 Nov 5;18(16):2137-44.
- [129] Capel E, Auclair M, Caron-Debarle M, Capeau J. Effects of ritonavir-boosted darunavir, atazanavir and lopinavir on adipose functions and insulin sensitivity in murine and human adipocytes. *Antivir Ther* 2012;17(3):549-56.
- [130] Martinez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999 May 7;13(7):805-10.
- [131] Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, Domingo JC, Arroyo JA, Sambeat MA, et al. Switching to nevirapine decreases insulin levels but does not improve subcutaneous adipocyte apoptosis in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *J Infect Dis* 2001 Nov 1;184(9):1197-201.
- [132] Bigoloni A, Gianotti N, Spagnuolo V, Galli L, Nozza S, Cossarini F, et al. Long-term glucose tolerance in highly experienced HIV-infected patients receiving nucleoside analogue-sparing regimens. *AIDS* 2012 Sep 10;26(14):1837-40.
- [133] Walensky RP, Sax PE, Nakamura YM, Weinstein MC, Pei PP, Freedberg KA, et al. Economic savings versus health losses: the cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy in the United States. *Ann Intern Med* 2013 Jan 15;158(2):84-92.
- [134] Sweet DE, Altice L, Cohen J, Vandewalle B. Cost-Effectiveness of Single- Versus Generic Multiple-Tablet Regimens for Treatment of HIV-1 Infection in the United States. *PLoS One* 2016;11(1):e0147821.

- [135] Engsig FN, Gerstoft JF, Helleberg MF, Nielsen LN FAU - Kronborg G, Kronborg GF, Mathiesen LR FAU - Obel N, et al. Effectiveness of antiretroviral therapy in individuals who for economic reasons were switched from a once-daily single-tablet regimen to a triple-tablet regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014 Aug 8;166(4):407-13.
- [136] Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009 Feb 15;48(4):484-8.
- [137] Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS One* 2012;7(2):e31591.
- [138] Dejesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF, et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Jun 1;51(2):163-74.
- [139] Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, et al. Lower Pill Burden and Once-Daily Antiretroviral Treatment Regimens for HIV Infection: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Infectious Diseases* 2014 May 1;58(9):1297-307.
- [140] Ramjan R, Calmy A, Vitoria M, Mills EJ, Hill A, Cooke G, et al. Systematic review and meta-analysis: Patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health* 2014 May;19(5):501-13.
- [141] Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S. Meta-Analysis of Studies Comparing Single and Multi-Tablet Fixed Dose Combination HIV Treatment Regimens. *Medicine (Baltimore)* 2015 Oct;94(42):e1677.
- [142] Engelhard EAN, Smit C, Vervoort SCJM, Smit PJ, Nieuwkerk PT, Kroon FP, et al. Patients' Willingness to Take Multiple-Tablet Antiretroviral Therapy Regimens for Treatment of HIV. *Drugs Real World Outcomes* 2016 Jun 2;3(2):223-30.
- [143] Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS* 2010 Nov 27;24(18):2835-40.
- [144] Stoll M, Kollan C, Bergmann F, Bogner J, Faetkenheuer G, Fritzsche C, et al. Calculation of direct antiretroviral treatment costs and potential cost savings by using generics in the German HIV ClinSurv cohort. *PLoS One* 2011;6(9):e23946.
- [145] Llibre JM, Cardona G, Santos JR, Andreu A, Estrada JO, Ara J, et al. Antiretroviral treatment switch strategies for lowering the costs of antiretroviral therapy in subjects with suppressed HIV-1 viremia in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013;5:215-21.
- [146] Restelli U, Andreoni M, Antinori A, Bonfanti M, Di Perri G, Galli M, et al. Budget impact analysis of antiretroviral less drug regimen simplification in HIV-positive patients on the Italian National Health Service. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014;6:409-14.
- [147] Gazzard B, Hill A, Anceau A. Cost-efficacy analysis of the MONET trial using UK antiretroviral drug prices. *Appl Health Econ Health Policy* 2011 Jul 1;9(4):217-23.
- [148] Pasquau J, Gostkorszewicz J, Ledesma F, Anceau A, Hill A, Moecklinghoff C. Budget impact analysis of switching to darunavir/ritonavir monotherapy for HIV-infected people in Spain. *Appl Health Econ Health Policy* 2012 Mar 1;10(2):139-41.
- [149] Despiegel N, Anger D, Martin M, Monga N, Cui Q, Rocchi A, et al. Cost-Effectiveness of Dolutegravir in HIV-1 Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients in Canada. *Infect Dis Ther* 2015 Sep;4(3):337-53.
- [150] Pialoux G, Marcelin AG, Despiegel N, Espinas C, Cawston H, Finkielsztejn L, et al. Cost-Effectiveness of Dolutegravir in HIV-1 Treatment-Experienced (TE) Patients in France. *PLoS One* 2015;10(12):e0145885.
- [151] Trono D, Van Lint C, Rouzioux C, Verdin E, Barre-Sinoussi F, Chun TW, et al. HIV persistence and the prospect of long-term drug-free remissions for HIV-infected individuals. *Science* 2010 Jul 9;329(5988):174-80.
- [152] Avettand-Fenoel V, Chaix ML, Blanche S, Burgard M, Floch C, Toure K, et al. LTR real-time PCR for HIV-1 DNA quantitation in blood cells for early diagnosis in infants born to seropositive mothers treated in HAART area (ANRS CO 01). *J Med Virol* 2009 Feb;81(2):217-23.

- [153] Lewin SR, Rouzioux C. HIV cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials? *AIDS* 2011 Apr 24;25(7):885-97.
- [154] Ghosn J, Viard JP, Katlama C, de Almeida M, Tubiana R, Letourneur F, et al. Evidence of genotypic resistance diversity of archived and circulating viral strains in blood and semen of pre-treated HIV-infected men. *AIDS* 2004 Feb 20;18(3):447-57.
- [155] Avettand-Fenoel V, Bouteloup V, Melard A, Fagard C, Chaix ML, Leclercq P, et al. Higher HIV-1 DNA associated with lower gains in CD4 cell count among patients with advanced therapeutic failure receiving optimized treatment (ANRS 123--ETOILE). *J Antimicrob Chemother* 2010 Oct;65(10):2212-4.
- [156] Avettand-Fènoël V, Hocqueloux L, Ghosn J, Cheret A, Frange P, Melard A, et al. Total HIV-1 DNA, a Marker of Viral Reservoir Dynamics with Clinical Implications. *Clinical Microbiology Reviews* 2016 Oct 1;29(4):859-80.
- [157] Lambotte O, Boufassa F, Madec Y, Nguyen A, Goujard C, Meyer L, et al. HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis* 2005 Oct 1;41(7):1053-6.
- [158] Rouzioux C, Hubert JB, Burgard M, Deveau C, Goujard C, Bary M, et al. Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts. *J Infect Dis* 2005 Jul 1;192(1):46-55.
- [159] Viard JP, Burgard M, Hubert JB, Aaron L, Rabian C, Pertuiset N, et al. Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. *AIDS* 2004 Jan 2;18(1):45-9.
- [160] Laanani M, Ghosn J, Essat A, Melard A, Seng R, Gousset M, et al. Impact of the Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy During Primary HIV-1 Infection on the Decay of Cell-Associated HIV-DNA. *Clin Infect Dis* 2015 Jun 1;60(11):1715-21.
- [161] Assoumou L, Weiss L, Piketty C, Burgard M, Melard A, Girard PM, et al. A low HIV-DNA level in peripheral blood mononuclear cells at antiretroviral treatment interruption predicts a higher probability of maintaining viral control. *AIDS* 2015 Sep 24;29(15):2003-7.
- [162] Saez-Cirion A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecuroux C, et al. Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog* 2013 Mar;9(3):e1003211.
- [163] Frange P, Faye A, Avettand-Fenoel V, Bellaton E, Descamps D, Angin M, et al. HIV-1 virological remission lasting more than 12 years after interruption of early antiretroviral therapy in a perinatally infected teenager enrolled in the French ANRS EPF-CO10 paediatric cohort: a case report. *Lancet HIV* 2016 Jan;3(1):e49-e54.
- [164] Elliott JH, Wightman F, Solomon A, Ghneim K, Ahlers J, Cameron MJ, et al. Activation of HIV transcription with short-course vorinostat in HIV-infected patients on suppressive antiretroviral therapy. *PLoS Pathog* 2014 Oct;10(10):e1004473.
- [165] Hutter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Mussig A, Allers K, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009 Feb 12;360(7):692-8.
- [166] Rebbapragada I, Birkus G, Perry J, Xing W, Kwon H, Pflanz S. Molecular Determinants of GS-9620-Dependent TLR7 Activation. *PLoS One* 2016;11(1):e0146835.

Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

• Degré de force des recommandations

- A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

• Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

- I** = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.
- II** = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.
- III** = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicités à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **novembre 2016** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS
Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Prise en charge des
situations d'échec virologique
(novembre 2016)

Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

Commission « *Traitement antirétroviral* »

Sous la direction du Pr Bruno HOEN, CHU Pointe-à-Pitre

Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

Personne auditionnée

Constance DELAUGERRE	CHU Saint Louis-Lariboisière, Paris
----------------------	-------------------------------------

Traitement de l'infection à VIH-1 chez l'adulte : Prise en charge des situations d'échec virologique

Introduction

L'objectif du traitement ARV doit être, en toute situation, l'obtention et le maintien d'une charge virale (CV) < 50 copies/ml, ce qui maximalise la restauration immunitaire, minimise le risque de sélection de virus résistants et réduit la morbidité associée au VIH.

Les situations d'échec virologique doivent être détectées par des contrôles réguliers de la CV (M1, M3, M6 puis tous les 6 mois), les causes identifiées et corrigées précocement pour rétablir le succès virologique et prévenir l'accumulation de mutations de résistance. L'émergence de mutations de résistance sous traitement antirétroviral a largement diminué au cours des 15 dernières années du fait de la puissance des ARV actuels et du monitoring virologique régulier (Assoumou L, XXV International HIV Drug Resistance Workshop, Boston, 2016, abs 62) [1]. Les virus multi-résistants sont actuellement principalement retrouvés chez des PVVIH ayant des histoires thérapeutiques anciennes et complexes. Dans la plupart de ces cas, un traitement adapté permet l'obtention d'une CV indétectable. Les stratégies d'allègement thérapeutique doivent être particulièrement prudentes du fait du risque d'échec virologique dans ces situations de virus multi-résistants.

Définitions

La non-réponse au traitement se définit comme une réduction de la CV de moins de 2 log copies/ml un mois après l'introduction du 1^{er} traitement, ou de moins de 1 log un mois après l'introduction d'un traitement d'efficacité suboptimale prescrit en situation d'échec virologique avec multirésistance.

L'échec initial se définit comme la persistance d'une CV > 50 copies/ml au-delà de 6 mois après l'instauration du traitement. Néanmoins, le délai pour l'obtention d'une CV indétectable est d'autant plus long que la CV à l'instauration du traitement est élevée et dans certaines situations, le délai acceptable pour l'obtention d'une CV indétectable peut être porté à 12 mois, sous réserve d'une CV < 200 copies/ml à 6 mois et d'une cinétique de décroissance régulière.

Le rebond virologique se définit comme une CV > 50 copies/ml après une période de succès virologique, confirmé sur deux prélèvements consécutifs.

Le *blip* de la CV se définit comme une virémie transitoire de faible amplitude (< 1000 copies/ml) sur un prélèvement unique, non confirmée sur le prélèvement de contrôle au cours du mois suivant (sur lequel la CV doit être redevenue < 50 copies/ml). Ce blip correspond habituellement à un accident répliatif ponctuel, parfois associé à un épisode infectieux intercurrent. Les blips n'ont pas de conséquences en termes de risque d'échec virologique ultérieur ou d'évolution des lymphocytes CD4. Ils ne doivent pas conduire à une intervention thérapeutique en dehors d'un renforcement de l'observance si nécessaire, ou de la recherche d'un problème d'ordre pharmacologique (absorption, interaction médicamenteuse).

On peut distinguer les situations de *réplication virale faible* (CV détectable < 200 copies/ml) et les *échecs virologiques avérés* (CV > 200 copies/ml), confirmés sur deux prélèvements consécutifs, dont les conséquences et la prise en charge sont distinctes.

Evaluation d'un échec virologique

Devant toute situation d'échec virologique, il convient de :

- Confirmer l'échec virologique : toute CV détectable doit être contrôlée dans un délai maximum d'un mois ; une 2^{ème} mesure détectable confirme l'échec et le distingue d'un blip.
- Connaître l'état immunologique du sujet : état clinique, nadir des CD4, dernière mesure des CD4.
- Évaluer l'observance et rechercher notamment des facteurs associés à une moins bonne observance : effets indésirables du traitement ; difficultés psychologiques ; troubles neurocognitifs ; addictions ; précarité sociale...
- Réaliser une évaluation pharmacologique : adéquation des doses et respect des horaires de prise, notamment vis à vis des repas; recherche d'interactions médicamenteuses; dosages des concentrations plasmatiques résiduelles d'ARV.
- Reconstituer l'histoire thérapeutique complète et analyser les échecs précédents : tolérance des traitements antérieurs ; échecs virologiques des régimes thérapeutiques antérieurement reçus. En cas d'antécédent d'échec virologique sous un traitement comportant une molécule vis à vis de laquelle le VIH a une barrière génétique basse (lamivudine/emtricitabine, névirapine, efavirenz, rilpivirine, étravirine, raltégravir, elvitégravir), il faut considérer qu'il existe une résistance potentielle à ces ARV même si elle n'a pas été documentée par un test génotypique.
- Effectuer un bilan des résistances en colligeant les résultats des tests génotypiques de résistance antérieurs (re-analysés avec le dernier algorithme) et réaliser un test génotypique de résistance sur l'ARN VIH plasmatique, comportant l'analyse des gènes de la transcriptase inverse, de la protéase et de l'intégrase, et selon les cas l'analyse du gène de l'enveloppe dans la région gp41 au cas où un IF est envisagé. Un test de tropisme peut également être réalisé pour rechercher la présence de virus ayant un tropisme pour CXCR4 qui contre-indiquerait l'utilisation des antagonistes de CCR5. Les tests génotypiques de résistance sont idéalement réalisés sous le traitement ayant entraîné l'échec virologique et interprétés selon les dernières recommandations du groupe AC11 de l'ANRS (www.hivfrenchresistance.org). Il n'est pas recommandé de réaliser un test phénotypique de résistance. En cas de CV < 1000 copies/ml, des difficultés d'amplification de l'ARN VIH sont prévisibles et la concentration préalable d'un volume plus important de plasma peut être réalisée pour augmenter la sensibilité du test. En cas d'échec d'amplification de l'ARN VIH plasmatique, on peut envisager, après concertation avec le virologue, la réalisation d'un test génotypique de résistance sur l'ADN VIH dans les cellules du sang périphérique. Le profil de mutations de résistance effectué à partir de l'ADN-VIH est toutefois moins informatif que celui obtenu en cumulant l'ensemble des génotypes de résistances effectués à partir du virus plasmatique lors des échecs précédents; on doit donc tenir compte des mutations identifiées mais on ne peut exclure l'existence de mutations non détectées (mauvaise valeur prédictive négative) [2]. C'est pourquoi, il est indispensable de tenir compte des résultats de tous les tests génotypiques de résistance réalisés antérieurement (génotype cumulé). Les résultats des tests génotypiques de résistance antérieurs doivent être réinterprétés à l'aide de l'algorithme le plus récent de l'AC11 de l'ANRS.

Les conséquences et la conduite à tenir devant un échec virologique diffèrent selon le niveau de réplication virale.

Conduite à tenir en cas d'une réplication virale faible (CV < 200 copies/ml)

Les conséquences d'une réplication virale résiduelle confirmée entre 50 et 200 copies/ml ne sont pas aussi clairement établies qu'en cas de réplication > 200 copies/ml. Une surveillance particulière est requise et une intervention éventuelle adaptée à la nature du traitement ARV en cours. Si le sujet reçoit un traitement comportant des ARV pour lesquels le VIH a une faible barrière génétique (lamivudine/emtricitabine, névirapine, efavirenz, rilpivirine, étravirine, raltégravir, elvitégravir), le risque de sélection de mutations de résistance supplémentaires augmente avec le niveau de réplication virale et sa durée [3;4]. Le risque de sélection de mutation de résistance supplémentaire est plus faible si le sujet reçoit un traitement par IP/r. Ce risque peut néanmoins exister vis-à-vis des autres ARV associés à l'IP/r s'ils ne sont pas pleinement actifs [5].

En priorité, les causes identifiées lors du bilan d'évaluation de l'échec virologique (Cf. supra) doivent être corrigées : notamment renforcement de l'observance ; adaptation de dose, guidée par les résultats des dosages pharmacologiques ; correction d'une interaction pharmacologique. En cas de

difficultés d'observance non liées à des effets indésirables, un changement de traitement n'est généralement pas la réponse la plus appropriée. Si l'inobservance est liée à des effets indésirables ou une inadéquation du schéma posologique avec le rythme de vie du sujet, ce changement peut être considéré. La simplification du traitement (nombre de prises, nombre de comprimés) peut permettre d'améliorer l'observance. En dehors de ces situations d'inobservance, la persistance de la réplication virale, d'autant plus que celle-ci augmente et se rapproche du seuil de 200 copies/ml et que le sujet reçoit un traitement par INNTI ou INI, justifie une modification rapide de traitement pour prévenir la sélection de nouvelles mutations (**BII**). A ce niveau de réplication virale résiduelle, le génotypage de résistance se heurte plus fréquemment à des échecs d'amplification (55% d'échecs quand la CV est < 500 copies/ml) [6]. Le choix se portera de préférence vers un traitement comportant un IP/r. Après un changement de traitement ARV pour échec virologique, un contrôle précoce (au bout d'un mois) de la CV et de la tolérance du nouveau traitement est nécessaire.

Conduite à tenir en cas d'un échec virologique avéré (CV > 200 copies/ml)

La persistance d'une réplication virale > 200 copies/ml sous pression de sélection thérapeutique expose au risque de sélection et d'accumulation de mutations de résistance et à une détérioration immunologique pouvant conduire à une progression clinique et à une augmentation du risque de transmission du VIH.

Une intervention rapide, dans les semaines suivant la mise en évidence de l'échec virologique, est nécessaire quel que soit le niveau de CD4. En priorité, les causes identifiées lors du bilan d'évaluation de l'échec virologique, telles qu'un problème d'observance ou une cause pharmacologique doivent être corrigées (Cf. supra). La mise en évidence de nouvelles mutations de résistance sur le test génotypique de résistance impose une intervention rapide pour éviter leur accumulation, en particulier en cas de traitement par INNTI ou INI. Le choix du nouveau traitement est idéalement discuté au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant cliniciens, virologue, et pharmacologue. Sauf cas particuliers, il n'est pas souhaitable de réaliser des interruptions thérapeutiques.

Avec les ARV actuellement disponibles (Cf. [annexe "Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux commercialisés"](#)) l'objectif d'obtenir une CV indétectable peut être atteint dans la majorité des cas, y compris chez les PVVIH avec un long historique ARV et la présence de mutations de résistance à plus d'une classe. Il convient de privilégier, chaque fois que possible, les associations évaluées dans des essais thérapeutiques.

La situation optimale est celle où l'on peut construire un schéma thérapeutique comportant trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique et du génotype cumulé, réinterprété avec l'algorithme le plus récent.

Peut être considéré comme actif un ARV :

- appartenant à une classe non encore utilisée ;
- appartenant à une classe déjà utilisée mais pour lequel le(s) génotype(s) de résistance actuel et cumulés permettent de penser que cet ARV est actif.

Le nouveau traitement associera de préférence un IP/r actif (essentiellement darunavir/r ; exceptionnellement le tipranavir/r ; l'association de deux IP n'est pas recommandée), associé à deux autres ARV actifs à choisir parmi :

- l'étravirine (qui reste fréquemment active même en cas de résistance à efavirenz et/ou névirapine, alors qu'il existe une résistance croisée avec rilpivirine) ;
- le raltégravir (en particulier en association au darunavir/r et à l'étravirine [7] ;
- le dolutégravir qui reste généralement actif, à la posologie de 50 mg x2/j, en cas de mutations de résistance au raltégravir ou à l'elvitégravir [8]. L'association du dolutégravir avec l'étravirine ne doit pas être utilisée, sauf en association à un IP/r pour compenser l'effet inducteur enzymatique de l'étravirine sur le métabolisme du dolutégravir ;
- il n'y a pas de données disponibles à ce jour concernant l'utilisation de l'elvitégravir/c chez les patients en situation d'échec virologique ;

- maraviroc, à condition qu'un test de tropisme, réalisé au moment de l'échec ou antérieurement, n'ait pas détecté de virus utilisant le corécepteur CXCR4 ;
- enfuvirtide (mais dont l'utilisation prolongée est limitée par sa forme injectable) ;
- un ou plusieurs INTI. En cas de multirésistance aux INTI (≥ 3 TAM + M184V), il peut persister une activité résiduelle de l'abacavir et du ténofovir. Toutefois, le maintien d'INTI en cas de multirésistance à cette classe d'antirétroviraux ne se justifie pas lorsqu'au moins trois autres antirétroviraux pleinement actifs sont disponibles [9].
- Avant d'arrêter un INTI actif sur le VHB (lamivudine/emtricitabine, et surtout ténofovir), il est impératif de vérifier le statut VHB.

Dans l'essai TRIO, chez des patients en échec virologique (> 1000 copies/ml) ; naïfs de darunavir, étravirine et raltégravir ; ayant ≥ 3 mutations de résistance aux INTI ; ≥ 3 mutations de résistance aux IP/r mais une susceptibilité conservée au darunavir ; un antécédent d'échec sous INNTI mais une susceptibilité conservée à l'étravirine ; l'association de darunavir/r (600/100 mg x 2/j), étravirine, et raltégravir, avec ou sans INTI et enfuvirtide, a permis d'obtenir une CV < 50 copies/ml chez 86% des patients à la 48^{ème} semaine [7].

L'essai SAILING a démontré la supériorité du dolutégravir (50 mg x1/j) sur le raltégravir (400 mg x2/j) chez des sujets prétraités ayant une résistance à au moins deux classes d'antirétroviraux mais naïfs d'INI [10].

Dans les essais VIKING chez des sujets prétraités, avec un virus résistant au raltégravir et à l'élvitégravir, le dolutégravir, à la dose de 50 mg 2 fois par jour, associé à un traitement de fond optimisé a permis d'obtenir une CV indétectable chez 69% des patients à S24 et 56% à S48 [8].

En cas de CV < 4 log copies/ml, un changement partiel comportant au moins deux médicaments actifs, dont un IP/r, peut être suffisant [11;12].

Les situations de multirésistance sont de moins en moins fréquentes puisque $< 1\%$ de patients présentent des virus résistants à tous les INTI et IP [1] (Assoumou L, XXV International HIV Drug Resistance Workshop, Boston, 2016, abs 62). Dans la situation, actuellement exceptionnelle, où un seul ARV reste actif, il est préférable d'éviter une situation de monothérapie fonctionnelle qui conduirait à la sélection rapide de nouvelles mutations de résistance. La possibilité pour ces patients d'accéder à des médicaments en développement, dans le cadre d'essais cliniques et/ou d'ATU, doit être recherchée.

Si le test génotypique de résistance montre une résistance à l'ensemble des médicaments disponibles, il est recommandé de ne pas modifier le traitement en cours dans l'attente de pouvoir proposer une multithérapie active. Il est parfois utile d'augmenter les doses des IP/r, sous couvert de dosages plasmatiques, afin d'obtenir une concentration efficace sur des souches multirésistantes (concept de quotient inhibiteur génotypique). Les études de cohorte ont montré que le maintien d'un nombre de CD4 stable malgré une situation d'échec virologique s'accompagnait d'un risque moindre de progression clinique [13;14]. L'utilisation de foscarnet peut être discutée au cas par cas en l'absence d'autre possibilité thérapeutique pour réduire la CV avant d'introduire un traitement ARV non pleinement efficace [15].

Dans ces situations de multi-échec, les décisions thérapeutiques doivent être prises en réunion multidisciplinaire. L'avis d'une équipe expérimentée dans la prise en charge de ces patients est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées (AIII).

Après un changement de traitement ARV pour échec virologique, un contrôle précoce (au bout d'un mois) de la CV et de la tolérance du nouveau traitement est nécessaire.

Réplication virale résiduelle localisée dans un compartiment anatomique :

Réplication virale résiduelle dans le système nerveux central :

Une réplication virale résiduelle localisée au système nerveux central peut survenir dans ce compartiment anatomique sanctuaire. En pratique, seul le LCR est analysable même s'il est probablement un reflet imparfait de la réplication virale et de la diffusion des antirétroviraux dans les tissus du système nerveux central.

Une réplication virale résiduelle dans le LCR est définie par une CV détectable dans le LCR alors que la CV plasmatique est indétectable. Cette réplication présente dans le LCR peut être associée à une

symptomatologie clinique neuropsychique subaiguë, avec parfois des anomalies à l'IRM (encéphalique et/ou médullaire) et des anomalies du LCR (pléiocytose, hyperprotéinorachie). Des cas d'échappement virologique dans le LCR ont notamment été rapportés au cours de monothérapie par IP/r [16;17].

Dans ces situations, le profil de mutations de résistance et le tropisme du VIH dans le compartiment neurologique peuvent être dissociés de celui observé dans le compartiment sanguin [18;19].

Les répliquions virales résiduelles dans le LCR doivent être distinguées des blips de réplication du VIH dans le LCR (blips de faible amplitude secondaires à une infection neurologique intercurrente, VZV par exemple), mais également de la problématique plus large des troubles neurocognitifs survenant au cours de l'infection par le VIH, sans échappement virologique dans le LCR, qui ne justifient pas de modification spécifique du traitement ARV.

Dans les situations de réplication virale résiduelle dans le LCR, le génotypage de résistance, les tests de tropisme, et les dosages pharmacologiques peuvent être réalisés dans le LCR pour guider l'adaptation thérapeutique. Les critères de diffusion pharmacologiques des ARV et le quotient inhibiteur dans le LCR sont des éléments à prendre en compte dans le choix thérapeutique [20;21]. La présence fréquente de virus R5 dans le LCR peut justifier l'utilisation du maraviroc malgré la présence éventuelle de virus X4/R5X4 dans le sang [19;22].

La toxicité neurologique de certains ARV (efavirenz notamment) est à mettre en balance avec leur bonne diffusion dans le système nerveux central. A l'inverse, la zidovudine peut garder un intérêt dans cette situation particulière, en l'absence d'alternatives, malgré sa toxicité systémique.

Les molécules suivantes peuvent avoir un intérêt particulier dans les situations de réplication virale résiduelle dans le LCR:

- INTI : abacavir, zidovudine (en l'absence d'alternatives)
- INNTI : névirapine
- IP/r : darunavir
- INI : raltégravir, dolutégravir
- Antagonistes de CCR5 : maraviroc (si tropisme R5 dans le LCR)

Dans ces situations complexes, les décisions thérapeutiques doivent être prises en réunion multidisciplinaire.

Réplication virale résiduelle dans le compartiment génital :

Une réplication virale résiduelle localisée au compartiment génital peut également survenir, avec une CV détectable dans le sperme ou les sécrétions cervico-vaginales alors que la CV plasmatique est indétectable.

En pratique, l'absence de technique standardisée ne permet pas en routine la quantification de la CV dans les sécrétions cervico-vaginales. Dans le sperme, la CV est quantifiable dans le plasma séminal avec un seuil de détection de 100 à 200 copies/ml dans des laboratoires spécialisés.

Des discordances entre la CV dans le sperme et le plasma sont notées chez 7,6% des hommes ayant une CV plasmatique indétectable et une CV détectable dans le sperme [23]. Néanmoins, cette excrétion est généralement de faible abondance (< 1000 copies/ml), souvent intermittente et donc apparentée à des blips (en lien possiblement avec des facteurs inflammatoires locaux), et surtout sans conséquences sur la transmission sexuelle du VIH à ces niveaux de CV.

Aucune modification du traitement ARV n'est donc recommandée dans ces situations.

Des cas exceptionnels de discordance sang/sperme avec une CV élevée dans le sperme de façon prolongée ont été rapportés [24;25]. Dans ces situations, le génotypage de résistance, les tests de tropisme, et les dosages pharmacologiques peuvent être réalisés dans le sperme pour guider l'adaptation thérapeutique.

Dans les situations d'allègement thérapeutique, mis à part les monothérapies de darunavir/r où les données virologiques sont rassurantes [26;27], la survenue d'une réplication virale résiduelle dans le compartiment génital ne peut être exclue, qui pourrait compromettre l'efficacité préventive du traitement ARV sur la transmission sexuelle du VIH. Dans l'attente de données complémentaires, l'utilisation du préservatif reste donc recommandée.

Il n'est pas recommandé de contrôler en routine la CV dans le plasma séminal, sauf dans les situations d'Assistance Médicale à la Procréation.

Références

- [1] Scherrer AU, von Wyl V, Yang WL, Kouyos RD, Boni J, Yerly S, et al. Emergence of Acquired HIV-1 Drug Resistance Almost Stopped in Switzerland: A 15-Year Prospective Cohort Analysis [In Process Citation]. *Clin Infect Dis* 2016 May 15;62(10):1310-7.
- [2] Delaugerre C, Braun J, Charreau I, Delarue S, Nere ML, de Castro N, et al. Comparison of resistance mutation patterns in historical plasma HIV RNA genotypes with those in current proviral HIV DNA genotypes among extensively treated patients with suppressed replication. *HIV Med* 2012 Oct;13(9):517-25.
- [3] Taiwo B, Gallien S, Aga E, Ribaud H, Haubrich R, Kuritzkes DR, et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *J Infect Dis* 2011 Aug 15;204(4):515-20.
- [4] Li JZ, Gallien S, Do TD, Martin JN, Deeks S, Kuritzkes DR, et al. Prevalence and Significance of HIV-1 Drug Resistance Mutations among Patients on Antiretroviral Therapy with Detectable Low-Level Viremia [In Process Citation]. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 Nov;56(11):5998-000.
- [5] Delaugerre C, Gallien S, Flandre P, Mathez D, Amarsy R, Ferret S, et al. Impact of low-level-viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients. *PLoS One* 2012;7(5):e36673.
- [6] Assoumou L, Descamps D, Yerly S, Dos Santos G, Marcelin AG, Delaugerre C, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load > 50 copies/mL in 2009: a French nationwide study. *J Antimicrob Chemother* 2013 Jun;68(6):1400-5.
- [7] Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009 Nov 1;49(9):1441-9.
- [8] Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, et al. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* 2014 Feb 23;210(3):354-62.
- [9] Tashima KT, Smeaton LM, Fichtenbaum CJ, Andrade A, Eron JJ, Gandhi RT, et al. HIV Salvage Therapy Does Not Require Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2015 Dec 15;163(12):908-17.
- [10] Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013 Aug 24;382(9893):700-8.
- [11] Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007 Jul 7;370(9581):29-38.
- [12] Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007 Jul 7;370(9581):39-48.
- [13] Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004 Jul 3;364(9428):51-62.
- [14] Raffanti SP, Fusco JS, Sherrill BH, Hansen NI, Justice AC, D'Aquila R, et al. Effect of persistent moderate viremia on disease progression during HIV therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 Sep 1;37(1):1147-54.

- [15] Canestri A, Ghosn J, Wirden M, Marguet F, Ktorza N, Boubezari I, et al. Foscarnet salvage therapy for patients with late-stage HIV disease and multiple drug resistance. *Antivir Ther* 2006;11(5):561-6.
- [16] Gutmann C, Cusini A, Gunthard HF, Fux C, Hirschel B, Decosterd LA, et al. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS* 2010 Sep 24;24(15):2347-54.
- [17] Kahlert C, Bregenzler A, Gutmann C, Otterbech S, Hoffmann M, Schmid P, et al. Late treatment failures in cerebrospinal fluid in patients on long-term maintenance ART with ritonavir-boosted protease PI monotherapy. *Infection* 2016 Jun;44(3):329-35.
- [18] Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin AG, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010 Mar 1;50(5):773-8.
- [19] Soulie C, Tubiana R, Simon A, Lambert-Niclot S, Malet I, Canestri A, et al. Presence of HIV-1 R5 viruses in cerebrospinal fluid even in patients harboring R5X4/X4 viruses in plasma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 May 1;51(1):60-4.
- [20] Cusini A, Vernazza PL, Yerly S, Decosterd LA, Ledergerber B, Fux CA, et al. Higher CNS penetration-effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 Jan 1;62(1):28-35.
- [21] Calcagno A, Simiele M, Alberione MC, Bracchi M, Marinaro L, Ecclesia S, et al. Cerebrospinal fluid inhibitory quotients of antiretroviral drugs in HIV-infected patients are associated with compartmental viral control. *Clin Infect Dis* 2015 Jan 15;60(2):311-7.
- [22] Melica G, Canestri A, Peytavin G, Lelievre JD, Bouvier-Alias M, Clavel C, et al. Maraviroc-containing regimen suppresses HIV replication in the cerebrospinal fluid of patients with neurological symptoms. *AIDS* 2010 Aug 24;24(13):2130-3.
- [23] Ghosn J, Leruez-Ville M, Blanche J, Delobelle A, Beaudoux C, Mascard L, et al. HIV-1 DNA Levels in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Cannabis Use are Associated With Intermittent HIV Shedding in Semen of Men Who Have Sex With Men on Successful Antiretroviral Regimens. *Clin Infect Dis* 2014 Jun 15;58(12):1763-170.
- [24] Pasquier C, Moinard N, Saune K, Daudin M, Trancart S, Massip P, et al. Antiviral effect of maraviroc in semen: a case report. *Antivir Ther* 2012;17(5):933-6.
- [25] Pasquier CJ, Moinard N, Saune K, Souyris C, Lavit M, Daudin M, et al. Persistent differences in the antiviral effects of highly active antiretroviral therapy in the blood and male genital tract. *AIDS* 2008 Sep 12;22(14):1894-6.
- [26] Lambert-Niclot S, Peytavin G, Duvivier C, Poirot C, Algarte-Genin M, Pakianather S, et al. Low frequency of intermittent HIV-1 semen excretion in patients treated with darunavir-ritonavir at 600/100 milligrams twice a day plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors or monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Nov;54(11):4910-3.
- [27] Lopez-Ruz MA, Navas P, Lopez-Zuniga MA, Gonzalvo MC, Sampedro A, Pasquau J, et al. Effect of Monotherapy with Darunavir/Ritonavir on Viral Load in Seminal Fluid, and Quality Parameters of Semen in HIV-1-Positive Patients. *PLoS One* 2016;11(7):e0159305.

Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

• Degré de force des recommandations

- A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

• Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

- I** = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.
- II** = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.
- III** = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicités à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **novembre 2016** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS
Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Primo-infection à VIH
(décembre 2016)

Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

Commission « *Primo-infection à VIH* »

***Sous la direction du Pr Cécile GOUJARD, CHU Bicêtre - APHP,
Le Kremlin-Bicêtre***

Antoine CHÉRET	CHU Bicêtre - APHP, Le Kremlin Bicêtre
Caroline LASCOUX-COMBE	CHU Saint-Louis - APHP, Paris
Annie LE PALEC	TRT-5, Sida info service, Paris
Laurence MEYER	CHU Bicêtre - APHP, Le Kremlin-Bicêtre
Laurence MORAND-JOUBERT	CHU Saint-Antoine, Paris
Jérôme PACANOWSKI	CHU Saint-Antoine, Paris
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants-malades, Paris

Primo-infection à VIH-1

La primo-infection par le VIH correspond à la période des 12 premières semaines suivant la contamination, période pendant laquelle les réponses immunes antivirales apparaissent et le réservoir viral se constitue. La période de primo-infection a deux particularités : une présentation clinique très variable d'un individu à l'autre et un diagnostic qui peut être mis en défaut par les tests sérologiques en cas d'infection très récente, ce qui peut nécessiter la recherche directe du virus à cette période.

Un traitement initié le plus précocement possible est recommandé dès la primo-infection qu'elle soit symptomatique ou non.

Contexte épidémiologique

L'épidémie reste très active en France, avec une estimation de 7 100 nouvelles infections à VIH-1 en 2013, dont la moitié concerne des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), et l'autre moitié des personnes hétérosexuelles. La fréquence de diagnostic de l'infection à VIH-1 au moment d'une primo-infection symptomatique a peu augmenté en France ces dernières années, de 8% de l'ensemble des nouveaux diagnostics en 2002-2003 à 11% en 2014 (17% chez les HSH, 12% chez les hétérosexuels nés en France et 4% chez les hétérosexuels nés à l'étranger) [1]. La fréquence d'infection récente (délai inférieur à 6 mois entre contamination et diagnostic) est plus élevée, atteignant 25% chez les patients nouvellement diagnostiqués déclarés en 2014. Le diagnostic de primo-infection à VIH-2 est exceptionnel en France.

Lorsque l'on s'intéresse aux diagnostics précoces, soit de primo-infection, soit avec des $CD4 > 500/mm^3$, les données de la surveillance des nouveaux diagnostics VIH en France en 2014 montrent que 39% des nouveaux diagnostics d'infection étaient portés à ce stade; ce chiffre était de respectivement 42% et 29% chez les femmes selon qu'elles étaient nées en France ou à l'étranger, et il atteignait 49% des nouveaux diagnostics chez les HSH [1]. Chez les hommes hétérosexuels, il restait plus bas, bien qu'en augmentation régulière depuis 2010. Ces données sont concordantes avec l'estimation du délai entre la contamination VIH et le diagnostic de l'infection, qui était en médiane de 33 mois chez les HSH, de 34 mois chez les femmes et de 55 mois chez les hommes hétérosexuels en 2012 (Marty L, IAS 2016, Abs. TUAC0203). Par ailleurs, l'enquête ANRS Parcours suggère que 33 à 50% des migrants africains infectés par le VIH ont été contaminés sur le territoire français, alors que la primo-infection à VIH reste peu diagnostiquée dans cette population.

Poser le diagnostic de l'infection à VIH chez des patients en phase de primo-infection a un impact important sur le plan individuel et collectif, s'agissant d'une période de répllication virale très active à risque élevé de transmission virale, par voie sexuelle mais aussi mère-enfant.

Des études épidémiologiques, phylogénétiques et de modélisation de la dynamique de l'épidémie, convergent pour confirmer un risque plus élevé de transmission du VIH à partir de personnes en primo-infection comparé aux personnes en phase chronique [2-4]. La découverte du statut sérologique conduit fréquemment à une modification des comportements sexuels qui limite ce risque [5]. L'absence de diagnostic d'infection à VIH dès la primo-infection retarde l'initiation du traitement antirétroviral et contribue ainsi à la poursuite de l'épidémie, en particulier chez les HSH en Île-de-France.

Quand évoquer une primo-infection à VIH ?

Orientations vers une infection aiguë

On évalue à 50% la proportion de patients ayant des symptômes et/ou des signes cliniques observés au moment du diagnostic de primo-infection, dans une étude prospective récente menée chez près de 4 000 individus à risque de transmission sexuelle du VIH. Ces manifestations cliniques survenaient le plus souvent avant le pic de virémie et se résolvaient rapidement [6].

La primo-infection associe de façon variable :

- des signes cliniques : à type de syndrome viral aigu (fièvre, céphalées, malaise, tachycardie, arthralgies et myalgies, asthénie) ; polyadénopathie, manifestations cutanéomuqueuses (angine

ou pharyngite, rash, ulcères oraux ou génitaux); troubles digestifs (diarrhée); symptômes neurologiques (troubles cognitifs, déficit moteur, neuropathie, méningite lymphocytaire, encéphalite...). La fièvre, l'existence de céphalées et autres symptômes neurologiques et la présence d'adénopathies sont les symptômes les plus fréquemment retrouvés [6-9];

- des anomalies biologiques : hématologiques (thrombopénie, neutropénie, hyperlymphocytose dans le cadre d'un syndrome mononucléosique ou lymphopénie précoce), cytolyse hépatique.

Il faut également évoquer et rechercher une primo-infection à VIH, indépendamment de toute symptomatologie clinique, chez les personnes qui rapportent une exposition sexuelle récente à risque d'IST, ce qui s'observe de plus en plus fréquemment dans le cadre du dépistage communautaire.

Les principaux diagnostics différentiels de la primo-infection à VIH sont les autres primo-infections associées à un syndrome mononucléosique (infections à virus Epstein Barr ou cytomégalovirus, toxoplasmose), la grippe, les hépatites virales aiguës, les arboviroses en retour de pays d'endémie ou dans les zones d'endémie (dengue, Zika...), les infections streptococciques et la syphilis. Ainsi, les explorations dans un contexte fébrile doivent systématiquement inclure la recherche d'une primo-infection par le VIH chez une personne sexuellement active.

Chez la femme enceinte, il est essentiel d'évoquer ce diagnostic après une exposition à risque et/ou devant tout syndrome infectieux, en raison du risque élevé de transmission mère-enfant du VIH dans cette période de primo-infection où la charge virale est très élevée.

Le diagnostic de primo-infection à VIH reste insuffisamment évoqué alors que les manifestations cliniques peuvent conduire à un recours médical. Un renforcement de la formation des médecins de ville et des urgentistes est nécessaire pour améliorer le repérage des symptômes et des risques d'exposition au VIH ou à d'autres agents d'IST et ainsi augmenter le nombre de diagnostics précoces. Les CeGIDD peuvent être sollicités en relais des médecins de ville voire hospitaliers ayant perçu un risque d'IST, pour un bilan comportant le dépistage du VIH.

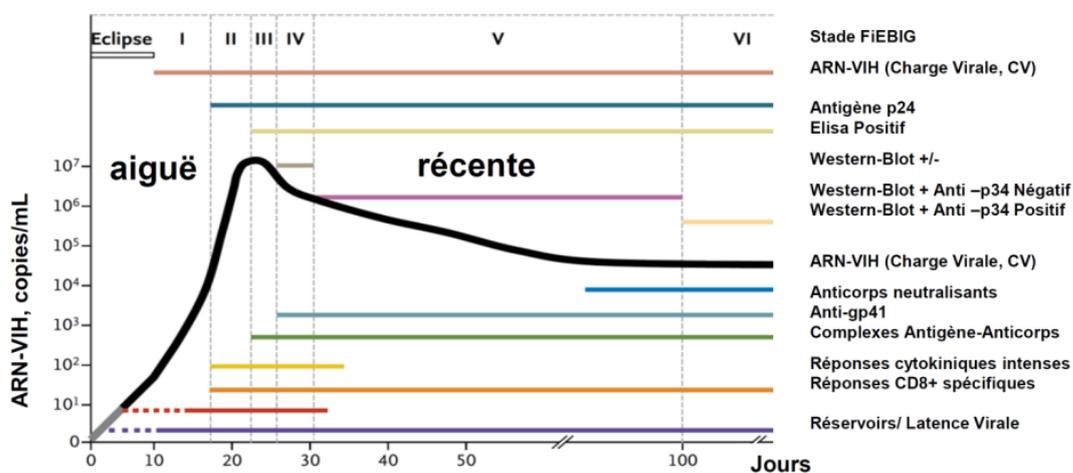
Diagnostic virologique d'une primo-infection à VIH-1

Devant tout syndrome infectieux aigu compatible avec une primo-infection par le VIH, il convient d'insister sur **la nécessité de réaliser d'emblée la recherche de l'ARN-VIH plasmatique (charge virale: CV) associée à un test sérologique VIH combiné** (détection de l'antigène p24 [Ag p24] et des anticorps). Le diagnostic de primo-infection est une urgence virologique, qui repose sur une charge virale détectable associée à un test ELISA encore négatif, ou un test ELISA positif avec ≤ 5 bandes sur le Western blot.

Le niveau de CV n'est en aucun cas indicatif d'infection aigue, même si la CV proche de la primo-infection est souvent élevée [6,10]. L'analyse prospective de la CV chez des patients ayant un diagnostic très précoce d'infection montre une cinétique et des niveaux hétérogènes entre les patients, avec une valeur médiane de pic à 6,7 log copies/mL (extrêmes, 4,5 à 8,5 log) atteint en moyenne 13 jours (entre 6 à 18 jours) après la première CV détectable. La CV se stabilise ensuite autour de 4,4 log copies/mL (set point) au-delà de 4 semaines après la première CV positive [6]. Le niveau d'équilibre de la CV est corrélé de façon significative au pic et à la pente de décroissance de CV. Le niveau de la charge virale plasmatique (ARN-VIH) et cellulaire sanguine (ADN-VIH) ainsi que le taux de CD4 lors de la primo-infection sont aussi très corrélés à la sévérité des symptômes cliniques [6,7,10].

Les tests sérologiques combinés Ag/Ac (dits de 4^{ème} génération) peuvent être positifs dès 15 jours après la contamination, grâce à la détection de l'Ag p24, alors que le Western-blot est encore négatif. Au moment des symptômes, qui conduisent au recours médical, le western-blot est souvent déjà positif mais incomplet (< 6 bandes). Compte tenu de la disponibilité de la mesure de la charge virale et des tests sérologiques combinés, il n'est plus nécessaire, en France, de prescrire isolément la mesure de l'antigène p24 pour le diagnostic de primo-infection. Cette recherche est maintenant remplacée par la mesure de la charge virale. L'absence d'infection n'est néanmoins certaine qu'au-delà de 6 semaines.

La connaissance de la cinétique d'apparition des différents marqueurs virologiques et immunologiques est essentielle pour interpréter les résultats, en fonction du jour du prélèvement par rapport à une prise de risque identifiée, pour ne pas méconnaître une primo-infection par le VIH, [11] (voir figure ci-dessous).



Adaptée de Cohen et al, NEJM, 2012

Un deuxième prélèvement pour confirmation de l'infection est obligatoire pour repérer d'éventuelles erreurs inhérentes à toute analyse biologique. Il comprend au minimum un 2^{ème} test Elisa et un Western-blot associé à un test de CV s'ils n'ont pas été faits sur le premier échantillon. En cas de très forte suspicion de primo-infection, le bilan initial peut être fait dès le 1^{er} prélèvement (incluant Elisa, WB et CV). Il est en effet crucial que la personne diagnostiquée en primo-infection ait rapidement accès à une prise en charge en milieu spécialisé, avec l'expertise d'une équipe multidisciplinaire clinique et virologique, pour confirmer le diagnostic en urgence puis initier un traitement dans des délais rapides. Le bilan initial associe, comme dans l'infection chronique, la recherche d'autres IST (PCR gonocoque et chlamydia ; sérologies voire PCR des hépatites B et C ; sérologie syphilis) et un test génotypique de résistance avec l'étude des gènes de la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase, et la détermination du sous-type viral.

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) et autotests présentent un intérêt majeur chez les patients prenant des risques répétés et/ou réticents à se rendre dans une structure de dépistage. Les TROD et autotests autorisés en 2016 ne détectent que les anticorps ; de nouveaux tests incluant la détection d'antigènes viraux sont en cours d'évaluation. De ce fait, les tests actuels peuvent être positifs en primo-infection mais ils peuvent aussi être pris en défaut et être négatifs en situation d'infection aiguë (Western blot négatif ou indéterminé). Ainsi, l'autotest (AAZ) disponible depuis septembre 2015 est positif dans seulement 57,5% des primo-infections à Western blot négatif ou indéterminé (82,5% de la population étudiée) (Wendremaire N, RICAI 2015, Abs 55). Cette situation n'est pas la plus fréquente. Dans la cohorte ANRS PRIMO, le délai moyen de diagnostic par rapport à la contamination est de l'ordre de 25 jours, ce qui correspond au délai d'apparition des symptômes et donc de la consultation médicale. Bien souvent, le test de Western-blot effectué sur le prélèvement de confirmation se complète rapidement.

Il faut souligner le nouveau contexte de la PrEP, dans lequel le dépistage répété d'une infection par le VIH est recommandé, notamment pour éviter un risque accru de sélection de résistance aux antirétroviraux en cas d'infection asymptomatique sous PrEP et discuter des outils diagnostiques. Chez les quelques personnes en séroconversion dans l'essai ANRS Ipergay, l'autotest AAZ était négatif dans 100% (13/13) des infections aiguës (Western blot négatif) mais positif dans 89% (8/9) des infections récentes (Western blot avec 1 à 6 bandes) (Delaugerre C, AFRAVIH 2016, Abs S7.02). Les tests ELISA combinés de 4^{ème} génération et la mesure de la CV sont ainsi recommandés au cours de l'implémentation de la PrEP, le risque étant de méconnaître des séroconversions sous PrEP trop récentes pour être identifiées avec les TROD et les autotests.

Dans le contexte de la primo-infection, la proposition de dépistage systématique de l'infection chez les partenaires sexuels, est recommandée par la Haute Autorité de santé (HAS) : elle est facilitée par le caractère récent de la contamination [12].

Justifications d'un traitement immédiat

Les données récentes convergent vers l'initiation sans délai d'un traitement antirétroviral dès la primo-infection : il existe un impact, en particulier immuno-virologique, d'autant plus important que le traitement est débuté tôt après la contamination, et cela dans le compartiment sanguin et les réservoirs dont l'appareil génital avec diminution du risque de transmission sexuelle.

La primo-infection par le VIH est un moment clef de l'implantation du virus dans l'organisme. L'intégration du génome viral dans le génome des cellules infectées dont les lymphocytes CD4 conduit, dès les premiers jours de l'infection, à la constitution des réservoirs VIH comprenant essentiellement des cellules/tissus infectés avec une cinétique de renouvellement lente ; le génome viral intégré est inductible et capable de produire du virus infectieux [13]. L'infection latente s'établit majoritairement dans les lymphocytes T CD4, les monocytes et macrophages et peut aussi s'établir dans les progéniteurs hématopoïétiques, les thymocytes, les astrocytes [14-16]. En primo-infection, l'activation immunitaire majeure est associée à une libération cytokinique qui amplifie l'expansion de l'infection virale dans l'organisme, avec multiplication du virus dans les organes lymphoïdes, notamment les ganglions, le tissu digestif, le système nerveux central et l'appareil génital [17]. Ainsi, dès les stades très précoces, un stock élevé de cellules infectées se constitue, qui augmente progressivement au cours de la primo-infection. Il peut être estimé par la mesure de l'ADN-VIH total dans les cellules mononuclées circulantes (PBMC), lequel a une valeur pronostique, dès la primo-infection, de l'évolution immunologique et clinique, et ce indépendamment du nombre des lymphocytes CD4 et de la CV plasmatique [18]. On sait aussi qu'il existe une bonne corrélation entre les niveaux d'infection du réservoir cellulaire sanguin (ADN-VIH) et les compartiments muqueux dont le tissu lymphoïde digestif [19].

Il existe des arguments en faveur d'un traitement d'autant plus rapide que le patient est à un stade très précoce de l'infection [20]. Lorsque le traitement est débuté durant la primo-infection, la décroissance de l'ADN-VIH cellulaire sanguin est d'autant plus importante que le traitement a débuté précocement [21,22]. Le traitement limite aussi la constitution des autres réservoirs cellulaires et tissulaires et réduit l'activation immunitaire précoce, tout en préservant l'intégrité de la barrière intestinale [23-27]. Enfin, il permet de préserver les lymphocytes CD4 et de normaliser plus fréquemment le ratio CD4/CD8 que lorsque le traitement est initié après la primo-infection [28-32]. D'après les données de l'essai ANRS 147 OPTIPRIM, le traitement entraîne de plus une restauration du nombre des sous-populations lymphoïdes T avec une relative protection des cellules centrales mémoires TCM et naïves TN de l'infection [33]. Cette protection des TCM est également retrouvée chez les patients contrôlant le virus sans traitement (HIC et contrôleurs post-traitement, CPT), est associée à un niveau très bas du réservoir et est d'autant plus efficace que le traitement est initié très tôt, avec une inhibition précoce de la réplication virale, chez les CPT [34].

Les études plaident maintenant en faveur d'un traitement immédiat chez tous les patients. Les résultats concordent sur deux points : d'une part, différer le traitement à distance de la primo-infection est associé à une épargne thérapeutique généralement de courte durée, compte tenu de la baisse rapide des lymphocytes CD4 en l'absence de traitement ; d'autre part, le bénéfice immunovirologique obtenu sous traitement disparaît rapidement en cas d'arrêt thérapeutique, ce qui constitue un argument fort pour poursuivre le traitement à distance de la primo-infection [20,35-40]. De plus, le traitement continu en primo-infection a un impact sur la décroissance des réservoirs pendant plusieurs années.

Ainsi, traiter tôt pour obtenir un réservoir bas constituerait une approche pour viser la rémission : cet objectif est atteint majoritairement chez les sujets ayant été traités très précocement dès la primo-infection.

Indications et objectifs du traitement antirétroviral

Démarrer rapidement (au mieux dans les 24-48 heures) le traitement antirétroviral est recommandé pour toute primo-infection à VIH-1, dès le diagnostic de primo-infection établi, indépendamment de la présence de symptômes, des niveaux de CD4 et de charge virale.

Les objectifs de ce traitement sont :

- cliniques : améliorer les symptômes de primo-infection et en diminuer leur durée ;
- virologiques : obtenir une CV indétectable à M6 et une baisse rapide des réservoirs sanguins circulants ; l'obtention d'une CV indétectable peut être retardée jusqu'à M12 en cas de CV initiale élevée. Une étude récente montre néanmoins que le risque d'échec virologique est faible chez les

- patients traités dès la primo-infection [41] ;
- immunologiques : préserver ou restaurer un nombre élevé de lymphocytes CD4 et un rapport CD4/CD8 supérieur à 1, dont la fréquence est d'autant plus élevée que le patient est traité tôt en primo-infection ;
 - épidémiologiques : réduire la transmission sexuelle.

Durant la grossesse, le traitement réduit le risque de transmission mère-enfant du VIH, élevé dans ce contexte.

La prescription d'un traitement rapide doit s'accompagner d'un temps d'explication sur les objectifs à atteindre, les bénéfices du traitement et ses contraintes potentielles. Les questions restant posées sur la physiopathologie, le choix des stratégies de traitement et sur l'évolution à long terme des patients traités en primo-infection incitent à poursuivre en France les inclusions des patients dans les essais thérapeutiques en cours et dans la Cohorte ANRS C06 PRIMO.

Modalités du traitement antirétroviral

Options thérapeutiques

Cas général

Il convient de :

- tenir compte de l'épidémiologie des souches virales transmises en termes de résistances et du risque augmenté de mutations en cas d'échec d'un traitement préventif pré-exposition ;
- de choisir des médicaments dont la tolérance immédiate est satisfaisante, ce d'autant que le patient est symptomatique ;
- ne pas attendre certains résultats du bilan préthérapeutique (test génotypique de résistance intégrant l'étude du gène de l'intégrase, HLA-B*5701) pour choisir l'association thérapeutique.

La fréquence d'infection par une souche virale ayant au moins une mutation de résistance reste stable entre 2007 et 2014 en France. Elle était de 9,3% en 2014, avec respectivement 4,3% des virus résistants aux INTI, 8,4% aux INNTI (3,0% aux INNTI de 1^{ère} génération et 6,0% à la rilpivirine et/ou à l'étravirine) et 2,4% aux IP. De même, la fréquence de mutations de résistance aux INI était faible (2,7%) : seules les mutations E157Q et R263K dans l'intégrase ont été détectées (Chaix ML, IHDRW 2016, Abs 67).

En primo-infection, le traitement comportera donc une association de 2 INTI en privilégiant le ténofovir/DF, en l'absence d'insuffisance rénale, dans l'attente du résultat de la recherche de l'allèle HLA-B*5701, associé à la lamivudine ou à l'emtricitabine.

Le 3^e agent sera soit un IP boosté par le ritonavir (darunavir 800 mg/j et ritonavir 100 mg/j), molécule avec laquelle les données de tolérance et d'efficacité sont nombreuses en primo-infection, soit un INI en monoprise quotidienne et à forte barrière génétique (dolutégravir). Le traitement sera ensuite adapté s'il existe des mutations pour un antirétroviral prescrit.

Le choix préférentiel du dolutégravir par rapport aux autres INI repose sur différents niveaux de données : le dolutégravir a prouvé son efficacité chez des patients ayant des charges virales très élevées, situation habituellement observée en primo-infection ; sa supériorité virologique dans les essais en infection chronique a été démontrée par rapport à l'éfavirenz et au darunavir ; les données concernant sa barrière génétique en 2016 sont favorables chez les patients naïfs [42,43]. De plus, différentes études rapportent une bonne diffusion dans les différents compartiments génitaux masculins et féminin, digestif et dans le LCR, argument pour privilégier son utilisation en phase d'invasion virale pour limiter rapidement les réservoirs et la transmission sexuelle [44-46]. De tels résultats virologiques n'ont pas été retrouvés dans les essais comportant l'elvitégravir [47,48]. En revanche, la rilpivirine pour les INNTI et l'elvitégravir pour les INI, disponibles chacun au sein de comprimé combiné unique (STR), pourront être proposés en relais au vu du génotype de résistance après obtention d'une charge virale indétectable, avec pour objectif la simplification du schéma thérapeutique et/ou la diminution des effets indésirables à long terme, en préservant l'efficacité virologique et en recherchant le moindre coût du traitement. Pour rappel, comme en phase d'infection chronique, le traitement initié en primo-infection ne doit pas être interrompu, en dehors de protocoles de recherche [39].

L'association ténofovirDF/emtricitabine doit être utilisée avec précaution en cas de clairance de la créatinine <80 ml/min ou de risque de survenue d'insuffisance rénale, notamment en cas d'association avec un autre médicament néphrotoxique; elle doit être évitée, sauf cas particulier, si la clairance de la créatinine est <60 ml/min et elle est contre-indiquée si la clairance de la créatinine est <30 ml/min.

Dans cette situation exceptionnelle en primo-infection, le ténofovirDF pourrait être remplacé par le raltégravir associé à la lamivudine (à posologie adaptée à l'insuffisance rénale) et au darunavir/ritonavir (sans adaptation de posologie) (Cf. [annexe "Adaptation des doses des antirétroviraux en fonction de la clairance de la créatinine"](#)).

L'essai ANRS OPTIPRIM a démontré qu'il n'existait pas d'argument permettant de recommander une stratégie de traitement intensifié par cinq molécules choisies parmi quatre classes d'antirétroviraux (ténofovirDF/emtricitabine, darunavir/ritonavir, raltégravir et maraviroc), données confirmées dans un autre essai chez des patients Thaïlandais [27,40]. Les caractéristiques de la réponse immunovirologique au dolutégravir en primo-infection sont en cours d'évaluation dans l'essai ANRS OPTIPRIM 2.

Primo-infection après échec d'un traitement pré-exposition

En cas de primo-infection après échec d'une PrEP, où une résistance au ténofovirDF et/ou à la lamivudine et l'emtricitabine est cependant actuellement exceptionnelle, il est recommandé d'instituer également une trithérapie associant 2 INTI (ténofovirDF et emtricitabine ou lamivudine), un IP/r ou un INI, jusqu'à réception du test de résistance qui conduira si nécessaire à une modification thérapeutique (Cf. chapitre « Prévention »).

Femme enceinte

Le traitement comportera 2 INTI et 1 IP/r si la primo-infection survient pendant les deux premiers trimestres, selon le schéma recommandé pendant la grossesse en dehors de la primo-infection (Cf. chapitre « Procréation »). Le darunavir/ritonavir est privilégié dans le contexte de la primo-infection ; il doit être prescrit en biprise (600/100 mg 2 fois par jour). En cas d'intolérance au darunavir/ritonavir, le raltégravir peut représenter une alternative en cas de primo-infection au cours d'une grossesse. Le dolutégravir n'est pas indiqué en 2016 en raison de données récentes faisant état de malformations fœtales chez des enfants ayant été exposés in utero au dolutégravir (Mulligan N, CROI 2016, Abs 438).

Si la primo-infection survient pendant le 3^e trimestre de grossesse, un traitement intensifié est recommandé si la charge virale maternelle est très élevée. Il associera alors 2 INTI et 1 IP/r et du raltégravir et/ou l'enfuvirtide en fonction des résultats du test génotypique de résistance, pour diminuer la réplication virale avant l'accouchement plus rapidement qu'avec une trithérapie (Cf. chapitre « Désir d'enfant / Grossesse »).

Le traitement, s'il a été intensifié, sera modifié après l'accouchement, avec relais par une trithérapie associant 2 INTI et un 3^e agent. Le traitement de l'enfant sera adapté à la charge virale maternelle mesurée avant l'accouchement. L'allaitement est contre-indiqué dans tous les cas.

Primo-infections simultanées par le VIH et le VHC

Une cytololyse importante n'est pas habituelle lors d'une primo-infection par le VIH, et doit faire rechercher une syphilis, une primo-infection à CMV et/ou une hépatite virale par la réalisation d'une PCR, dépistant une hépatite C aiguë, mais également une hépatite A, E ou B.

Il est proposé de ne pas instaurer de manière simultanée les traitements anti-VIH et anti-VHC et de prioriser le traitement précoce de la primo-infection à VIH en introduisant le traitement anti-VHC à M3-M4 après la contamination VHC, si les critères de traitement d'infection aiguë sont présents (Cf. chapitre « Co-infection par les virus des hépatites »). La stratégie de prise en charge d'une coinfection VIH/VHC aiguë relève ainsi d'un avis d'experts. Elle prend en compte d'une part, le bénéfice immunovirologique à instaurer un traitement antirétroviral dès que possible après le diagnostic de primo-infection par le VIH, et d'autre part, la possible clairance spontanée du VHC dans les 12 à 24 semaines suivant le diagnostic d'hépatite C aiguë.

Une cytololyse majeure peut conduire à retarder l'initiation du traitement antirétroviral jusqu'à la diminution des enzymes hépatique à un niveau compatible avec l'administration des antirétroviraux. En cas de persistance prolongée d'une cytololyse liée à une infection aiguë par le VHC contre-indiquant l'initiation des ARV, l'instauration précoce d'un traitement antiviral direct anti-VHC peut de manière exceptionnelle être discutée en RCP. La fréquence d'hépatotoxicité des IP/r étant plus élevée qu'avec les INI, il est préférable d'utiliser préférentiellement un INI en favorisant le raltégravir pour lequel l'expérience chez les patients porteurs d'hépatopathie chronique est la plus longue.

Suivi des patients après la primo-infection

Les visites doivent être plus rapprochées après l'introduction du traitement en cas de primo-infection que pour un traitement initié en stade chronique, car dans cette situation les patients sont souvent symptomatiques et le temps de préparation au traitement est réduit. Ainsi, il est recommandé de revoir les patients à J15, M1, M2, M3 et M6, pour un contrôle clinique et de la tolérance immédiate aux ARV, pour l'éducation thérapeutique et pour le suivi immunovirologique (M1, M3, M6). Les visites ultérieures auront lieu tous les 3 mois jusqu'à M12, puis tous les 6 mois, et seront adaptées au schéma et à la réponse thérapeutique.

L'accompagnement des patients est particulièrement important soit localement, dans le centre de suivi, soit auprès des associations. L'accompagnement doit inclure des informations sur la prévention de la transmission sexuelle du VIH, dont le risque est élevé à ce stade. Les modalités d'accompagnement global sont identiques à celles de l'infection chronique (Cf. chapitre « Suivi de l'adulte »).

Points forts

- Le diagnostic d'une primo-infection par le VIH reste insuffisamment porté, alors que 50% des patients sont symptomatiques à cette phase. Il est nécessaire de renforcer auprès des médecins et des personnes la reconnaissance des symptômes et d'y associer la recherche d'autres IST.
- Répéter le dépistage VIH chez des personnes exposées au VIH, y compris chez des sujets sous PrEP, est important pour poser le diagnostic d'infection dès la primo-infection.
- La confirmation diagnostique doit être organisée en urgence pour ne pas retarder l'initiation du traitement.
- Le traitement antirétroviral doit être initié rapidement (dans les 24 à 48 h) chez tous les patients en primo-infection. Le bénéfice individuel comme collectif dépend de la précocité du traitement.
- Le test génotypique de résistance doit comporter l'analyse du gène de l'intégrase pour tous les patients.

Le groupe d'experts recommande :

- de solliciter un diagnostic virologique urgent en cas de suspicion de primo-infection, toujours confirmé par deux prélèvements sanguins différents ;
- de proposer à tous les patients un traitement rapide dès le diagnostic établi, par une trithérapie associant TDF/FTC et darunavir/ritonavir (AII) ou dolutégravir (BIII);
- de demander un test génotypique de résistance aux ARV, incluant l'analyse du gène de l'intégrase, avec adaptation éventuelle ultérieure du traitement selon les résultats (AII) ;
- de traiter sans délai toute primo-infection pendant la grossesse (AII) ;
- de dépister toutes les IST dans le bilan initial, et d'inciter au dépistage des partenaires ;
- d'accompagner l'initiation du traitement par l'ETP, un soutien psychologique et associatif, en soulignant le risque élevé de transmission pendant cette période.

Références

1. http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./content/download/124392/441812/version/3/file/SurveillanceVihSida2003_2014.pdf
2. HOLLINGSWORTH TD, ANDERSON RM, FRASER C. HIV-1 transmission, by stage of infection. *J Infect Dis.* 2008 ; 198 : 687-93.
3. WILSON DP, HOARE A, REGAN DG, LAW MG. Importance of promoting HIV testing for preventing secondary transmissions : modelling the Australian HIV epidemic among men who have sex with men. *Sex Health.* 2009 ; 6 : 19-33.
4. FRANGE P, MEYER L, DEVEAU C, TRAN L, GOUJARD C, GHOSN J, et al. Recent HIV-1 infection contributes to the viral diffusion over the French territory with a recent increasing frequency. *PLoS One.* 2012 ; 7 : e31695.
5. SENG R, ROLLAND M, BECK-WIRTH G, SOUALA F, DEVEAU C, DELFRAISSY JF, et al. Trends in unsafe sex and influence of viral load among patients followed since primary HIV infection, 2000-2009. *AIDS.* 2011 ; 25 : 977-88.
6. ROBB MI, ELLER La, KIBUUKA H, RONO K, MAGANGA L, NITAYAPHAN S, et al. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. *N Engl J Med.* 2016 Jun 2;374(22):2120-30.
7. COHEN MS, SHAW GM, MCMICHAEL AJ, HAYNES BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2011 ; 364 : 1943-54.
8. HELLMUTH J, FLETCHER JL, VALCOUR V, KROON E, ANANWORANICH J, INTASAN J, et al. Neurologic signs and symptoms frequently manifest in acute HIV infection. *Neurology.* 2016 Jul 12;87(2):148-54.
9. HOEN B, CHAIX ML. Primo-infection VIH. In : Girard PM, Katlama C, Pialoux G, Eds. VIH. Rueil-Malmaison : Doin; 2011. p. 79-84.
10. GHOSN J, DEVEAU C, CHAIX ML, GOUJARD C, GALIMAND J, ZITOUN Y, et al. Despite being highly diverse, immunovirological status strongly correlates with clinical symptoms during primary HIV-1 infection: a cross-sectional study based on 674 patients enrolled in the ANRS CO 06 PRIMO cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Apr;65(4):741-8.
11. FIEBIG EW, WRIGHT DJ, RAWAL BD, GARRETT PE, SCHUMACHER RT, PEDDADA L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors : implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS.* 2003 ; 17 : 1871-9.
12. Recommandations de Santé publique. Dépistage de l'infection par le VIH en France. Stratégies et dispositif de dépistage. Paris : HAS; 2009. URL:http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009/10/synthese_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-48-3_460.
13. CHERET A, BACCHUS C, AVETTANT-FENOEL V, NEMBOT G, MELARD A, BLANC C, et al. A single HIV-1 cluster and a skewed immune homeostasis drive the early spread of HIV among resting CD4+ cell subsets within one month post-infection. *Plos One.* 2013;8(5):e64219.
14. ANANWORANICH J, SCHUETZ A, VANDERGEETEN C, SERETI I, DE SOUZA M, RERKNIMITR R, et al. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. *PLoS One.* 2012;7(3):e33948.
15. CARTER CC, ONAFUWA-NUGA A, MCNAMARA LA, RIDDELL J 4TH, BIXBY D, SAVONA MR, et al. HIV-1 infects multipotent progenitor cells causing cell death and establishing latent cellular reservoirs. *Nat Med.* 2010 ; 16 : 446-51.
16. ANANWORANICH J, SACDALAN CP, PINYAKORN S, CHOMONT N, DE SOUZA M, LUEKASEMSUK T, et al. Virological and immunological characteristics of HIV-infected individuals at the earliest stage of infection. *J Virus Erad.* 2016;2:43-48.
17. STACEY AR, NORRIS PJ, QIN L, HAYGREEN EA, TAYLOR E, HEITMAN J, et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol.* 2009 ; 83 : 3719-33.
18. GOUJARD C, BONAREK M, MEYER L, BONNET F, CHAIX ML, DEVEAU C, et al. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in

- untreated patients. *Clin Infect Dis*. 2006 ; 42 : 709-15.
19. AVETTAND-FENOEL V, PRAZUCK T, HOCQUELOUX L, MELARD A, MICHAU C, KERDRAON R, et al. HIV-DNA in rectal cells is well correlated with HIV-DNA in blood in different groups of patients, including long-term non-progressors. *AIDS*. 2008 ; 22 : 1880-2.
 20. ROBB ML, ANANWORANICH J. Lessons from acute HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(6):555-560.
 21. LAANANI M, GHOSN J, ESSAT A, MELARD A, SENG R, GOUSSET M, et al. Impact of the Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy During Primary HIV-1 Infection on the Decay of Cell-Associated HIV-DNA. *Clin Infect Dis*. 2015;60(11):1715-21.
 22. ANANWORANICH J, CHOMONT N, ELLER LA, KROON E, TOVANABUTRA S, BOSE M, et al. HIV DNA Set Point is Rapidly Established in Acute HIV Infection and Dramatically Reduced by Early ART. *EBioMedicine*. 2016;11:68-72.
 23. SCHUETZ A, DELEAGE C, SERETI I, RERKNIMITR R, PHANUPHAK N, PHUANG-NGERN Y, et al. Initiation of ART during early acute HIV infection preserves mucosal Th17 function and reverses HIV-related immune activation. *PLoS Pathog*. 2014;10(12):e1004543.
 24. DELEAGE C, SCHUETZ A, ALVORD WG, JOHNSTON L, HAO XP, MORCOCK DR, et al. Impact of early cART in the gut during acute HIV infection. *JCI Insight*. 2016 ;1(10).
 25. CROWELL TA, FLETCHER JL, SERETI I, PINYAKORN S, DEWAR R, KREBS SJ, et al. Initiation of antiretroviral therapy before detection of colonic infiltration by HIV reduces viral reservoirs, inflammation and immune activation. *J Int AIDS Soc*. 2016 ;19(1):21163.
 26. ANANWORANICH J, CHOMONT N, FLETCHER JL, PINYAKORN S, SCHUETZ A, SERETI I, et al. Markers of HIV reservoir size and immune activation after treatment in acute HIV infection with and without raltegravir and maraviroc intensification. *J Virus Erad*. 2015 ;1(2):116-122.
 27. PHANUPHAK N, TEERATAKULPISARN N, VAN GRIENSVEN F, CHOMCHEY N, PINYAKORN S, FLETCHER JL, et al. Anogenital HIV RNA in Thai men who have sex with men in Bangkok during acute HIV infection and after randomization to standard vs. intensified antiretroviral regimens. *J Int AIDS Soc*. 2015;18:19470.
 28. HOCQUELOUX L, PRAZUCK T, AVETTAND-FENOEL V, LAFEUILLADE A, CARDON B, VIARD JP, et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS*. 2010; 24 : 1598-601.
 29. HOCQUELOUX L, AVETTAND-FENOËL V, JACQUOT S, PRAZUCK T, LEGAC E, MELARD A, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother*. 2013 ; 68 : 1169-78.
 30. LE T, WRIGHT EJ, SMITH DM, HE W, CATANO G, OKULICZ JF, et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2013 ; 368 : 218-30.
 31. SENG R, GOJJARD C, KRASINOVA E, MIALHES P, ORR S, MOLINA JM, et al. Influence of lifelong cumulative HIV viremia on long-term recovery of CD4+ cell count and CD4+/CD8+ ratio among patients on combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2015 ;29(5):595-607.
 32. THORNHILL J, INSHAW J, KALEEBU P, COOPER D, RAMJEE G, SCHECHTER M, et al. Enhanced Normalization of CD4/CD8 Ratio With Earlier Antiretroviral Therapy at Primary HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 ;73(1):69-73.
 33. CHERET A, BACCHUS-SOUFFAN C, AVETTAND-FENOËL V, MELARD A, NEMBOT G, BLANC C, et al. Combined ART started during acute HIV infection protects central memory CD4+ T cells and can induce remission. *J Antimicrob Chemother*. 2015 ;70(7):2108-20.
 34. SÁEZ-CIRIÓN A, BACCHUS C, HOCQUELOUX L, AVETTAND-FENOEL V, GIRAULT I, LECUROUX C, et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog*. 2013; 9 : e1003211.
 35. HOGAN CM, DEGRUTTOLA V, SUN X, FISCUS SA, DEL RIO C, HARE CB, et al. The setpoint study (ACTG A5217) : effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis*. 2012 ; 205 : 87-96.
 36. GRIJSEN ML, STEINGROVER R, WIT FW, JURRIAANS S, VERBON A, BRINKMAN K, et al. No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection : the randomized Primo-SHM trial. *PLoS Med*. 2012 ; 9 : e1001196.
 37. SPARTAC TRIAL INVESTIGATORS, FIDLER S, PORTER K, EWINGS F, FRATER J, RAMJEE G, et al. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med*. 2013 ; 368 : 207-17.
 38. WALKER BD, HIRSCH MS. Antiretroviral therapy in early HIV infection. *N Engl J Med*. 2013 ; 368 : 279-81.

39. KRASTINOVA E, SENG R, LECHENADEC J, PANJO H, ESSAT A, MAKHLOUFI D, et al. Does transient cART started during primary HIV infection undermine the long-term immunologic and virologic response on cART resumption? *BMC Infect Dis.* 2015 ;15:178.
40. CHERET A, NEMBOT G, MELARD A, LASCOUX C, SLAMA L, MIALHES P, et al. Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 ; 15(4):387-96.
41. CROWELL TA, PHANUPHAK N, PINYAKORN S, KROON E, FLETCHER JL, COLBY D, et al. Virologic failure is uncommon after treatment initiation during acute HIV infection. *AIDS.* 2016 ;30(12):1943-50.
42. WALMSLEY SL, ANTELA A, CLUMECK N, DUICULESCU D, EBERHARD A, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013; 369(19): 1807-18.
43. MOLINA JM, CLOTET B, VAN LUNZEN J, LAZZARIN A, CAVASSINI M, et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *J Int AIDS Soc* 2014 ; 17(4 Suppl 3): 19490.
44. GREENER BN, PATTERSON KB, PRINCE HM, SYKES CS, ADAMS JL, et al. Dolutegravir pharmacokinetics in the genital tract and colorectum of HIV-negative men after single and multiple dosing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 ; 64(1): 39-44.
45. ADAMS JL, PATTERSON KB, PRINCE HM, SYKES CS, GREENER BN, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of dolutegravir in the genital tract of HIV-negative women. *Antivir Ther* 2014 ; 18(8): 1005-13.
46. LETENDRE SL, MILLS AM, TASHIMA KT, THOMAS DA, MIN SS, et al. ING116070: a study of the pharmacokinetics and antiviral activity of dolutegravir in cerebrospinal fluid in HIV-1-infected, antiretroviral therapy-naïve subjects. *Clin Infect Dis* 2014 ; 59(7): 1032-7.
47. WOHL DA, COHEN C, GALLANT J, MILLS A, SAX PE, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/ emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014 ; 65(3): e118-20.
48. CLUMECK N, MOLINA JM, HENRY K, GATHE J, ROCKSTROH JK, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014; 65(3): e121-4.

Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

• Degré de force des recommandations

A = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.

B = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.

C = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

• Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

I = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.

II = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.

III = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicités à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **décembre 2016** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS
Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Infection VIH-2 ;
Diversité des VIH-1
(septembre 2016)

Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

Commission « *Infection VIH-2 ; Diversité des VIH-1* »

Sous la direction du Pr Sophie MATHERON, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris

François BARIN	CHU Tours
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Marie-Laure CHAIX	CHU Saint Louis, Paris
Florence DAMOND	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act-Up, Paris
Jean-Christophe PLANTIER	CHU Rouen
François SIMON	CHU Saint-Louis, Paris

Personne auditionnée

Charlotte CHARPENTIER	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
-----------------------	----------------------------------

Infection VIH-2 ; Diversité des VIH-1

Introduction

Les virus de l'immunodéficience présentent une grande diversité génétique. Ils sont classés en 2 types : VIH-1 et VIH-2, subdivisés en groupes correspondant aux différents passages inter-espèces, les groupes pouvant être subdivisés en sous-types, avec de très nombreuses formes recombinantes entre sous-types, voire entre groupes.

Il existe quatre groupes de VIH-1 :

- le groupe M (Major)
- le groupe O (Outlier)
- le groupe N (non-M, non-O)
- le groupe P, dernier identifié, en 2009 [1]

Ces différents groupes correspondent probablement à des passages inter espèces de virus simiens (SIV) de chimpanzés pour les groupes M et N et de gorilles pour les groupes O et P.

Les VIH-1 du groupe M sont responsables de la pandémie : à ce jour, 9 sous-types ont été caractérisés (A, B, C, D, F, G, H, J, K) et plus de 70 formes recombinantes entre ces sous-types (CRF pour Circulating Recombinant Form) ou entre formes recombinantes elles-mêmes ont été identifiées. Le sous-type B est retrouvé dès l'origine de l'épidémie aux États-Unis et en Europe. Les autres sous-types sont regroupés pour la pratique sous la dénomination de VIH-1 non-B et sont à l'origine de plus de 90% de la pandémie, notamment sur le continent africain ; ils sont de plus en plus fréquemment responsables de nouvelles infections en Europe, particulièrement les formes recombinantes [2].

La diversité des VIH peut poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques. Cela concerne en particulier :

- **les infections VIH-2** du fait des différences de pathogénicité avec VIH-1, de la résistance naturelle du VIH-2 aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), de sa moindre sensibilité à d'autres antirétroviraux, et de la non-détection de la charge virale VIH-2 en dehors de l'utilisation de techniques spécifiques de quantification du génome VIH-2 ;
- **les infections VIH-1 non M (VIH-O, VIH-N, VIH-P)**: une infection par VIH-O ou par des variants plus rares doit être suspectée en cas de profil de western blot VIH-1 atypique, d'absence d'amplification lors du génotypage de résistance, de charge virale plasmatique VIH-1 et VIH-2 indétectables en l'absence de traitement, ou de dissociation immuno-virologique. L'origine géographique du patient ou le lieu de contamination (Afrique centrale) peuvent orienter vers ce diagnostic, qui reste du ressort de laboratoires de virologie spécialisés [3] ;

Plusieurs systèmes de surveillance permettent d'estimer la prévalence en France des différents virus VIH-1 et VIH-2 :

- la notification obligatoire des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH, couplée à une surveillance virologique visant à identifier la part des infections récentes (< 6 mois) et la diversité des virus impliqués ;
- le réseau de surveillance des VIH-O (RES-O) du Centre national de référence du VIH ;
- les données issues d'études de cohorte nationales (cohortes ANRS Primo, VIH-2, FHDH).

Infection VIH-2

Épidémiologie

L'infection VIH-2 concerne majoritairement des patients originaires d'Afrique de l'Ouest, en particulier du Sénégal, de Côte-d'Ivoire, du Mali, de Guinée-Bissau, du Burkina-Faso, mais aussi d'Angola et du Mozambique. En Europe, le Portugal et la France comptent le plus grand nombre de cas en raison de leurs liens historiques avec les pays à forte prévalence. Des cas sporadiques sont rapportés par la plupart des pays occidentaux et également en Inde.

Neuf groupes VIH-2 ont été répertoriés à ce jour (de A à I), A et B représentant les deux groupes majoritaires (4).

Parmi les nouveaux diagnostics d'infection VIH notifiés en France la proportion d'infection VIH-2 était de 1% (IC 95% : 0,6-1,4) en 2012 et inférieure à 0,1% pour les co-infections VIH-1/VIH-2, résultant dans la très grande majorité des cas d'une transmission hétérosexuelle et d'un lien épidémiologique avec l'Afrique de l'Ouest [5].

La cohorte multicentrique française ANRS CO5 VIH-2 regroupe depuis 1994 la majorité des patients adultes suivis en France, avec 1091 patients inclus fin 2015. Il est recommandé aux cliniciens de privilégier l'inclusion des PVVIH-2 dans cette cohorte (contact tél. : 01 40 25 78 84 - Paris, Île-de-France - ou 05 57 57 45 75).

Diagnostic et suivi virologiques

Diagnostic : Il est recommandé de s'assurer que la différenciation entre VIH-1 et VIH-2 est correctement effectuée au moment du diagnostic de séropositivité VIH. Cela est indispensable afin d'utiliser les tests de suivi virologique appropriés et spécifiques, et de choisir un traitement adapté.

Charge virale :

La signification de la valeur de la charge virale VIH-2 est bien différente de celle du VIH-1 : en effet, elle est bien moins souvent détectable et moins élevée. Ainsi chez les patients naïfs d'antirétroviraux de la cohorte ANRS VIH-2, elle n'était détectable à l'inclusion (au seuil de 100 copies/mL) que dans 29% des cas, et sa valeur médiane était de l'ordre de 2,9 log₁₀ copies/mL, soit 1 000 copies/mL; la fréquence de sa détectabilité augmente avec la sévérité du déficit immunitaire (16% en cas de nombre de CD4 > 500/mm³, 29% entre 350 et 500, et 51% si < à 350) et le stade évolutif de l'infection (8% au stade A des CDC *versus* 55% au stade C). Une étude transversale de la cohorte Ouest Africaine leDEA menée chez 131 patients rapporte que 46,5% avaient une charge virale inférieure à 10 copies/mL, 35,8% entre 10 et 100 copies/mL, avec une corrélation inverse entre charge virale plasmatique et nombre de CD4 (6).

La quantification de l'ARN-VIH-2 plasmatique est réalisable par une technique de RT-PCR en temps réel désormais commercialisée (Biocentric) et utilisée par les laboratoires spécialisés avec un seuil de 40 à 50) copies/mL (7).

En termes de suivi virologique, les recommandations sont les suivantes :

- chez les patients asymptomatiques non traités (Cf. paragraphe « Indications du traitement »), mesure de la charge virale plasmatique au début de la prise en charge puis au moins tous les 6 mois
- chez les patients traités, mesure 1, 3 et 6 mois après l'initiation ou le changement d'un traitement antirétroviral, puis tous les 3 mois si le nombre de CD4 est inférieur à 200/mm³, tous les 6 mois s'il est supérieur à 500, et tous les 3 à 6 mois en fonction de l'observance et des comorbidités s'il est compris entre 200 et 500 ;
- en début et en cours de grossesse ;
- en cas de progression clinique.

Il est recommandé de contrôler la valeur d'une charge virale nouvellement détectable sur un deuxième prélèvement à 1 mois d'intervalle.

Histoire naturelle

En l'absence de traitement antirétroviral, le potentiel évolutif de l'infection VIH-2 est plus lent que celui de VIH-1, avec une réplication virale moins importante.

La proportion d'asymptomatiques à long terme (LTNP, Long Term Non Progressors) est de 6% dans la cohorte française ANRS-VIH-2, *versus* moins de 1% pour VIH-1 ; celle des patients HIV Controllers (90% des mesures de charge virale inférieures à 500 copies/mL) est de 9% [8]. Une étude comparant des patients infectés par VIH-1 de la cohorte ANRS-CO3 Aquitaine et les patients de la cohorte ANRS VIH-2, appariés sur le sexe, l'âge et le groupe de transmission, montre que la diminution du nombre de CD4 chez les patients non traités est beaucoup plus faible pour VIH-2 (- 49 *versus* - 9 cellules/mm³ par an en moyenne) [9].

L'infection VIH-2 est donc considérée comme une infection plus lentement évolutive que l'infection VIH-1. Cependant, toutes les manifestations cliniques observées au cours de l'infection par VIH-1 ont été rapportées : primo-infection, infections opportunistes et néoplasies. Les marqueurs prédictifs de progression clinique et de décès sont les signes cliniques B et C des CDC, un nombre de lymphocytes CD4 < 500/mm³, le pic de charge virale plasmatique lorsqu'elle est détectée, et l'âge à l'inclusion (>

40 ans) [10, 11].

Le risque de transmission du VIH-2 est plus faible que celui du VIH-1, que ce soit par voie sexuelle ou de la mère à l'enfant (TME) [12]. Néanmoins il n'est pas nul, et les recommandations validées pour la prévention de la transmission sexuelle de VIH-1 s'appliquent à VIH-2 ; la prévention de la TME est systématique et les recommandations sont précisées dans le chapitre « Désir d'enfant et grossesse ».

Sensibilité et résistance naturelles du VIH-2 aux antirétroviraux

Les choix thérapeutiques sont plus limités pour VIH-2 que pour VIH-1.

- Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : la sensibilité est identique pour les deux virus;
- INNTI (y compris éfavirine et rilpivirine) : *la résistance naturelle de VIH-2 à cette classe d'ARV fait qu'ils ne doivent pas être utilisés pour son traitement;*
- Inhibiteurs de protéase (IP) : *les études de sensibilité phénotypique ont montré une moindre sensibilité du VIH-2 in vitro à l'atazanavir, l'amprénavir et au tipranavir. La sensibilité naturelle au saquinavir, au lopinavir et au darunavir est similaire à celle de VIH-1 et ce sont donc ces IP qui doivent être privilégiés dans les choix thérapeutiques [13,14] ;*
- Inhibiteurs d'intégrase (INI) : VIH-2 est naturellement sensible aux inhibiteurs d'intégrase, raltégravir, elvitégravir et dolutégravir ; la sensibilité phénotypique des isolats cliniques est similaire à celle de VIH-1 [15] ;
- antagonistes de CCR5 : Les déterminants génotypiques du tropisme du VIH-2 ont été récemment identifiés au niveau de la boucle V3 et associés au tropisme phénotypique, autorisant la prédiction du tropisme CCR5 et/ou CXCR4 d'un isolat [16]. Le maraviroc est efficace *in vitro* sur les isolats CCR5, avec des CI50% similaires à celles rapportées pour VIH-1 [17]. La fréquence des souches CCR5/CXCR4 chez les patients de la cohorte ANRS-VIH-2 est similaire à ce qui a été décrit pour VIH-1 (18).
- inhibiteurs de fusion : *VIH-2 est naturellement résistant à l'enfuvirtide.*

La prévalence de la résistance primaire aux molécules habituellement actives est comprise entre 3,3 et 5,6% d'après les études menées en France, au Portugal, et en Côte-d'Ivoire [19,20,21]. Ces chiffres montrent la nécessité de la surveillance de la prévalence de la résistance primaire, et font recommander la détermination systématique du génotype (reverse-transcriptase, protéase, intégrase) pour le choix d'un traitement de première ligne. Néanmoins, la charge virale plasmatique est souvent indétectable, et son niveau habituellement bas lorsqu'elle est supérieure au seuil de détection limite la faisabilité de l'amplification nécessaire au génotypage.

Traitement antiviral

Traitement de première ligne

Réponse au traitement

Les données disponibles chez les patients recevant une 1^{ère} ligne de trithérapie (3 INTI ou 2 INTI + 1 IP) montrent que si la réponse virologique est bonne (charge virale indétectable à M3) et durable, la réponse immunologique est moindre que celle observée chez les patients traités pour une infection VIH-1. La réponse immunologique au traitement incluant les IP les plus récents semble être meilleure : l'analyse rétrospective de la réponse à une combinaison incluant LPV/r chez les patients naïfs de la cohorte ANRS CO5 VIH-2 a permis d'observer une augmentation du nombre de CD4/mm³ > 50 cellules et une charge virale indétectable à M6 dans 59% des cas, prolongée jusqu'à S96 [22]. Une autre étude rétrospective conduite par le réseau européen ACHLeVe2, mis en place en 2005 comparant l'efficacité des combinaisons 3 INTI et 2 INTI + 1 IP a montré une meilleure réponse immuno-virologique des combinaisons incluant 1 IP, ce quel que soit le nombre de lymphocytes CD4 initial [23]. Les combinaisons 3 INTI ne sont donc plus recommandées en France.

Indications

Chez les personnes symptomatiques (stade B ou C de la classification du CDC), **le traitement est toujours indiqué.**

Chez les personnes asymptomatiques, le traitement doit être discuté devant :

- une charge virale détectable,
- ou un nombre de CD4 < 500/mm³,
- ou une pente de CD4 avec une diminution de plus de 30 cellules/an,
- ou un âge supérieur à 40 ans
- ou l'existence de comorbidité(s).

L'indication doit prendre en compte d'une part les bénéfices attendus en termes de réduction de morbi-mortalité liée à l'infection, d'autre part les contraintes et complications associées au traitement, et enfin, par rapport à VIH-1, la moindre transmissibilité, la moindre réponse immunologique attendue, la signification différente des valeurs de charge virale plasmatique, et le nombre plus limité d'options thérapeutiques en cas d'échec.

Le traitement peut être différé, en raison du potentiel évolutif plus faible de VIH-2, chez des patients asymptomatiques de moins de 40 ans, sans comorbidité, ayant plus de 500 lymphocytes CD4/mm³ et des critères de « LTNP » ou un nombre de CD4 stable (diminution de moins de 30 CD4/an) et une charge virale indétectable.

- **Lorsque le diagnostic d'infection à VIH-2 est fait au moment de la primo-infection**, situation extrêmement rare au cours de laquelle les valeurs de charge virale plasmatiques peuvent être de l'ordre du million de copies/mL, le traitement devrait être, par analogie avec VIH-1, débuté aussi tôt que possible dans l'objectif de limiter le réservoir.
- **Chez les sujets très immunodéprimés** (lymphopénie CD4 < 200/mm³), il convient d'adopter la même démarche que dans VIH-1 quant à l'initiation du traitement antirétroviral à savoir faire précéder d'un bilan de dépistage d'infection(s) opportuniste(s) latente(s), pour limiter le risque d'IRIS.

La prescription de cotrimoxazole est recommandée en cas de lymphopénie CD4 < 200/mm³, pour la prévention de pneumocystose +/- toxoplasmose.

Choix du traitement initial

L'enjeu du choix du traitement initial est l'observance, compte tenu du nombre limité de molécules actives sur VIH-2 et de combinaisons alternatives, et du risque d'émergence de résistance de classe (Cf. paragraphe « Echec thérapeutique »).

Le traitement doit associer 2 INTI (ténofovir/emtricitabine ou lamivudine/abacavir chez les patients non porteurs de l'allèle HLA B5701) et 1 IP/r (darunavir/ritonavir) ou 1 INI (raltégravir ou dolutégravir). La discussion du choix du lopinavir/ritonavir comme IP de 1ère ligne peut se discuter au cas par cas en fonction de l'observance potentielle, du fait du nombre limité de molécules actives sur VIH-2 pour préserver au mieux l'efficacité de cette classe (Cf. paragraphe « Echec thérapeutique »). Une analyse de l'efficacité de darunavir/r et de celle de lopinavir/r est en cours dans la cadre de la cohorte ANRS CO5.

Un essai pilote multicentrique français (ANRS 159 VIH-2) a évalué chez 30 patients un traitement de première ligne par raltégravir-ténofovir/FTC : bien que non comparatif, il a montré que cette combinaison était bien tolérée, virologiquement efficace et entraînait un gain de 87 CD4 à S48.

Un essai multinational ANRS évaluant le raltégravir à un IP boosté en association à 2 INTI chez des patients naïfs d'ARV est en cours en Afrique de l'Ouest.

Echec thérapeutique

Résistance sous traitement

En raison du peu de données disponibles, il n'existe pas, comme pour VIH-1, d'algorithme d'interprétation des mutations de résistance, mais une liste de mutations associées à la résistance a été élaborée dans le cadre d'un consortium Européen [24].

- INTI : La plupart des substitutions en acides aminés associées à la résistance aux INTI des VIH-1 sont aussi impliquées dans la résistance du VIH-2. Cependant, cette résistance emprunte des voies différentes de celles du VIH-1. En effet, la sélection de la mutation Q151M associée à une résistance croisée à tous les INTI, rare dans l'infection VIH-1, a été observée avec une fréquence élevée (25). Associée à la mutation au codon 111 (V111I), cette mutation entraîne un haut niveau de résistance à tous les INTI. La mutation K65R est également présente en plus grande proportion à l'échec que dans l'infection VIH-1, laissant alors l'AZT comme seul INTI actif. En revanche, les mutations associées aux analogues de thymidine (TAMs) comme la mutation au codon 215 (S215A/C/F/L/P/Y), très fréquemment sélectionnée au cours de l'infection VIH-1, est moins souvent retrouvée au cours de l'infection VIH-2. Les mutations de type TAMs aux codons 67 et 70 sont rarement retrouvées.
- IP : Des études de sélection *in vitro* ont montré que le polymorphisme naturel du gène de la protéase pouvait accélérer le développement de la résistance aux différents IP avec la sélection des mutations I54M, I82L, I84V, L90M. *In vivo*, la sélection de la mutation V47A est très fréquente à l'échec d'une combinaison incluant le lopinavir. Les mutations V47A, I54M et I82F entraînent un

niveau de résistance phénotypique élevé au LPV, ainsi qu'au DRV pour la mutation I54M. Ainsi, du fait du nombre limité d'IP actifs sur VIH-2, l'impact du phénomène de résistance croisée est beaucoup plus important que dans le cadre du VIH-1. En effet, la présence d'une seule mutation I54M, I84V ou L90M impacte la sensibilité phénotypique des trois IP les plus actifs contre le VIH-2.

- INI : Des études phénotypiques *in vitro* ont montré que la résistance au raltégravir semblait emprunter la même voie que celle identifiée chez VIH-1. Les mutations N155H et G140S/Q148R entraînent une résistance comme chez VIH-1. Inversement, la mutation Y143C n'induit pas de résistance majeure aux INI, sauf quand les mutations secondaires E92Q ou T97A sont présentes.

En cas d'échec thérapeutique, clinique, virologique ou immunologique, le choix des molécules de relais est plus limité que pour VIH-1 et doit reposer sur l'interprétation des résultats des tests de résistance génotypique, au mieux par une équipe spécialisée dans l'infection VIH-2 :

- le choix des INTI dépendra de la sélection ou non des mutations Q151M et/ou K65R lors de l'échec. L'AZT peut être actif en présence de la mutation K65R. Le ténofovir est le seul INTI dont la CI50 n'est que faiblement augmentée quand la mutation Q151M est détectée, isolée ou même associée à la mutation M184V, mais l'activité de tous les INTI est compromise en présence des mutations Q151M et V111I (26). La question du maintien de FTC/3TC en présence de la mutation M184V se pose de la même façon que pour VIH-1 ;
- en ce qui concerne l'IP/r de relais il n'existe que très peu de données disponibles. Le darunavir et le saquinavir peuvent être actifs après une première ligne incluant le lopinavir, en particulier en présence de la mutation V47A ;
- le raltégravir est une alternative en relais des combinaisons incluant des IP ; plusieurs publications de cas isolés ont rapporté une réponse immuno-virologique spectaculaire avec une association de raltégravir +1 IP/r + 2 INTI [27,28]. Cependant, la faible barrière génétique à la résistance du raltégravir nécessite de s'assurer par un test de résistance génotypique, et son interprétation par une équipe spécialisée, de l'activité des INTI associés pour pouvoir l'utiliser en traitement de relais.

Le dolutégravir peut aussi être une option : les données recueillies lors de sa mise à disposition en ATU chez 13 patients après un échec d'une combinaison incluant le raltégravir, dont 11 porteurs d'un virus avec mutations de résistance aux INI documentée (aux codons 143, 148 et 155) montrent que la charge virale était devenue indétectable à 3 et 6 mois du traitement de sauvetage chez respectivement 6 et 4 patients. De manière intéressante, les 4 patients avec une charge virale indétectable à 6 mois étaient tous porteurs d'un virus de profil Y143 (29).

- L'antagoniste de CCR5 peut être considéré dans la combinaison de relais si le test de tropisme détermine que la souche VIH-2 est R5.
- Le foscarnet peut représenter une option thérapeutique de sauvetage : quelques cas de traitement de sauvetage utilisant une association INI + IP/r + 2INTI avec foscarnet IV et maraviroc en situation de multi-échec ont été publiés [30].

Seuls des essais cliniques permettront d'évaluer la meilleure stratégie thérapeutique pour la prise en charge de cette infection, et la participation aux études de cohorte et aux réseaux qui les mettront en place est fortement encouragée.

Doubles séropositivités VIH-1/VIH-2

Epidémiologie

Les doubles séropositivités VIH-1/VIH-2 correspondent soit à d'authentiques doubles infections, soit à des réactions sérologiques croisées. Ces doubles infections s'observent principalement dans les pays d'Afrique de l'Ouest où VIH-2 circulait avant que l'épidémie par VIH-1 ne s'installe. La séoprévalence de ces doubles séropositivités parmi les nouveaux diagnostics d'infection VIH notifiés en France de 2003 à 2012 était de 0,1% [5].

Diagnostic virologique

La différenciation entre infection VIH-1 et VIH-2 est effectuée par des tests sérologiques utilisant des peptides synthétiques spécifiques de types. Les doubles infections ne peuvent être affirmées qu'après la mise en évidence des génomes des deux types VIH par biologie moléculaire (ARN ou ADN en cas de charge virale plasmatique indétectable) dans des laboratoires spécialisés.

Histoire naturelle, traitement et suivi virologique

La progression de la double infection a été décrite comme moins rapide que celle de l'infection par

VIH-1 seul, possiblement liée une moindre diversité initiale de VIH-1 [31].

La prise en charge des authentiques doubles infections doit prendre en compte les particularités de l'infection par VIH-2 et impose :

- un suivi des charges virales tant VIH-1 que VIH-2 (à préciser sur les demandes d'examen) ;
- le respect des indications respectives d'initiation du traitement antirétroviral ;
- le choix de molécules actives sur les deux virus.

L'objectif est d'obtenir et de vérifier l'indétectabilité de l'ARN plasmatique des deux virus. En l'absence de ces précautions, l'évolution de l'infection par VIH-2 risque d'être méconnue et de ne pas être contrôlée en cas de traitements non optimaux pour ce virus, source possible de sélection de mutations de résistance, particulièrement préoccupantes en raison du nombre limité d'options thérapeutiques [32, 33].

Infections par les VIH-1 de groupes non-M (groupes O, N et P)

Épidémiologie

143 cas d'infection par VIH-1 groupe O ont été identifiés en France dans le cadre du réseau de surveillance dédié (RES-O). La prévalence de ce groupe est de 0,1% parmi les infections VIH découvertes et notifiées depuis 2003 [34]. Ces infections sont très liées au Cameroun, zone d'endémie où elles représentent entre 0,6 et 1% de toutes les infections VIH [35]. Une dizaine de co-infections, surinfections et forme recombinantes inter-groupes M et O ont par ailleurs été rapportées en France [3].

Les groupes N et P sont extrêmement rares (respectivement 16 et 2 cas confirmés) (3) et ont tous été identifiés, sauf un [36], chez des patients d'origine camerounaise.

Diagnostic et suivi virologiques

Les virus des groupes N et P ne semblent pas poser de problème diagnostique sérologique [3, 34].

L'amélioration des trousse de dépistage a réduit le risque d'échec de détection d'une infection par un VIH-1 groupe O ; mais quelques échecs ont toutefois été rapportés, surtout avec des tests rapides ou des tests n'incluant pas d'antigène spécifique du groupe O [37, 38].

Il faut donc rester vigilant face à une situation clinique évocatrice d'infection VIH et un résultat de sérologie VIH négatif, en particulier lors de l'utilisation de TROD ou lors du diagnostic de primo-infection. Le diagnostic différentiel par sérotypage et génotypage dans des laboratoires spécialisés est recommandé pour des patients originaires de zones d'endémies (essentiellement le Cameroun) et pour leurs partenaires, ainsi que dans les situations de charge virale indétectable en l'absence de traitement, ou de discordance par rapport au nombre de CD4. L'identification des variants du groupe O est effectuée systématiquement dans le cadre de la surveillance virologique liée à la notification obligatoire. Les biologistes sont donc fortement encouragés à y participer, car les patients peuvent bénéficier du retour d'information d'une infection par ces variants pour une prise en charge adaptée.

La mesure de la charge virale ARN plasmatique des VIH-1 non-M est actuellement possible avec plusieurs tests (par exemple, Abbott RealTime HIV-1 Roche Cobas Taqman HIV-1 v2.0, Cepheid Xpert HIV-1 Viral Load). Leur fiabilité est satisfaisante, même si des discordances existent [39,40]. Pour cette raison et en cas de commercialisation de nouveaux tests, Il est préférable de contrôler la pertinence des résultats en se référant à une technique spécifique réalisée dans un laboratoire spécialisé. À noter que cette amélioration des tests commerciaux de mesure non spécifique de la charge virale VIH-1 rend paradoxalement le diagnostic d'infection par ces variants plus difficile. Seule une absence d'amplification lors de la détermination du génotype de résistance permet désormais de suspecter une infection par ces virus, du fait de la spécificité « groupe M » des techniques actuellement disponibles.

Traitement

Indications : en pratique, malgré le peu de données disponibles, les indications de traitement ARV sont les mêmes que pour l'infection par les VIH-1 de groupe M.

Concernant le choix des antirétroviraux,

En cas d'infection par un VIH-1 du groupe O :

- **INTI** : VIH-O est sensible aux INTI.
- **INNTI** : ces virus doivent être considérés comme naturellement résistants aux INNTI, en raison de

la grande fréquence (environ 65%) de la mutation Y181C. Une étude phénotypique récente a confirmé cette résistance naturelle, même si certains profils moléculaires pourraient conduire à une sensibilité (41) ; des études complémentaires sont nécessaires pour valider ce point.

- **IP** : le polymorphisme du gène de la protéase de ces virus est très important, sans qu'on en connaisse l'impact sur la réponse aux IP. Les données rapportées plaident en faveur d'une efficacité clinique des associations incluant les IP [42], en particulier en première ligne [43] ;
- **INI** : l'étude du polymorphisme du gène de l'intégrase a montré la présence naturelle de la mutation E157Q chez une minorité de virus (3%), et quelques mutations naturelles associées à une résistance *in vitro* [44]. L'impact de ce polymorphisme naturel (hors 157Q) évalué par des tests phénotypiques et quelques données cliniques permettent de conclure à l'efficacité du raltégravir et du dolutégravir ; des différences de sensibilité *in vitro* observées avec l'élvitégravir conduisent à ne pas recommander son utilisation dans l'attente d'études complémentaires [41,43,46,47,] ; concernant l'échec, un travail récent vient de montrer que le chemin de résistance était identique à celui des VIH-1/M lors de traitements de sauvetage [41] ;
- **antagonistes de CCR5** : une seule étude vient de démontrer la sensibilité des VIH-1 du groupe O au maraviroc (41), mais le choix de cette molécule dans une combinaison antirétrovirale nécessite la détermination du tropisme, qui n'est pas encore disponible en routine ;
- **inhibiteur de fusion** : les VIH-1/O sont sensibles à l'enfuvirtide, malgré la présence naturelle systématique de la mutation N42D [3]. Quelques patients ont été traités avec efficacité virologique par enfuvirtide associé à des IP actives [48].

Étant données les particularités de ces variants et les informations limitées sur la sélection de mutations de résistance, un séquençage systématique avant la mise sous traitement est indispensable pour disposer de références pré-thérapeutiques.

Aucun algorithme d'interprétation des mutations de résistance n'est validé pour les VIH-1 du groupe O en cas d'échec thérapeutique. Il persiste une incertitude sur la valeur prédictive des algorithmes définis pour le groupe M [49]. Il est donc recommandé d'effectuer une recherche des mutations en cas de non-réponse au traitement. Cela ne peut être réalisé que par des techniques spécifiques, mises en œuvre en laboratoire spécialisé.

En cas d'infection par un VIH-1 groupe N ou P :

Du fait des liens génétiques entre le groupe O et le groupe P, il convient de considérer ce dernier comme naturellement résistant aux INNTI.

Du fait des liens génétiques entre le groupe M et le groupe N, la prise en charge de ces infections est similaire. Des données anecdotiques sur trois cas (2 du groupe N et 1 du groupe P) montrent une bonne réponse virologique aux traitements instaurés, et une émergence de résistance similaire entre le groupe N et le groupe M [50].

Infections par VIH-1 de groupe M de sous-types non-B

(hors résistance, traitée dans le chapitre "Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux")

Épidémiologie

En termes de prévalence mondiale, le sous-type C est le plus représenté (48% des infections VIH en 2004-2007). Viennent ensuite les sous-types A et B (12% et 11%, respectivement), les CRF 02_AG (8%) et 01_AE (5%), le sous-type G (5%) et le sous-type D (2%). Les autres sous-types représentent moins de 1% des infections. Les autres CRFs représentent 4%, ce qui porte le total de tous les CRFs à 16% et à 20% si l'on ajoute les formes recombinantes uniques (URF) c'est à dire rapportées chez un seul individu [51]

En France, la proportion de sous-types non-B est de 43% parmi les nouveaux cas d'infection notifiés en 2012 (InVS) ; elle est beaucoup plus élevée chez les personnes nées en Afrique subsaharienne que chez celles nées en France (74% versus 38%), et chez les femmes – qu'elles soient nées en France ou à l'étranger – que chez les hommes hétérosexuels, et atteint 25% chez les HSH [52].

Des études complémentaires indiquent une augmentation de la fréquence de ces sous-types : en 2014, elle atteint ainsi 39% chez les patients diagnostiqués lors de la primo-infection [53,54], et 43% parmi les patients naïfs de traitement ARV et chroniquement infectés de l'étude Odyssee 2010/2011 [55].

Toutes ces études montrent que la moitié des virus non-B isolés en France est la forme recombinante CRF02-AG mais qu'il existe une grande diversité génétique.

Diagnostic et suivi virologiques

Le dépistage sérologique des infections par VIH-1 groupe M sous-types non-B hors primo-infection ne pose pas de problème avec les tests VIH Ag-Ac de 4^e génération enregistrés en France.

L'identification du sous-type des variants non-B se fait sur les analyses de séquences nucléotidiques du génome viral. Il est ainsi possible d'utiliser la séquence obtenue lors des tests de génotype de résistance. Il est recommandé d'obtenir ce génotypage dès le diagnostic ou lors de l'initiation du traitement antirétroviral.

La mesure de la charge virale des VIH-1 non-B par les techniques usuelles est généralement fiable. Il est cependant recommandé d'utiliser la même technique pour le suivi de la charge virale chez un même patient. En cas de discordance entre charge virale et situation clinique et/ou immunologique il est alors recommandé de contrôler les résultats par une autre technique de mesure de la charge virale VIH-1.

Histoire naturelle

L'évolution de la maladie en l'absence de traitement antirétroviral ne semble pas différente en fonction du sous-type viral à l'exception des patients infectés par un sous type D pour lesquels une évolution plus rapide a été rapportée [56]. Le sous-type D est très peu prévalent en France mais est cependant retrouvé chez des patients de nationalité française, notamment homosexuels masculins [57].

Traitement

Plusieurs études françaises et européennes ont évalué la réponse clinique, immunologique et virologique au traitement ARV selon les sous-types viraux au stade de l'infection chronique mais également au moment de la primo-infection et n'ont pas montré de différence de réponse virologique ou immunologique entre des patients infectés par des VIH-1 de sous-type B et les sous types non-B étudiés [53, 58-62]. Les aspects concernant le risque de développement d'une résistance aux antirétroviraux et les tests de résistance sont abordés dans le [chapitre "Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux"](#).

Points forts

Les infections par VIH-2

- Représentent 1 à 2% des découvertes de séropositivité notifiées de 2003 à 2012 ; la grande majorité est liée à l'Afrique de l'Ouest.
- Ont une évolution naturelle plus lente que celle des infections par VIH-1.
- Sont moins fréquemment transmises par voie sexuelle ou maternofoetale.
- Doivent être suivies par des techniques spécifiques de mesure de charge virale VIH-2.
- Ne sont sensibles qu'à un nombre limité de molécules : elles ne peuvent être traitées par INNTI et par enfuvirtide en raison d'une résistance naturelle. La sensibilité naturelle à certains IP dont l'atazanavir est diminuée.
- N'autorisent qu'un nombre limité d'alternatives thérapeutiques, qui doit être pris en compte, avec une attention particulière pour l'observance attendue, pour le choix du traitement initial.
- Doivent être traitées en première ligne par une combinaison de 2 INTI et un IP/r (darunavir ou lopinavir), ou un INI (raltégravir ou dolutégravir). Les trithérapies d'INTI ne sont plus recommandées.
- Sont sensibles aux anti-CCR5 en cas de tropisme viral R5 documenté.
- Ont une moins bonne réponse CD4 à un traitement virologiquement efficace que celle observée dans les infections par VIH-1.
- Doivent être prises en charge, en cas d'échec thérapeutique, selon les mêmes stratégies que celles recommandées pour VIH-1, en prenant en compte les données de génotype de résistance issues de laboratoires spécialisés.

Les doubles infections VIH-1/VIH-2

- Représentent moins de 0,2% des infections VIH.
- Sont diagnostiquées par la mise en évidence des génomes des deux virus par biologie moléculaire dans des laboratoires spécialisés, et nécessitent un suivi par mesure de la charge virale VIH-1 et de la charge virale VIH-2.
- Doivent être traitées en fonction des indications respectives des deux infections et avec des médicaments actifs sur les deux virus.

Les infections par VIH-1 de groupes N, O, P

- Sont rapportées essentiellement chez les patients – ou leurs partenaires – originaires du Cameroun et des pays limitrophes.
- Peuvent être diagnostiquées par sérotypage à l'occasion de la déclaration obligatoire par le CNR ou par un laboratoire spécialisé. Une absence d'amplification lors d'un génotype de résistance avant la mise sous traitement doit faire suspecter un variant non-M.
- Nécessitent un contact avec un laboratoire spécialisé pour confirmer le diagnostic et la fiabilité du test de charge virale.
- Relèvent des mêmes indications thérapeutiques que les infections par VIH-1 du groupe M.
- Nécessitent un génotypage systématique par un laboratoire spécialisé avant la mise sous traitement pour disposer de références pré-thérapeutiques.
- *Les infections VIH-1 du groupe O ne peuvent être traitées par INNTI sans les résultats de test génotypique en raison de la prévalence (65%) de la résistance naturelle à cette classe d'antirétroviraux. Les données actuellement disponibles concernant les anti-CCR5 montrent leur efficacité. Les infections par VIH-1 du groupe M de sous-types non-B*
- Leur proportion parmi les PVVIH augmente au cours du temps (43% des nouvelles infections notifiées en 2012).
- Le sous-type viral doit être déterminé au moment du diagnostic de l'infection.
- Les indications de traitement ARV sont les mêmes que pour les infections par le VIH-1 de sous-type B.
- La réponse virologique-immunologique au traitement semble identique à celle des patients infectés par des virus de sous-type B.
- La mesure de la charge virale des VIH-1 non-B par les techniques usuelles est généralement fiable. Le suivi doit être effectué en utilisant la même technique. En cas de discordance entre le résultat et la situation clinique ou immunologique, il est recommandé de contrôler ce résultat par une autre technique de mesure de la charge virale VIH-1.

Le groupe d'experts recommande :

En ce qui concerne les infections par VIH-2

- d'initier le traitement chez tous les patients symptomatiques
- de discuter le traitement chez les patients asymptomatiques (AII) en cas de CD4 < 500/mm³, ou de diminution de plus de 30 CD4/an, ou d'ARN VIH 2 plasmatique détectable, ou d'âge > 40 ans, ou de comorbidité ;
- de prescrire systématiquement un traitement préventif de la transmission mère-enfant (Cf. chapitre « Désir d'enfant et grossesse ») (AIII) ;
- de contrôler la charge virale plasmatique et le nombre de CD4 tous les 6 mois chez les patients asymptomatiques non traités (AIII) ;
- de choisir comme traitement de première ligne une combinaison de 2 INTI et 1 IP/r efficace (darunavir/r) ou un INI (raltegravir ou dolutegravir) (AII) ;
- de ne pas prescrire d'INNTI ni d'enfuvirtide (AII) ;
- de réaliser systématiquement un génotype (RT, protéase, intégrase) avant de débiter le traitement
- d'appliquer la stratégie de gestion des échecs thérapeutiques validée pour VIH-1 en collaboration avec les équipes spécialisées: vérifier l'observance, les concentrations plasmatiques d'antirétroviraux, et réaliser un génotype (transcriptase inverse, protéase, intégrase voire tropisme) pour le choix des molécules du traitement de relais ;
- de continuer d'inclure les patients dans la cohorte nationale ANRS VIH-2 pour améliorer les connaissances (AIII).

En ce qui concerne les infections par les VIH-1 de groupes non-M

- de rechercher par sérotypage une infection par un VIH-1 du groupe O lorsqu'existe une discordance immunovirologique ou en absence d'amplification au génotype de résistance (nombre de CD4 bas et charge virale faible ou indétectable en l'absence de traitement) (AIIa) ;
- d'inclure les patients dans l'Observatoire national ;
- de ne pas prescrire d'INNTI (AII).

En ce qui concerne les infections par le VIH-1 du groupe M de sous-types non-B

- d'identifier les sous-types des virus du groupe M lors du diagnostic de l'infection à VIH-1 (AIII) ;
- d'appliquer aux patients infectés par un VIH-1 sous-type non-B les modalités de prise en charge, les indications et le choix du traitement ARV recommandés pour le sous-type B (AI).

Références

1. PLANTIER JC, LEOZ M, DICKERSON J et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nature Med* 2009 ; 15 : 871-72.
2. PEETERS M, CHAIX ML. Origine et diversité du virus de l'immunodéficience humaine. D'où vient-il, où va-t-il ? *Virologie* 2013 ; 26 : 448-61.
3. MOUREZ T, SIMON F, PLANTIER JC. Non-M variants of Human Immunodeficiency Virus type 1. *Clin Microbiol Rev* 2013 ; 26 : 448-61.
4. AYOUBA A, AKOUBA-KOFFI C, CALVIGNAC-SPENCER S et al. Evidence for continuing cross-species transmission of SIVsmm to humans: characterization of a new HIV-2 lineage in rural Côte d'Ivoire, *AIDS* 2013; 27(15):2488-91.
5. CAZEIN F, LOT F, PILLONEL J. Dépistage du VIH et découvertes de séropositivité, France, 2003-2010. *Bull Epidemiol Hebdo* 2014 ; 9-10: 154-62.
6. EKOUEVI D, AVETTAND-FÉNOEL V, TCHOUNG B et al. Plasma HIV-2 RNA according to CD4 strata among HIV-2 infected adults in the leDEA West Africa Collaboration. *Plos One* 2015 June 25; 10(6):e0129886.
7. Avettand-fenoel V, Damond F, gueudin M et al. New sensitive one-step real-time PCR method for group A and B HIV-2 viral load. *J Clin Microbiol.* 2014; 52(8): 3017-22.
8. THIÉBAUT R, MATHERON S, TAIEB A et al. Long-term non progressors and elite controllers in the ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS* 2011 ; 25 : 865-7.
9. DRYLEWICZ J, MATHERON S, LAZARO E et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS* 2008 ; 22 : 457-68.
10. MATHERON S, PUEYO S, DAMOND F et al. Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected patients : the French ANRS cohort. *AIDS* 2003 ; 17 : 2593-2601.
11. PRINCE, PD, MATSER A, VAN TIENEN C, et al. Mortality and survival patterns of people living with HIV-2. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016 May 31.
12. BURGARD M, JASSERON C, MATHERON S et al. Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *Clin Infect Dis* 2010 ; 51 : 833-43.
13. RODES B, SHELDON J, TORO C et al. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006 ; 57 : 709-13.
14. DESBOIS D, ROQUEBERT B, PEYTAVIN G et al. *In vitro* phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 ; 52 : 1545-48.
15. CHARPENTIER C, LARROUY L, COLLIN G et al. French ANRS HIV-2 Cohort (ANRS CO 05 VIH-2). *In vitro* phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitor S/GSK1349572. *AIDS* 2010 ; 24 : 2753-5.
16. VISSEAU B, HURTADO-NEDELEC M, CHARPENTIER C et al. Molecular determinants of HIV-2 R5-X4 tropism in the V3 loop: development of a new genotypic tool. *ANRS CO 05 HIV-2 Cohort. J Infect Dis* 2012 ; 205 : 111-20.
17. VISSEAU B, CHARPENTIER C, HURTADO-NEDELEC M et al. French ANRS HIV-2 Cohort (ANRS CO 05 VIH-2). *In vitro* phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to CCR5 inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 ; 56 : 137-9.
18. VISSEAU B, CHARPENTIER C, OZANNE et al. AIDS Tropism distribution among antiretroviral-naive HIV-2-infected patients.. 2015 Oct 23;29(16):2209-12.19. CHARPENTIER C, VISSEAU B, BÉNARD A. The ANRS CO5 HIV-2 Cohort. Transmitted drug resistance in french HIV-2-infected patients. *AIDS* 2013 Apr 16 [Epub ahead of print]
20. TONI TA., YAPO V, ASACHOP E et al. HIV-2 antiretroviral drug resistance and genetic diversity in Côte d'Ivoire: presence of key resistance mutations in HIV-2 naive patients from Abidjan [Abstract #121]. Program and Abstract of the International HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance Workshop and Curative Strategies; 8–12 June 2010, Dubrovnik, Croatia.
21. SILVA, JC, GONCALVES MF, VAN LAETHEM K et al. Transmission of drug resistance in HIV-2-infected patients [Abstract #144]. Program and Abstract of the International HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance Workshop and Curative Strategies; 8 -12 June 2010, Dubrovnik, Croatia
22. BÉNARD A, DAMOND F, CAMPA P et al. Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive HIV-2-infected patients. *AIDS* 2009 ; 1 ; 23 : 1171-3.

23. BENARD A, VAN SIGHEM A, TAIEB A et al. Immunovirological response to triple nucleotide reverse-transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-naïve HIV-2-infected patients : The ACHIEV2E Collaboration Study Group. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 1257-66.
24. CHARPENTIER C, CAMACHO R, RUELLE J et al. HIV-2EU supporting standardized HIV-2 drug resistance interpretation in Europe: an update. *Clin Infect Dis*, 2015; 61(8): 1346-7.
25. DESCAMPS D, DAMOND F, MATHERON S et al. High frequency of selection of K65R and Q151M mutations in HIV-2 infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors containing regimen. *J Med Virol* 2004. 74:197-201.
26. DAMOND F, COLLIN G, MATHERON S et al. In vitro phenotypic susceptibility to nucleoside reverse transcriptase inhibitors of HIV-2 isolates with the Q151M mutation in the reverse transcriptase gene. *Antivir Ther.* 2005;10(7):861-5.
27. DAMOND F, LARIVEN S, ROQUEBERT B et al. Virological and immunological response to HAART regimen containing integrase inhibitors in HIV-2-infected patients. *AIDS* 2008 ; 22 : 665-6.
28. GARRETT N, XU L, SMIT E et al. Raltegravir treatment response in an HIV-2 infected patient : a case report. *AIDS* 2008 ; 22 : 1091-2.
29. DESCAMPS D, PEYTAVIN G, VISSEAU B et al. Dolutegravir in HIV-2-Infected Patients With Resistant Virus to First-line Integrase Inhibitors From the French Named Patient Program. *Clin Infect Dis*. 2015;60(10):1521-7.
30. STEGMANN S, MANEA ME, CHARPENTIER C et al. Foscarnet as salvage therapy in HIV-2-infected patient with antiretroviral treatment failure. *J Clin Virol* 2010 ; 47 : 79-81.
31. ESBJÖRNSSON J, MÅNSSON F, KVIST A et al. Inhibition of HIV-1 disease progression by contemporaneous HIV-2 infection. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 224-32.
32. LANDMAN R, DAMOND F, GERBE J et al. Immunovirological and therapeutic follow-up of HIV-1/HIV-2– dually seropositive patients. *AIDS* 2009 ; 23 : 426-8.
33. SARFO FS, BIBBY DF, SCHWAB U et al. Inadvertent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based antiretroviral therapy in dual HIV-1/2 and HIV-2 seropositive West Africans: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2009 ; 64 : 667-9.
34. LUCAS E, CAZEIN F, BRUNET S et al. Types, groupes et sous-types de VIH diagnostiqués en France depuis 2003 : données de huit années de surveillance. *Bull Epidemiol Hebdo* 2012 ; 46-47 ; 533-7.
35. VILLABONA-ARENAS CJ, DOMYEUM J, MOUACHA F et al. HIV-1 group O infection in Cameroon from 2006 to 2013: Prevalence, genetic diversity, evolution and public health challenges. *Infect Genet Evol.* 2015 Dec;36:210-6.
36. DELAUGERRE C, DE OLIVEIRA F, LASCoux-COMBE C et al. HIV-1 group N: travelling beyond Cameroon. *Lancet* 2011 ; 378 : 1457-8.
37. GAUTHERET-DEJEAN A, MESMIN-POHO S, BIRGUEL J et al. Unequal detection of HIV type 1 group O infection by simple rapid tests. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 : 1936-7.
38. AGHOKENG AF, MPOUDI-NGOLE E, DIMODI H et al. Inaccurate diagnosis of HIV-1 group M and O is a key challenge for ongoing universal access to antiretroviral treatment and HIV prevention in Cameroon. *PLoS One* 2009 ; 4(11): e7702.
39. GUEUDIN M, BARON A, ALESSANDRI-GRADT E et al. Performance Evaluation of the new HIV-1 quantification assay, Xpert® HIV-1 Viral Load, on a wide panel of HIV-1 variants. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 ; 72(5) :521-6.
40. MOUREZ T, DELAUGERRE C, VRAY M et al. Comparison of the bioMérieux NucliSENS EasyQ HIV-1 v2.0-HIV-1 RNA quantification assay versus Abbott RealTime HIV-1 and Roche Cobas TaqMan HIV-1 v2.0 on current epidemic HIV-1 variants. *J Clin Virol.* 2015 Oct;71:76-81.
41. Tebit DM, Patel H, Ratcliff A et al. HIV-1 Group O Genotypes and Phenotypes: Relationship to Fitness and Susceptibility to Antiretroviral Drugs. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016 ; 32(7) : 676-88..
42. DEPAUREAUX A, CHARPENTIER C, LEOZ M et al. Impact of HIV-1 group O genetic diversity on genotypic resistance interpretation by algorithms designed for HIV-1 group M. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ; 56(2) : 139-45.
43. KOUANFACK C, VRAY M, KFUTWAH A, et al. ANRS 12168 - DynaM-O study, comparing the immunovirological and clinical responses to HAART between HIV-1 group O and group M-infected patients : results at 96 weeks. 23th Conference on retrovirus and opportunistic Infections, Boston February-22-25, 2016, abstract 1356.
44. LEOZ M, DEPAUREAUX A, VESSIERE A et al. Integrase polymorphism and HIV-1 group O diversity. *AIDS* 2008 ; 22 : 1239-43.

45. DEPARTUREAUX A, LEOZ M, LE MOAL G et al. Raltegravir-based regimens are effective in HIV-1 group O-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 ; 61(1) : e1-3.
46. AGHOKENG AF, KOUANFACK C, PEETERS M et al. Successful integrase inhibitor-based highly active antiretroviral therapy for a multidrug-class-resistant HIV type 1 group O-infected patient in Cameroon. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013 Jan;29(1):1-3.
47. Depatureaux A, Quashie PK, Mesplède T et al. HIV-1 group O integrase displays lower enzymatic efficiency and higher susceptibility to raltegravir than HIV-1 group M subtype B integrase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Dec;58(12):7141-50.
48. DEPARTUREAUX A, CHARPENTIER C, COLLIN G et al. Baseline genotypic and phenotypic susceptibility of HIV-1 group O to enfuvirtide. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 ; 54(9) : 4016-9.
49. DEPARTUREAUX A, CHARPENTIER C, LEOZ M et al. Impact of HIV-1 group O genetic diversity on genotypic resistance interpretation by algorithms designed for HIV-1 group M. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ; 56(2) : 139-45
50. PERE H, ROQUES P, TALLA F et al. Sustained virological failure in Cameroonesse patient infected by HIV-1 group N evidenced by sequence-based genotyping assay. *AIDS*. 2015 Jun 19;29(10):1267-9.
51. HEMELAAR J, GOUWS E, GHYS PD et al. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. *AIDS* 2011 ; 25(5) : 679-89.
52. BRAND D, MOREAU A, CAZEIN F, et al. Characteristics of patients recently infected with HIV-1 non-B subtypes in France: a nested study within the mandatory notification system for new HIV diagnoses. *J Clin Microbiol* 2014 ; 52(11) : 4010-6.
53. CHAIX ML, SENG R, FRANGE P et al. Increasing HIV-1 non-B subtype primary infections in patients in France and effect of HIV subtypes on virological and immunological responses to combined antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56(6) : 880-7.
54. CHAIX M-L, ASSOUMOU L, MAHJOUB N, et al. Polymorphic Mutations Increase NNRTI and II Resistance in Primary HIV-1 Infected Patients. *Int. HIV Drug Resist. Workshop 2016;Boston (MA), USA (abstract n°67)*
55. DESCAMPS D, ASSOUMOU L, CHAIX ML et al. National sentinel surveillance of transmitted drug resistance in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients in France over a decade : 2001–201. *J Antimicrob Chemother* 2013 (in press).
56. EASTERBROOK PJ, SMITH M, MULLEN J et al. Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy. *J Int AIDS Soc* 2010 ; 13(1) : 4.
57. VABRET N, BAILLY-BECHET M, NAJBURG V et al. The biased nucleotide composition of HIV-1 triggers type I interferon response and correlates with subtype D increased pathogenicity. *PLoS One* 2012 ; 7(4) : e33502.
58. BOCKET L, CHÉRET A, DEUFFIC-BURBAN S et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 subtype on first-line antiretroviral therapy effectiveness. *Antivir Ther* 2005 ; 10 : 247-54.
59. BOUCHAUD O, LE MOING V, SIMON F. Similar short-term efficacy of antiretroviral therapy in patients infected with HIV B and non-B subtype strains in France. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ; 56(2) : e67-9.
60. SCHERRER AU, LEDERGERBER B, VON WYL V. Improved virological outcome in White patients infected with HIV-1 non-B subtypes compared to subtype B. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53(11) : 1143-52.
61. DOLLING DI, DUNN DT, GERETTI AM et al. HIV-1 subtype and virological response to antiretroviral therapy: a confirmatory analysis. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56(1) : 162-3.
62. WHITKOP L. Effect of HIV-1 Subtypes on Virological and Immunological Response to Initial cART : A European Multicohort Study. 20th CROI 2013, Atlanta. Abstract 572.

Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

• Degré de force des recommandations

- A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

• Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

- I** = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.
- II** = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.
- III** = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicités à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **septembre 2016** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux

Les génériques sont identifiés par « Ge » (Prix publics ville TTC, consultés en septembre 2016 sur : http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php)

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
Abacavir Ziagen®	300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j	282,73	Patient négatif pour HLA-B*5701. En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée.
Emtricitabine Emtriva®	200 mg x 1/j	159,86	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB. Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale
Didanosine Videx®	≥ 60 kg : 400 mg x 1/j	209,35	Risque de neuropathie périphérique, de pancréatite Toxicité mitochondriale, lipoatrophie. Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale
	< 60 kg : 250 mg x 1/j à jeun	132,57	
Lamivudine Epivir®	150 mg x 2/j ou 300mg X1/j	89,80 Ge 70,00	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB. Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale
Zidovudine Rétrovir®	300 mg x 2/j	235,18	Risque d'hématotoxicité, myopathie. Toxicité mitochondriale, lipoatrophie. Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale
INHIBITEUR NUCLEOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
Ténofovir Viread®	245 mg x 1/j au cours d'un repas	326,98	Risque de néphrotoxicité (insuffisance rénale et syndrome de Fanconi). La surveillance rénale (clairance de la créatinine, protéinurie et mesure de la phosphorémie) est recommandée avant l'initiation du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes. Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
			Communes à la classe : Inactifs sur VIH-2 et VIH-1 du groupe O. Risque d'éruption cutanée et d'hypersensibilité.
Efavirenz Sustiva®	600 mg x 1/j au coucher	220,77 Ge 126,08	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement. Contre-indiqué chez la femme enceinte pendant le 1 ^{er} trimestre.
Etravirine Intelence®	200 mg x 2/j ou 400 mg x 1/j	502,00	
Névirapine Viramune®	200 mg x 1/j pendant 14 jours	35,35 (14 j)	Non-recommandé si CD4 > 400/mm ³ chez les hommes et > 250/mm ³ chez les femmes en raison d'une majoration du risque d'hépatotoxicité. Au cours des 16 premières semaines de traitement, il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse.
	puis 200 mg x 2/j ou forme LP 400 mg x 1/j	133,22 Ge 108,43 108,43	
Rilpivirine Edurant®	25 mg x 1/j au cours d'un repas	266,53	Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons.
INHIBITEURS DE LA PROTEASE			
	Au cours d'un repas pour tous		Communes à la classe : dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie ; troubles digestifs. Interactions médicamenteuses à vérifier systématiquement (CYP 3A4 ou UGT1A1).
Atazanavir/ ritonavir Reyataz®/ Norvir®	300/100 mg x 1/j ou	452,12/25,95	Hyperbilirubinémie non conjuguée, lithiase rénale. Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons Allongement de l'espace PR.
	400 mg x 1 (sans ritonavir)	452,12	
Darunavir/ ritonavir Prezista®/ Norvir®	Patient naïf : 800/100 x 1	421,44/25,95	Risque de rash.
	Patient prétraité : 600/100 x 2	662,21/51,90	
Fosamprenavir/ ritonavir Telzir®/Norvir®	700/100 mg x 2/j	373,84/51,90	Risque de rash.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux (septembre 2016)

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEURS DE LA PROTEASE			
Lopinavir/ ritonavir Kaletra®	400/100 mg x 2/j	473,42	Douleurs abdominales. Allongement du QT.
Saquinavir/ ritonavir Invirase®/ Norvir®	1000/100 mg x 2/j	395,93/51,90	Allongement du QT.
Tipranavir/ ritonavir Aptivus®/ Norvir®	500/200 mg x 2/j	807,34/103,80	Cytolyse hépatique ; augmentation du risque hémorragique chez l'hémophile. Interactions médicamenteuses multiples.
INHIBITEUR DE FUSION			
Enfuvirtide Fuzéon®	90 mg x 2/j SC	1679,77	Réactions au point d'injection. Myalgies, pneumonies.
INHIBITEUR DE CCR5			
Maraviroc Celsentri®	150 à 600 mg x 2/j	726,44 à 1452,88	Détermination préalable du tropisme de la souche virale pour le co-récepteur CCR5. Dose à adapter en fonction des ARV et autres médicaments associés.
INHIBITEUR D'INTEGRASE			
Raltegravir Isentress®	400 mg x 2/j	569,06	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1.
Dolutegravir Tivicay®	Patient naïf d'INI : 50 mg x 1 Patient avec virus présentant des mutations de résistance aux autres INI : 50mg x 2/j	609,03 1218,06	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1. A utiliser avec prudence avec la metformine (surveillance de la glycémie).
PRESENTATIONS COMBINEES*			
Combivir®	1 cp x 2 /j	180,91	Association zidovudine + lamivudine. Cette association n'est plus recommandée.
Zidovudine + lamivudine Gé	1 cp x 2 /j	141,66	Association zidovudine + lamivudine. Cette association n'est plus recommandée.
Trizivir®	1 cp x 2 /j	624,14	Association zidovudine + lamivudine + abacavir. Cette association n'est plus recommandée.
Kivexa®	1 cp/j	381,27	Association abacavir + lamivudine
Truvada®	1 cp/j	451,27	Association ténofovir + emtricitabine.
TAF/FTC	1 cp/j	Non disponible	Association TAF+emtricitabine
Atripla®	1 cp/j	672,09	Association ténofovir + emtricitabine + efavirenz.
Eviplera®	1 cp/j au cours d'un repas	681,90	Association ténofovir + emtricitabine + rilpivirine.
Triumeq	1cp/j	928,43	Association abacavir + lamivudine + dolutegravir
Stribild®	1 cp/j	977,09	Association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovirDF. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. Interactions médicamenteuses liées au cobicistat, inhibiteur puissant du CYP3A.

* Dissocier en cas d'insuffisance rénale

Mise à jour : **septembre 2016** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

Adaptation des doses des antirétroviraux en fonction de la clairance de la créatinine

(mise à jour 21 septembre 2015, d'après RCP et recommandations US d'avril 2015*)

Médicament et posologie recommandée pour une clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min	Si nécessaire, adaptation de posologies recommandées			
Abacavir 600 mg/24h	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
Emtricitabine 200 mg/24 h	Clcr 30-49 mL/min 200 mg/48h	Clcr 15-29 mL/min 200 mg/48h	Clcr <15 mL/min 200 mg/72h	HD 200 mg après chaque séance
Lamivudine 300 mg/24 h	Clcr 30-49 mL/min 150 mg/24h	Clcr 15-29 mL/min 150mg puis 100mg/24h	Clcr 5-14 mL/min 150mg puis 50mg/24h	<5mL/min ou HD 50 mg puis 25 mg/24h ou 25 mg en fin de séance HD
TénofovirDF 300 mg/24h	Clcr 30-49 mL/min 300 mg/48h	Clcr 10-29 mL/min 300mg 2fois/sem	Clcr <10 mL/min Non recommandé	HD 300 mg tous les 7 jours après une séance
Zidovudine 300mg/12h	Pas d'adaptation de posologie		Clcr <15 mL/min 300 mg/24h	HD 300 mg après chaque séance
Efavirenz, névirapine, étravirine, rilpivirine	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
Inhibiteurs de protéase	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
Raltegravir 400 mg/12h	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
Dolutegravir 50 mg/24h	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
Coformulations posologie 1 cp/24h Sauf indications contraires, non recommandées si clairance de la créatinine <50 mL/min				
Abacavir+lamivudine	Dissocier pour adapter la posologie de lamivudine en respectant les recommandations ci-dessus			
TénofovirDF+emtricitabine	Clcr mL/min 30-49 1cp/48h	Clcr <30 mL/min ou HD : forme combinée non recommandée Administer séparément emtricitabine et ténofovirDF en respectant les recommandations ci-dessus		
Efavirenz+tenofovirDF+emtricitabine	Dissocier et adapter les posologies de tenofovir et emtricitabine selon les recommandations ci-dessus			
Rilpivirine/tenofovir/emtricitabine	Dissocier et adapter les posologies de tenofovir et emtricitabine selon les recommandations ci-dessus			
Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine Non recommandé si DFG<70mL/min	Arrêt si DFG<50mL/min			
Dolutegravir/abacavir/lamivudine	Dissocier et adapter les posologies de lamivudine selon les recommandations ci-dessus			

Clcr=clairance de la créatinine ; HD=hémodialyse ; DFG=débit de filtration glomérulaire

*Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, annexe B, tableau 7, pages 14 à 20 : <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>

Mise à jour : **septembre 2015** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>