HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

MALADIES INFECTIEUSES ÉMERGENTES Inserm

Conseil national du sida et des hépatites virales

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH

Validé par le Collège le 29 août 2024

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.
Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.
Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argumentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.
Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés en dernière page (fiche descriptive) et détaillés dans l'argumentaire scientifique.
Ce dernier ainsi que la synthèse de la recommandation sont téléchargeables sur www.has-sante.fr.

Grade des recommandations

A	**Preuve scientifique établie** Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	**Présomption scientifique** Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	**Faible niveau de preuve** Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	**Accord d'experts** En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Descriptif de la publication

Titre	Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH
Méthode de travail	Recommandation pour la pratique clinique (RPC) - Label
Objectif(s)	Réactualisation des recommandations de prise en charge des PVVIH concernant l'initiation du traitement antirétroviral de l'adulte, le bilan pré-thérapeutique et les choix thérapeutiques.
Cibles concernées	Patients concernés par le thème : PVVIH adultes Professionnels concernés par le thème : infectiologues, internistes, généralistes, virologues, pharmacologues, pharmaciens. Associations de patients
Demandeur	Conseil national du Sida et des hépatites virales (CNS) et Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) | Maladies infectieuses émergentes
Promoteur(s)	Haute autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Pr Pierre Delobel (CNS, ANRS | MIE), M. Alexandre Pitard (HAS)
Recherche documentaire	Dr Quentin Richier, Mr Aurélien Dancoisne (documentaliste HAS)
Auteurs	Pr André Cabié, infectiologue, CHU de la Martinique - pilote du groupe « Traitement antirétroviral de l'adulte » Dr Christine Jacomet, infectiologue, CHU de Clermont-Ferrand (jusqu'au 06/12/2022) Pr Peggy Gandia, pharmacologue, CHU de Toulouse Pr Cécile Goujard, interniste, AP-HP Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre Mme Marianne L'Henaff, représentante associatif, Arcat, TRT-5 CHV Pr Guillaume Martin-Blondel, infectiologue, CHU de Toulouse Pr Sophie Matheron, infectiologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris Dr Stéphanie Raymond, virologue, CHU de Toulouse (jusqu'au 13/12/2023) Pr Matthieu. Revest, infectiologue, CHU de Rennes Dr David Rey, infectiologue, CHU de Strasbourg Dr Quentin Richier, infectiologue, AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris Dr Cathia Soulié, virologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris Dr Roland Tubiana, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris Mr Lucas Vallet, représentant associatif, AIDES, TRT-5 CHV
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf). Par ailleurs, la base de données publique « Transparence-Santé » (www.transparence.sante.gouv.fr) rend accessible les informations déclarées par les entreprises concernant les conventions, les rémunérations

	et les avantages liant ces entreprises et les acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations déclarées par les entreprises ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des membres du groupe de travail à ce travail.
Validation	Version du 29 août 2024
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr
Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – août 2024 – ISBN : 978-2-11-172667-3

Sommaire

Préambule 8

1. Quels sont les objectifs du traitement antirétroviral dans l'infection par le VIH ? 10

2. Quand débuter un traitement antirétroviral chez une personne vivant avec le VIH et présentant une infection chronique et asymptomatique ? 15

2.1. Situation générale : initiation dans les 14 jours suivant l'annonce du diagnostic 15

2.2. Traitement immédiat 15

2.3. Traitement différé 17

3. Quand débuter un traitement antirétroviral dans des situations particulières ? 24

3.1. Primo-infection VIH 24

3.2. Grossesse 28

3.3. Immunodépression (lymphocytes T CD4 <200/µL) 28

3.4. Infections opportunistes 30

3.5. Co-infection VHB, VHC ou infection tuberculeuse latente 35

3.6. Cancer 35

3.7. Charge virale VIH-1 spontanément faible (<400 copies/mL) 35

4. Quels facteurs doit-on prendre en compte pour le choix du premier traitement antirétroviral ? 42

5. Quel bilan initial proposer ? 48

6. Quelle combinaison d'antirétroviraux choisir en première intention en cas d'infection à VIH-1 ? 56

6.1. Associations d'antirétroviraux recommandées pour l'initiation d'un premier traitement ARV chez une PVVIH-1 avec une infection chronique et asymptomatique. 58

6.2. Association avec un inhibiteur d'intégrase 60

6.2.1. Efficacité rapide et constante des inhibiteurs d'intégrase 60

6.2.2. Interactions médicamenteuses peu fréquentes avec les inhibiteurs de l'intégrase 61

6.2.3. Troubles neuropsychiques et prise de poids avec les inhibiteurs de l'intégrase 62

6.2.4. Utilisation possible du dolutégravir pendant la grossesse 62

6.3. Association avec un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse 63

6.3.1. Doravirine 63

6.3.2. Rilpivirine 64

6.4. Association avec un inhibiteur de la protéase 65

6.5. Choix des inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse 65

6.5.1. ABC/3TC versus TDF/FTC 65

6.5.2. Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) 65

6.5.2.1. Effets indésirables 65

Réactions d'hypersensibilité 65

Risque cardiovasculaire 65
Insuffisance rénale 66
6.5.3. Lamivudine (3TC) et emtricitabine (FTC) 66
6.5.4. Fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) et fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) 66
6.5.4.1. Effets indésirables 66
Effets rénaux 66
Effets osseux 66
Effets sur les lipides 67
Prise de poids 67
6.6. Choix du traitement selon les situations 68
6.7. Caractéristiques des principaux antirétroviraux utilisés et disponibles chez l'adulte en France 72
6.8. Antirétroviraux utilisables en cas de troubles de la déglutition, de l'impossibilité à avaler les solides ou de nutrition par sonde entérale. 82
6.8.1. Propositions 82
6.8.1.1. Formulations liquides (sirops enfants ou sachets) 82
6.8.1.2. Comprimés avec dissolution aisée dans l'eau. 82
6.8.1.3. Comprimés de petite taille 82
6.8.1.4. Comprimés possibles à utiliser broyés puis dissous dans une faible quantité d'eau ou semi solide 82
6.8.1.5. Formes injectables 82

7. À quels effets indésirables s'attendre avec les molécules de première intention ? 84
7.1. Effets indésirables les plus fréquents 84
7.2. Risque de prise de poids et traitement antirétroviral 84

8. Quel suivi initial proposer et quels objectifs thérapeutiques en cas d'infection par VIH-1 ? 91

9. Quelles particularités en cas d'infection par VIH-2 ? 94
9.1. Introduction 94
9.2. Particularités de la réponse au traitement antirétroviral 94
9.3. Indications du traitement antirétroviral initial 96
9.4. Choix du traitement antirétroviral initial 97
9.5. Surveillance du traitement 97

10. Annexes 99
10.1. Considérations pharmacologiques pour le traitement antirétroviral 99
10.1.1. Introduction 99
10.1.2. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique 100
10.1.3. Modalités pratiques 103
10.1.3.1. Évaluation des schémas posologiques 103

10.1.3.2. Outils d'aide aux ajustements posologiques ne nécessitant pas de prélèvement sanguin 103
10.1.3.3. Modalités de prélèvement dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique 103
10.1.3.4. Valeurs attendues et interprétation du STP 104
10.1.3.5. Principales situations de co-prescriptions justifiant une anticipation des interactions entre ARV et médicaments associés 104
10.1.4. Interprétations du STP des antirétroviraux et principales situations à risque d'interactions (tableaux 2 à 9) 106

Méthode de travail **119**

Recherche bibliographique **122**

Participants **135**
Coordination 135
Groupe de travail 135
Groupe de lecture 135
Groupe transversal de synthèse des recommandations VIH 135
Groupe transversal pharmacologie 136
Remerciements 136

Abréviations et acronymes **137**

Préambule

Contexte

Le traitement de l'infection par le VIH par les antirétroviraux (ARV) s'est constamment amélioré depuis l'avènement des premières multithérapies puissantes en 1996. Il permet de réduire considérablement la morbidité et la mortalité associées à l'infection à VIH qu'il a transformée en une maladie chronique, avec une espérance de vie proche de celle des personnes non infectées par le VIH quand il est initié précocement. De plus, il permet de prévenir la transmission sexuelle du VIH par les personnes dont la charge virale est contrôlée. Pour toutes ces raisons, et en dehors de rares exceptions, l'initiation rapide d'un traitement ARV est indiquée chez toutes les personnes vivant avec le VIH (PVVIH).

Enjeux

Enjeux pour les patients
L'initiation rapide d'un traitement ARV permet de réduire la morbidité et la mortalité associées au VIH, de prévenir la transmission du VIH et d'améliorer ou maintenir la qualité de vie liée à la santé des PVVIH.
Enjeux de santé publique
L'initiation du traitement ARV chez une PVVIH procure, outre ce bénéfice individuel, un intérêt collectif majeur en termes de santé publique (prévention de la transmission sexuelle, sanguine, et mère-en-fant). Le traitement ARV est un outil clé pour l'objectif d'élimination de la transmission du VIH d'ici 2030.

Patients concernés

Toutes les PVVIH adultes avec une infection à VIH-1 et/ou VIH-2. Lorsque les caractéristiques de ces deux types de VIH induisent des différences de prise en charge, la distinction entre VIH-1 et VIH-2 est explicitement indiquée dans le texte. De plus, le dernier paragraphe est consacré aux particularités de l'infection à VIH-2.

Le traitement ARV de l'enfant et de l'adolescent ainsi que des femmes enceintes sont traitées dans deux chapitres spécifiques (« Prise en charge de l'enfant et de l'adolescent vivant avec le VIH » et « Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte, et prévention de la transmission mère-enfant »).

Professionnels concernés

Tous les médecins en situation d'initier un traitement ARV.
Tout professionnel de santé impliqué dans la prise en charge des PVVIH, dont les IPA, les IDE-ETP et les sage-femmes.

Objectifs de la recommandation

Actualiser les recommandations concernant l'initiation d'un traitement ARV chez les PVVIH adultes, en dehors des femmes enceintes, des nouveau-nés et des enfants/adolescents (traités dans des chapitres spécifiques).

Questions

- Quels sont les objectifs du traitement antirétroviral dans l'infection par le VIH ?
- Quand débuter un traitement antirétroviral chez une PVVIH-1 et présentant une infection chronique et asymptomatique ?
- Quand débuter un traitement antirétroviral dans des situations particulières ?

- Quels facteurs doit-on prendre en compte pour le choix du premier traitement antirétroviral ?
- Quel bilan initial proposer ?
- Quelle combinaison d'antirétroviraux choisir en première intention en cas d'infection par VIH-1 ?
- À quels effets indésirables s'attendre avec les molécules de première intention ?
- Quel suivi initial proposer et quels objectifs thérapeutiques en cas d'infection à VIH-1 ?
- Quelles particularités en cas d'infection par VIH-2 ?

1. Quels sont les objectifs du traitement antirétroviral dans l'infection par le VIH ?

Le traitement ARV permet de bloquer la réplication du VIH et donc de réduire, à tous les stades de l'infection par le VIH, la morbidité et la mortalité associées à cette infection, et d'en prévenir la transmission.

Les objectifs du traitement ARV sont avant tout cliniques :

- Éviter les complications liées à l'infection par le VIH,
- Éviter la progression vers le SIDA et le décès,
- Prévenir la transmission du VIH,
- Améliorer ou préserver la qualité de vie liée à la santé.

Les moyens fournis par un traitement ARV pour atteindre ces objectifs sont :

- De restaurer et préserver les défenses immunitaires (restaurer un nombre de lymphocytes T CD4 >500/µL et/ou un ratio de lymphocytes T CD4/CD8 >1 dans le sang)
- D'obtenir rapidement et maintenir durablement le contrôle de la réplication virale (ARN VIH-1 ≤50 copies/mL ou ARN VIH-2 ≤40 copies/mL dans le plasma), indispensable pour permettre :
  - La restauration immunitaire,
  - La prévention de la transmission du VIH,
  - La réduction du risque de sélection de virus résistants,
  - La réduction de l'inflammation et de l'activation immunitaire qui contribuent à la morbidité associée à l'infection par le VIH.

Tableau 1 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australia: a guide for clinical care	Oui	Traitement antirétroviral	Non	Non	R : non V : non
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022	Oui	Traitement antirétroviral VIH-1	Oui	Oui	R : Oui V :
Clinicalinfo.HIV.gov, 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [4]Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :

Tableau 2 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Quels sont les objectifs du traitement antirétroviral dans l'infection par le VIH ?
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australia: a guide for clinical care	Rendre la charge virale indétectable avec un traitement antirétroviral simple et bien toléré Restaurer et préserver les fonctions immunitaires Réduire la morbidité liée à l'infection VIH Réduire le risque de progression vers le stade SIDA Améliorer la qualité de vie Prévenir la transmission du VIH
Waters, BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022	Prévenir la morbi-mortalité liée au VIH-1 avec le moins d'effets secondaires possible Améliorer la santé physique et psychologique des personnes vivants avec le VIH-1 Contrôler la réplication virale de façon durable Réduire la transmission virale par voie sexuelle Réduire la transmission virale verticale
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Réduction maximale et durable de la charge virale plasmatique Restaurer et préserver les fonctions immunitaires Réduire la morbidité liée à l'infection par le VIH Prolonger l'espérance de vie et la qualité de vie Prévenir la transmission de l'infection VIH

Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [4], Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Maintenir en santé aussi longtemps que possible les personnes infectées par le VIH Réduire la morbidité et la mortalité causées par le VIH Supprimer la réplication virale à long terme Améliorer la fonction immunitaire Améliorer la qualité de vie Prévenir la résistance du virus aux médicaments Éviter la toxicité médicamenteuse Éviter les interactions médicamenteuses dans la mesure du possible Conserver des options thérapeutiques pour l'avenir Prévenir la transmission du VIH

Proposition de recommandations

Le traitement ARV permet de réduire, à tous les stades de l'infection par le VIH, la morbidité et la mortalité associées à cette infection, et d'en prévenir la transmission. (Grade A)

Les objectifs du traitement ARV sont avant tout cliniques.

Les moyens fournis pour atteindre ces objectifs sont :

- D'obtenir rapidement et de maintenir durablement le contrôle de la réplication virale (ARN VIH-1 ≤50 copies/mL ou ARN VIH-2 ≤40 copies/mL), (Grade A)
  et
- De restaurer et préserver les défenses immunitaires (nombre de lymphocytes T CD4 >500/µL et/ou ratio de lymphocytes T CD4/CD8 >1 dans le sang). (Grade A)

2. Quand débuter un traitement antirétroviral chez une personne vivant avec le VIH et présentant une infection chronique et asymptomatique ?

Avant de débuter un traitement ARV chez une PVVIH asymptomatique, il est nécessaire d'avoir une confirmation virologique de l'infection à VIH, et de différencier une infection par le VIH-1 d'une infection par le VIH-2 (cf. chapitre « Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux »), sauf dans les situations où un traitement immédiat est recommandé (cf. infra 2.2).

Un traitement ARV doit être débuté et maintenu chez toutes les PVVIH avec une infection chronique et asymptomatique, au mieux dans les 14 jours suivant l'annonce du diagnostic de l'infection. Pour respecter ce délai, la personne doit être adressée le plus rapidement possible au praticien qui va prescrire le traitement ARV. Des recommandations spécifiques sont proposées pour raccourcir le délai nécessaire à la confirmation du diagnostic virologique et ne pas retarder l'initiation du traitement (cf. chapitre « Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux » et chapitre « Prévention et dépistage de l'infection VIH »).

Dans certaines situations, détaillées ci-après, le traitement peut être débuté immédiatement, le jour de la première consultation spécialisée, ou différé, au-delà des 14 jours suivant l'annonce. Dans le cas particulier des individus contrôleurs naturels du VIH-1 (« HIV controller »), ou de l'infection VIH-2, il peut être proposé, si les conditions sont réunies et après avis spécialisé, de ne pas initier de traitement ARV (cf. « Quand débuter un traitement dans des situations particulières », « Quelles particularités en cas d'infection à VIH-2 ? » et chapitre « Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux »).

2.1. Situation générale : initiation dans les 14 jours suivant l'annonce du diagnostic

En l'absence de situation nécessitant un traitement immédiat ou un traitement différé (cf. infra), c'est-à-dire dans la majorité des cas, le traitement peut être débuté après l'obtention des résultats du bilan initial (cf. « bilan initial »), dans les 14 jours suivant l'annonce du diagnostic de l'infection à VIH (cf. tableau 3).
L'obtention du résultat d'un test de résistance génotypique n'est pas indispensable pour initier le traitement ARV et ne doit pas être un facteur retardant cette initiation.
En pratique, deux situations peuvent se présenter selon le délai habituel d'obtention des résultats des test de résistance génotypique dans le centre dans lequel la PVVIH est prise en charge :

- Si le délai d'obtention du résultat des tests de résistance génotypique est habituellement inférieur à 2 semaines, il est conseillé d'attendre ce résultat pour guider le choix du traitement ARV.
- Si le délai d'obtention du résultat des tests de résistance génotypique est habituellement supérieur à 2 semaines, il est conseillé de débuter le traitement ARV sans attendre ces résultats. La combinaison ARV sera, si besoin, adaptée dès l'obtention des résultats des tests génotypiques pré-thérapeutiques.

2.2. Traitement immédiat

Dans certaines situations, le traitement peut être débuté le jour même de la première consultation spécialisée (cf. tableau 3).

L'intérêt potentiel d'un début immédiat du traitement est double : réduire plus rapidement le risque de transmission du VIH, et favoriser l'entrée de la PVVIH et son maintien dans les soins. Cette proposition d'initiation très précoce du traitement ARV repose sur plusieurs études, pour la plupart menées dans le contexte de pays à faibles niveaux de ressources.

Un essai contrôlé randomisé mené en Afrique du Sud a inclus 377 personnes récemment diagnostiquées séropositives pour le VIH-1 [5]. Les participants ont été randomisés pour recevoir soit un traitement ARV le jour du diagnostic, soit après 3 à 5 visites supplémentaires sur une période de 2 à 4 semaines. Après 10 mois, le contrôle virologique était plus fréquemment observé chez ceux qui avaient reçu un traitement ARV immédiat (64 % versus 51 %). Dans un autre essai contrôlé randomisé mené en Haïti, une proportion plus élevée de participants randomisés pour recevoir un traitement ARV immédiat a été maintenue dans le système de soins et présentait un contrôle virologique après un an, que ceux randomisés pour débuter le traitement ARV trois semaines après le dépistage du VIH-1 ; le taux de survie était également plus élevé dans le groupe ayant commencé le traitement ARV le jour même [6]. Un essai contrôlé randomisé mené au Lesotho a comparé les résultats du traitement ARV débuté à domicile le jour même à ceux d'un traitement standard prescrit après orientation vers un centre de soins et au moins deux séances de counselling [7]. Les participants randomisés pour recevoir un traitement ARV immédiat étaient plus fréquemment pris en soins dans les 90 jours suivant leur inclusion (68,6 % versus 43,1 %) et avaient plus fréquemment un contrôle virologique à 12 mois (50,4 % versus 34,3 %).

Bien qu'aucun essai contrôlé randomisé n'ait été mené aux États-Unis, plusieurs études observationnelles prospectives ont démontré la faisabilité de l'instauration d'un traitement ARV immédiat. Dans l'étude RAPID à San Francisco, chez 225 PVVIH-1 récemment diagnostiquées, le délai médian entre le diagnostic du VIH-1 et le début du traitement ARV était de 0 jour (0 à 56 jours) et le délai médian entre le début du traitement ARV et le contrôle virologique (défini comme une charge virale <200 copies/mL) était de 41 jours [8]. Au cours d'un suivi médian de 1,09 an (0 à 3,92 ans), un contrôle virologique était obtenu chez 92,1 % des personnes. L'étude RAPID a porté sur une population diversifiée et marginalisée, avec une proportion importante d'usagers de drogue (51,4 %), de troubles psychiatriques (48,1 %) ou de grande précarité sociale (30,6 %).

L'étude française FAST est une étude prospective à un seul bras portant sur 112 personnes et évaluant l'efficacité, la sécurité et la faisabilité d'un traitement par TAF/FTC/BIC initié le jour de la première consultation, avant que les résultats de biologie médicale ne soient disponibles [9]. Au cours du suivi, 7 participants ont cessé de prendre le traitement mais sont restés dans l'étude, et 7 autres ont interrompu le suivi. Une charge virale <50 copies/mL était observée chez 90/112, (80,4% ; 95% IC : 71,8-87,3) et 95/112 (84,8% ; 95% IC : 76,8-90,9) participants, à S24 et S48, respectivement. Un échec virologique a été observé chez 11/112 (9,8%) participants à S24 et 14/112 (12,5%) participants à S48. Aucune mutation émergente associée à la résistance n'a été détectée chez les personnes en échec. L'opinion des patients sur l'instauration du traitement le jour même a été très favorable.

Si la faisabilité de débuter un traitement ARV le jour de la première consultation est bien établie, il n'est pas démontré que, dans un système de santé comme le système français, une initiation rapide du traitement ARV améliore le maintien dans les soins à long terme et le contrôle virologique. Une étude de cohorte réalisée en France a même montré qu'une initiation plus précoce du traitement ARV était inversement associée au maintien dans les soins à un an [10].

Le traitement immédiat est fortement recommandé en cas de primo-infection (cf « Quand débuter un traitement dans des situations particulières »), de grossesse au-delà de 24 SA (voir chapitre « Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant »), de pratiques à risque élevé de transmission aux partenaires ou en cas de demande de la PVVIH.

En pratique, il est toujours plus facile et pertinent de traiter immédiatement, lors du premier recours spécialisé, sans attendre les résultats des examens du bilan initial (cf. « Quel bilan initial proposer ? »), si les conditions suivantes sont réunies : la PVVIH-1 est déjà informée de son infection, la date de sa dernière sérologie négative est récente ou semi-récente, elle est asymptomatique, elle est demandeuse d'un traitement immédiat, le risque de transmission du VIH-1 est élevé, les éléments du bilan initial sont déjà disponibles (numération formule sanguine avec numération des sous-populations lymphocytaires, créatininémie, sérologie de l'hépatite B en particulier).

En cas de traitement immédiat, la combinaison des ARV choisie doit avoir un faible taux de résistance primaire du VIH-1, être efficace en cas de charge virale VIH-1 élevée ou d'immunodépression et être active sur le virus de l'hépatite B. Le choix du traitement débuté immédiatement doit être réévalué dès

l'obtention du résultat du test de résistance génotypique VIH-1 et du statut sérologique vis-à-vis de l'hépatite B.

L'enjeu de l'initiation d'un traitement ARV est que la PVVIH soit prête à débuter et poursuivre un traitement indéfiniment, sans quoi, par défaut d'observance d'un traitement précoce, le contrôle imparfait de la réplication virale exposerait à un risque d'émergence de virus résistants qui compromettrait les options thérapeutiques futures. Un accompagnement dès l'initiation par une équipe d'éducation thérapeutique (ETP) s'assurant de la compréhension, avec une prise de contact téléphonique rapprochée pour s'assurer de l'initiation et du respect de l'observance est recommandée.

2.3. Traitement différé

Le traitement peut être différé au-delà de 14 jours après l'annonce dans certaines situations : déficit immunitaire justifiant la recherche de certaines infections opportunistes, charge virale faible (cas particulier des individus « contrôleurs » naturels du VIH-1 chez lesquels il peut être discuté de ne pas initier de traitement ARV, après avis spécialisé), infection par le VIH-2, PVVIH requérant ou susceptible de requérir un délai pour adhérer et être prêt à débuter le traitement ARV, besoin ressenti, par la PVVIH et/ou le médecin, que leur confiance réciproque soit confortée par une seconde consultation, évaluation du rapport bénéfices/risques des possibles combinaisons ARV nécessitant l'obtention des résultats du bilan initial (pour tout ou partie) pour le choix de la combinaison optimale (cf. tableau 3).

Tableau 3: Délai d'initiation du traitement antirétroviral après la première consultation spécialisée selon les situations cliniques et biologiques

« Traitement immédiat » Le jour de la consultation spécialisée initiale	« Situation générale » Dans les 14 jours suivant l'annonce du diagnostic	« Traitement différé » Au-delà de 14 jours après l'annonce du diagnostic
-Primo-infection -Grossesse au-delà de 24 SA -Pratiques à risque élevé de transmission sexuelle aux partenaires -Demande de la PVVIH	-Initiation après un premier bilan clinico-biologique permettant d'éliminer un déficit immunitaire ou une infection opportuniste nécessitant un traitement différé	-Bilan diagnostique de certaines infections opportunistes -Évaluation du rapport bénéfice/risque nécessitant le retour de tous les résultats du bilan initial -Charges virales faibles (individus « contrôleurs » naturels du VIH-1) -Infection par le VIH-2 -PVVIH requérant ou susceptible de requérir un délai pour adhérer et être prête à débuter le traitement ARV -Besoin ressenti par la PVVIH ou le médecin

Tableau 4 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	Oui	Traitement antirétroviral	Non	Non	R : non V : non
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022	Oui	Traitement antirétroviral VIH-1	Oui	Oui	R : Oui V :
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [11], UE	Guidelines	Oui	Infection par le VIH-1	Oui	Oui	R : ? V :
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [4], Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINE, 2023, [12], Etats-Unis	Rapid ART Initiation	Non	Traitement antirétroviral	Oui	Non	R : Oui V :

Tableau 5 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Quand débuter un traitement antirétroviral chez une personne vivant avec le VIH et présentant une infection chronique et asymptomatique ?
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	Le traitement ARV est recommandé pour toute PVVIH, quel que soit le nombre de lymphocytes T CD4, dans le but de réduire le risque de progression de la maladie. La décision d'initier le traitement ARV doit prendre en compte à la fois la balance bénéfice/risque individuelle de la PVVIH mais aussi le risque de transmission du VIH. Les cliniciens doivent régulièrement informer les PVVIH qui ne sont pas encore traitées de l'état des connaissances concernant les délais d'initiation des traitements ARV. Toute décision concernant l'initiation des antirétroviraux doit être prise en accord avec la PVVIH, pleinement informée, en consultation avec son médecin référent. Cette décision sera soutenue par le praticien.
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Toute PVVIH-1 devrait être traitée par ARV (Grade 1A) Proposer à toute PVVIH-1 l'opportunité d'initier un traitement ARV dans les 2 à 4 semaines après le diagnostic. L'état de préparation de PVVIH-1 doit être évalué et la décision d'initier le traitement ARV doit en tenir compte.
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Le traitement ARV est recommandé pour toutes PVVIH-1 afin de réduire les morbidités et la mortalité et pour prévenir la transmission du VIH. L'initiation du traitement ARV doit être immédiate (ou dès que possible) après le diagnostic d'infection par le VIH-1 afin d'améliorer l'adhésion au traitement ARV et aux soins, de raccourcir le délai de contrôle virologique et d'améliorer le taux d'indétectabilité de la charge virale parmi les PVVIH. L'initiation du traitement ARV doit s'accompagner d'une éducation thérapeutique de la PVVIH, notamment concernant les bénéfices du traitement et d'une stratégie pour optimiser l'adhésion aux soins et au traitement.
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [11], UE	Guidelines	Le traitement ARV est recommandé pour toutes PVVIH-1 adultes quel que soit le nombre de lymphocytes T CD4. Dans certaines situations (nombre de lymphocytes T CD4 bas, grossesse), l'initiation du traitement doit être immédiate. En cas d'infection opportuniste, l'initiation du traitement ARV peut être différée notamment en cas de tuberculose. Le traitement immédiat n'est pas toujours adapté pour les PVVIH-1 contrôleurs, les PVVIH avec un nombre de lymphocytes T CD4 élevé et les PVVIH-1 avec une charge virale faible < 200 copies/mL.

		Le test de résistance génotypique est recommandé avant l'initiation du traitement ARV, idéalement au moment du diagnostic de l'infection par le VIH. Le génotypage ne doit pas retarder l'initiation du traitement ARV (qui devra être réajusté en fonction des résultats du génotypage). Si le traitement ARV doit être initié avant les résultats du génotypage, il est recommandé de sélectionner une première ligne thérapeutique avec des ARV vis-à-vis desquels la barrière génétique du VIH est élevée, incluant un IP/r ou INI de seconde génération. La possibilité d'une initiation du traitement ARV le jour même du diagnostic ou retardée jusqu'aux résultats d'examens complémentaires doit être proposée aux PVVIH-1 nouvellement diagnostiquées selon le contexte, les circonstances médicales, les situations d'initiation urgente du traitement ARV, et le risque de perte de vue. Pour réduire le risque de perte de vue entre le diagnostic et le l'initiation du traitement ARV, les obstacles structurels devraient être supprimés.
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [4], Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	En raison des bénéfices cliniques observés, il est recommandé de traiter le plus tôt possible toutes les PVVIH-1, quel que soit le nombre de lymphocytes T CD4. Le fait de commencer le traitement le jour même de l'annonce du diagnostic pourrait être bénéfique pour la PVVIH lorsque l'attente qu'implique l'approche traditionnelle au regard de l'instauration de son traitement représente une barrière à la liaison aux soins. Cependant, les bénéfices de cette stratégie doivent être validés dans le contexte des soins.
NYSDOH AIDS INSTITUTE Guidelines, 2023, [12], Etats-Unis	Rapid ART Initiation	Le traitement ARV est recommandé pour toute PVVIH-1. Une initiation rapide du traitement ARV, préférentiellement le jour du diagnostic ou dans les 72 heures après le diagnostic est recommandée chez tous les PVVIH-1 qui ont un diagnostic d'infection par le VIH confirmée, ou un test de dépistage positif dans l'attente d'une confirmation, ou une primo-infection (anticorps VIH négatifs, charge virale détectable) Les cliniciens doivent évaluer et préparer les PVVIH-1 à une initiation d'un traitement ARV dans les meilleurs délais sans être retardé par : une discussion sur la balance bénéfice/risque du traitement, une évaluation de sa préparation, une identification et une optimisation des facteurs qui pourraient interférer avec sa bonne adhésion incluant un accès précaire au traitement, des soins de supports inadaptés, des facteurs psycho-sociaux, l'usage de drogue, ou des troubles mentaux. Les cliniciens doivent adresser la PVVIH à des soins de supports si nécessaire pour éliminer les obstacles à l'adhésion thérapeutique. Une stratégie de coordination des soins doit être établie.

		Les cliniciens doivent impliquer la PVVIH dans le processus décisionnel d'initiation du traitement ARV et dans le choix du traitement dans le but d'optimiser l'adhésion. La PVVIH doit prendre la décision finale concernant l'initiation du traitement et le moment de cette initiation. Si la PVVIH comprend les bénéfices d'une initiation rapide mais refuse l'initiation du traitement ARV, le clinicien devra réévaluer dès que possible ce choix. Les cliniciens doivent initier un traitement ARV chez les PVVIH à un stade avancé de l'infection même s'il existe des barrières à l'adhésion du traitement. Dans ce cas, il est conseillé d'adresser la PVVIH à des programmes spécialisés d'éducation thérapeutique pour optimiser l'adhésion thérapeutique. Après initiation du traitement ARV le clinicien devra suivre la réponse thérapeutique ou adresser la PVVIH à un médecin spécialiste du VIH.

Proposition de recommandations

Le traitement ne doit être débuté qu'après confirmation de l'infection à VIH sur un deuxième prélèvement, sauf dans les situations où un traitement immédiat est recommandé (cf. infra). (Grade A)

Un traitement ARV doit être débuté rapidement et maintenu chez toutes les PVVIH (Grade A), sauf dans certaines situations particulières où le traitement doit, ou peut, être différé (voir infra).
En règle générale, et en dehors des situations nécessitant un traitement immédiat ou différé, le traitement est débuté après l'obtention des premiers résultats du bilan initial, dans les 14 jours suivant l'annonce du diagnostic de l'infection à VIH. (AE)

Le traitement doit être débuté le jour de la première consultation spécialisée, sans attendre les résultats des examens du bilan initial en cas :

- De primo-infection (initiation sans délai), (Grade B)
- De grossesse au-delà de 24 SA (initiation sans délai), (Grade A)

Le traitement peut être débuté lors de la première consultation spécialisée en cas :

- De demande de la personne concernée, (AE)
- De pratiques à risque élevé de transmission à ses partenaires sexuels. (Grade B)

Dans ces situations, la combinaison des ARV choisis doit :

- Présenter un faible taux de résistance primaire du VIH-1 et être active sur VIH-2, (AE)
- Être efficace en cas de charge virale élevée ou de situation d'immunodépression, (Grade A)
- Être active sur le virus de l'hépatite B. (Grade A)

Le traitement peut être différé dans certaines situations particulières :

- Déficit immunitaire justifiant la recherche de certaines infections opportunistes, (Grade A)
- Évaluation du bénéfice/risque nécessitant le retour de tous les résultats du bilan initial, (AE)
- Charge virale VIH-1 <400 copies/mL, (AE)
- Infection par le VIH-2, (AE)
- Personne requérant ou susceptible de requérir un délai pour adhérer et être prête à débuter le traitement ARV, (AE)
- Besoin ressenti par la personne ou le médecin. (AE)

L'obtention du résultat d'un test de résistance génotypique n'est pas indispensable pour initier le traitement ARV et ne doit pas être un facteur retardant l'initiation du traitement. (AE)

3. Quand débuter un traitement antirétroviral dans des situations particulières ?

3.1. Primo-infection VIH

La primo-infection est définie soit par une sérologie VIH négative associée à une charge virale plasmatique détectable (et le plus souvent élevée), soit par une sérologie positive avec un Western-blot négatif ou incomplet et une charge virale plasmatique détectable (cf. chapitre « Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux »). Lors de la primo-infection, l'initiation immédiate des ARV a pour objectifs, en plus des objectifs de tout traitement ARV, la prévention de la transmission dans une période de risque maximal en raison de la charge virale très élevée, la limitation de la constitution de réservoirs cellulaires et tissulaires et la décroissance de l'ADN viral, la préservation du système immunitaire et la réduction de l'activation immunitaire précoce, la préservation de la barrière intestinale; et in fine d'accéder potentiellement à une rémission lorsque des nouvelles thérapeutiques seront disponibles.

Lors d'une primo-infection, le traitement ARV doit être initié sans délai. Lorsque la charge virale est détectable, une sérologie VIH négative ou douteuse ne doit pas retarder le début du traitement ARV pour attendre la confirmation sérologique. Une étude a montré que l'initiation d'un traitement ARV le jour même, ou rapidement, chez les personnes atteintes d'une infection aiguë par le VIH était sûre, acceptable et efficace [13].

La cohorte ANRS CO06 PRIMO permet de collecter et d'analyser les données cliniques, thérapeutiques, virologiques et immunologiques des PVVIH-1 diagnostiquées au stade de primo-infection. La participation à cette cohorte pourra être proposée aux personnes suivies dans les centres participants.

Tableau 6 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australia: a guide for clinical care	Oui	Traitement antirétroviral	Non	Non	R : non V : non
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Oui	Traitement antirétroviral VIH-1	Oui	Oui	R : Oui V :
Clinicalinfo.HIV.gov, 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [11], UE	Guidelines	Oui	Infection par le VIH	Oui	Oui	R : ? V :
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [4]Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :

Tableau 7 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Quand débuter un traitement antirétroviral dans des situations particulières ? La primo-infection VIH
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	Le traitement ARV est recommandé pour toutes les PVVIH et doit être proposé pour ceux qui présentent une infection aiguë par le VIH, bien qu'il manque des données définitives concernant cette approche en termes de bénéfices à long terme virologique, immunologique et clinique. Pour les patients avec une infection précoce chez qui un traitement ARV est initié, la charge virale VIH, le nombre de lymphocytes T CD4 et le monitorage de la toxicité des traitements doit être réalisé de la même façon que dans la population avec une infection chronique par le VIH. Un test génotypique de résistance doit être réalisé avant l'initiation du traitement ARV dans le but de guider le choix du traitement. Si le traitement est retardé, le test génotypique de résistance doit tout de même être réalisé car les résultats seront utiles pour le choix du traitement ARV qui aura le meilleur potentiel d'obtenir une réponse virologique optimale quand le traitement sera débuté ultérieurement. Le traitement ARV peut être débuté avant que les résultats du test génotypique soient disponibles. Les personnes débutant un traitement ARV doivent être capable de s'engager dans la démarche thérapeutique et doivent comprendre les possibles bénéfices et risques du traitement et l'importance de l'adhésion. Les patients peuvent choisir de reporter l'initiation du traitement ARV et les cliniciens peuvent décider au cas par cas de retarder l'initiation du fait de facteurs cliniques ou psychosociaux.
Waters, BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Toute personne ayant une suspicion ou un de ou diagnostic de primo-infection VIH doit être vue rapidement en consultation par un spécialiste du VIH pour proposition d'initiation d'un traitement ARV immédiat.
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and	Le traitement ARV est recommandé pour toutes les PVVIH-1 y compris celles qui présentent une infection précoce par le VIH. Le traitement ARV doit être initié dès que possible après le diagnostic d'infection par le VIH. Les objectifs du traitement ARV sont d'obtenir une charge virale indétectable et de prévenir la transmission du VIH. Le monitorage de la charge virale VIH, du nombre de CD4 et des effets secondaires du traitement ARV est recommandé comme chez les patients qui présentent une infection chronique par le VIH.

	adolescents with HIV	Un prélèvement pour test génotypique de résistance du VIH doit être effectué avant l'initiation du traitement ARV.
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [11], UE	Guidelines	Le traitement de la primo-infection VIH est recommandé dans tous les cas Cette recommandation est fondée sur : L'amélioration des symptômes de la primo-infection quand ils sont présents, en particulier les symptômes généraux sévères et/ou l'atteinte neurologique. Les bénéfices du traitement précoce : virologique (diminution de la charge virale VIH et de la taille du réservoir, réduction de l'évolution génétique du virus VIH), immunologique (diminution de l'activation immunitaire et de l'inflammation, préservation des fonctions immunitaires et de l'intégrité du tissue lymphoïde), possible protection intestinale et neurologique, possible renforcement du contrôle post-traitement et des réponses à de futures stratégies d'éradication Un délai court entre l'identification de la primo infection VIH et l'apparition d'un nombre de lymphocytes T CD4< 500/µL Les bénéfices potentiels du traitement pour la communauté : réduction du risque de transmission. Le constat que la plupart des infections sont transmises par des personnes qui ne sont pas au courant de leur statut VIH La réduction de l'anxiété et l'aide à la divulgation aux contacts La PVVIH doit être conseillée sur les indications et les bénéfices attendus après l'initiation dès que possible du traitement ARV, malgré l'absence de démonstration d'un bénéfice clinique à long terme. Une fois le traitement initié, il doit être poursuivi. Une interruption n'est pas recommandée.
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [4], Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Malgré l'absence d'essais cliniques à répartition aléatoire portant sur le traitement de la primo-infection, un traitement est recommandé aux personnes présentant une séroconversion VIH. S'il existe un risque de transmission du virus, le traitement est recommandé pour faire diminuer ce risque, après discussion avec le patient sur les avantages et les inconvénients d'une telle approche.

3.2. Grossesse

Un traitement antirétroviral doit être initié en cas de découverte d'une infection VIH dans le contexte d'une grossesse : voir chapitre « Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant ».
Les objectifs sont triples :

- La santé de la PVVIH
- La suppression du risque de transmission mère-enfant
- La suppression du risque de transmission sexuelle

En cas de diagnostic tardif de l'infection à VIH (après 24 SA), le traitement ARV doit être débuté sans délai et permettre la décroissance la plus rapide possible de la charge virale, avec un schéma thérapeutique comportant une combinaison de deux INTI (TDF/FTC ou TDF + 3TC) et d'un INI (DTG ou RAL).

3.3. Immunodépression (lymphocytes T CD4 <200/µL)

Il convient de débuter le traitement ARV rapidement après avoir dépisté et éliminé certaines infections opportunistes latentes, en particulier la tuberculose (voir chapitre « Prise en charge des complications infectieuses associées à l'infection par le VIH »). En effet, pour certaines infections opportunistes, un traitement différé après initiation du traitement spécifique de l'infection opportuniste permet de limiter le risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS).

Chez les personnes ayant un nombre de lymphocytes T CD4 <200/µL, le pronostic clinique est d'autant meilleur que le traitement est initié à un niveau moins bas de lymphocytes T CD4.

Une prophylaxie des infections opportunistes doit être entreprise (Cf. chapitre « Prise en charge des complications infectieuses associées à l'infection par le VIH »). Le traitement ARV et le(s) traitement(s) prophylactique(s) d'infection(s) opportuniste(s) (le plus souvent le cotrimoxazole) peuvent être débutés simultanément avec une surveillance rapprochée de la tolérance.

Tableau 8: Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Oui	Traitement antirétroviral VIH-1	Oui	Oui	R : Oui V :

Tableau 9: Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Quand débuter un traitement antirétroviral dans des situations particulières ? Immunodépression.
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Toute PVVIH au stade SIDA ou avec un nombre de lymphocytes T CD4 < 200/µL et une infection bactérienne sévère doit être traitée par ARV dans les deux semaines après l'initiation d'une antibiothérapie spécifique.

3.4. Infections opportunistes

Voir chapitre « Prise en charge des complications infectieuses associées à l'infection par le VIH ».

Cas général, dont tuberculose extra-méningée : Il est recommandé d'initier le traitement ARV dans les deux semaines suivant le début du traitement de l'infection opportuniste.

Tuberculose neuroméningée : Il est recommandé d'initier les ARV à partir de 4 semaines suivant le début du traitement. Une introduction plus précoce des ARV, à partir de deux semaines, peut être envisagée chez certains patients (les patients les plus immunodéprimés et ayant une évolution précoce favorable).

Cryptococcose neuroméningée : Il est préférable d'attendre 4-6 semaines de traitement antifongique bien conduit avant d'introduire les ARV. En cas d'évolution rapidement favorable, et sur avis d'un centre référent, une introduction plus précoce peut néanmoins être discutée.

Il est indispensable d'anticiper les interactions médicamenteuses et associer un suivi thérapeutique du traitement antirétroviral si des interactions sont attendues (Annexe 10 : Considérations pharmacologiques pour le traitement antirétroviral).

Tableau 10 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australia: a guide for clinical care	Oui	Traitement antirétroviral	Non	Non	R : non V : non
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022	Oui	Traitement antirétroviral VIH-1	Oui	Oui	R : Oui V :
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [11], UE	Guidelines	Oui	Infection par le VIH	Oui	Oui	R : ? V :
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [4], Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINE, février 2023, [12], Etats-Unis	Diagnosis and management of acute HIV infection	Non	Infection par le VIH	Oui	Non	R: Oui V:

Tableau 11 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Quand débuter un traitement antirétroviral dans des situations particulières ? Infections opportunistes
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	Toutes les PVVIH atteintes de tuberculose active qui ne sont pas sous ARV doivent être mis sous ARV selon les modalités décrites ci-dessous : Numération des lymphocytes T CD4 < 50 cellules/µL : commencer les ARV dès que possible, mais dans les 2 semaines qui suivent le début du traitement antituberculeux. Numération des CD4 ≥50 cellules/µL : commencer les ARV dans les 8 semaines suivant le début du traitement antituberculeux. En cas de méningite tuberculeuse : en cas d'initiation précoce des ARV, les patients doivent être étroitement surveillés, car une fréquence élevée d'effets indésirables et de décès ont été rapportés dans un essai randomisé.
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Il est recommandé que toutes les PVVIH atteintes de tuberculose, quel que soit leur nombre de lymphocytes T CD4, se voient proposer un traitement ARV dès que possible et dans les 4 semaines suivant le diagnostic de la tuberculose. Pour les patients ayant un nombre de lymphocytes T CD4 <200/µL, le traitement devrait être proposé dans les 2 semaines. Il est déconseillé d'initier précocement un traitement ARV chez les PVVIH atteintes de tuberculose du système nerveux central (peut être retardée de 8 semaines).
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Chez les patients atteints de pneumonie bactérienne qui ne sont pas déjà sous traitement ARV, celui-ci doit être instauré rapidement (c'est-à-dire dans les deux semaines suivant l'instauration du traitement de la pneumonie), sauf si les comorbidités rendent le traitement antirétroviral peu judicieux. Le traitement ARV doit être instauré ou optimisé conformément aux pratiques habituelles pour les patients infectés par le VIH. Il n'existe pas de données sur le moment où il convient de commencer le traitement antirétroviral en cas de leishmaniose. Il n'existe pas de données sur lesquelles fonder une recommandation concernant le moment où il convient de commencer le traitement ARV chez un patient atteint de toxoplasmose. Cependant, de nombreux experts proposent de commencer les ARV dans les 2 à 3 semaines suivant le diagnostic de toxoplasmose. La présence d'une maladie causée par le VZV n'est pas une indication pour différer ou interrompre les ARV.

		Dans la cryptococcose neuro-méningée, la plupart des experts recommandent de commencer les ARV après 4 à 6 semaines de traitement antifongique ; toutefois, des facteurs individuels peuvent modifier ce calendrier. En général, le fait de s'assurer que les cultures de LCS du patient sont stériles avant de commencer les ARV réduit le risque d'IRIS. Si les ARV doivent être commencés plus tôt, le patient doit avoir un suivi rapproché pour détecter un IRIS paradoxal. Pour la cryptococcose sans atteinte neuro-méningée, pour laquelle le risque d'IRIS semble plus faible, le moment optimal pour commencer le traitement ARV et la thérapie antifongique est moins clair. Cependant, il est prudent de retarder l'instauration du traitement ARV de deux semaines après le début de la thérapie antifongique. Un traitement ARV est recommandé pour toutes les PVVIH atteintes de tuberculose. Pour les PVVIH en initiation de traitement, il doit être commencé dans les 2 semaines suivant le début du traitement de la tuberculose De nombreux experts recommandent que, chez les PVVIH atteintes de méningite tuberculeuse, le traitement ARV soit instauré dans les 2 à 8 semaines suivant le début du traitement antituberculeux, en optant pour les 2 premières semaines si le nombre de lymphocytes T CD4 est <200/µL. Lorsque la tuberculose survient chez des personnes déjà sous traitement ARV, le traitement de la tuberculose doit être débuté immédiatement. LEMP : le traitement antirétroviral doit être commencé dès que possible pour tous les PVVIH. Pour les patients soupçonnés d'être atteints de LEMP, il est impératif de commencer rapidement un traitement antirétroviral. Il n'existe pas d'étude sur le moment optimal pour commencer un traitement antirétroviral chez les PVVIH atteintes de talaromycose. Dans l'essai IVAP, le délai médian d'initiation des ARV, qui était similaire dans les deux groupes, était de 3 semaines. Des événements IRIS paradoxaux se sont produits uniquement dans le groupe itraconazole (chez 11,4 % des patients), ce qui suggère que le traitement antirétroviral peut être instauré en toute sécurité dès la première semaine après le début d'un traitement antifongique efficace par l'amphotéricine B.
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [11], UE	Guidelines	Tuberculose : traitement ARV dès que possible dans les deux semaines suivant le début du traitement de la tuberculose, quel que soit le nombre de lymphocytes T CD4. Méningite tuberculeuse : les ARV doivent être retardés de 4 semaines, mais peuvent être initié dans les 2 premières semaines chez les personnes atteintes de méningite tuberculeuse et ayant un nombre de lymphocytes T CD4 < 50 cellules/µL. Les corticoïdes sont recommandés comme traitement adjuvant de la méningite tuberculeuse. Méningite à cryptocoque : différer l'initiation des ARV d'au moins 4 semaines. Les corticoïdes ne sont pas recommandés.

Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [4], Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Infection opportuniste sans traitement spécifique : cryptosporidiose, microsporidiose, LEMP : ARV le plus tôt possible. Néoplasie : sarcome de Kaposi cutané modéré, lymphome non hodgkinien : ARV le plus tôt possible. Pneumonie à Pneumocystis jiroveci : ARV le plus tôt possible. Toxoplasmose : ARV dans les deux à trois semaines. Infection disséminée à Mycobacterium avium : ARV le plus tôt possible. Tuberculose et lymphocytes T CD4 ≤ 50/µL : débuter les ARV dans les deux semaines suivant le début de la prise des antituberculeux. Tuberculose et lymphocytes T CD4 > 50/µL : débuter les ARV entre deux et quatre semaines, mais pas plus de huit à douze semaines, après le début du traitement de la tuberculose. Méningite à cryptocoque : ARV un minimum de deux semaines après le début du traitement de cette infection, soit à la fin du traitement antifongique d'induction. Il est probablement indiqué de retarder encore plus le début d'une thérapie antirétrovirale en présence d'hypertension intracrânienne et/ou d'un nombre de globules blancs dans le liquide céphalorachidien < 5 cellules/mL au moment du diagnostic de la cryptococcose ; pour ces patients, il pourrait être indiqué d'attendre jusqu'à dix semaines.
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINE, février 2023, [12], Etats-Unis	Diagnosis and management of HIV infection	Les cliniciens doivent recommander aux patients qui commencent un traitement d'infection opportuniste aiguë d'initier les ARV dans les 2 semaines suivant le diagnostic de l'infection. Les cliniciens ne doivent pas initier immédiatement les ARV chez les patients atteints de méningite tuberculeuse ou cryptococcique, ou de rétinite à cytomégalovirus. Les cliniciens doivent consulter un infectiologue expérimenté dans la gestion des ARV chez les patients atteints d'infections opportunistes aiguës. Pour les patients présentant toutes les autres manifestations de la tuberculose, les cliniciens doivent initier le ARV comme suit : pour les patients dont le nombre de lymphocytes T CD4 est ≥50 cellules/µL : dès qu'ils tolèrent le traitement antituberculeux et au plus tard 8 à 12 semaines après l'instauration du traitement antituberculeux; pour les patients dont le nombre de lymphocytes T CD4 est <50 cellules/µL : dans les 2 semaines après l'initiation du traitement contre la tuberculose.

3.5. Co-infection VHB, VHC ou infection tuberculeuse latente

La présence d'une co-infection par le VHB ou le VHC, ou d'une infection tuberculeuse latente ne doit pas retarder l'initiation du traitement ARV. Le choix du traitement sera adapté à chacune de ces co-infections (cf. « Quelle combinaison d'ARV choisir en première intention ? »).

3.6. Cancer

Chez les personnes atteintes de cancer (classant ou non SIDA), le traitement ARV doit être initié sans délai. Il convient d'appliquer les recommandations figurant au chapitre « Dépistage et prise en charge des cancers chez les PVVIH », notamment l'optimisation du traitement ARV pour réduire le risque d'interactions médicamenteuses (Cf. annexe pharmacologique).

3.7. Charge virale VIH-1 spontanément faible (<400 copies/mL)

Voir chapitre « Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux ».

Les individus « contrôleurs » naturels du VIH-1 (« HIV controllers », ou HIC) regroupent une très faible proportion (<1%) des PVVIH-1, capables de maintenir une charge virale ARN VIH-1 faible (<400 copies/mL) ou indétectable en l'absence de traitement ARV, pendant une période étendue. Il est donc nécessaire de s'assurer que la personne a réellement une charge virale indétectable ou faible, ne résultant ni d'un défaut de quantification (infection par le VIH-2 et certains variants de VIH-1), ni d'une prise non déclarée d'ARV (hypothèse à tester par le dosage plasmatique des ARV selon le panel de molécules dosées localement ou externalisé).

En France, la cohorte ANRS-MIE Cohorte des Extrêmes (CODEX) regroupe, depuis le début des années 2010, les individus « contrôleurs » selon la définition suivante : personnes infectées par le VIH-1, suivies depuis au moins 5 ans, n'ayant jamais reçu de traitement ARV (exception faite des éventuelles périodes de grossesse), et ayant une charge virale plasmatique <400 copies/mL sur les 5 dernières mesures consécutives. Les principales autres définitions utilisées dans la littérature sont les définitions américaines des « Elite controllers » pour les PVVIH-1 ayant 3 charges virales consécutives spontanément <50 copies/mL pendant au moins 12 mois sans traitement ARV, et celle des « Viremic controllers » pour les PVVIH ayant une charge virale entre 50 et 2000 copies/mL. La définition américaine du contrôle virologique chez les « Elite controllers » est plus stricte mais la période est plus courte que la définition française, entraînant une hétérogénéité entre les publications internationales. Le nombre de lymphocytes T CD4 est en général préservé mais des fluctuations sont parfois observées, avec parfois des baissent transitoires, qui justifient d'avoir une évaluation sur une durée suffisante.

Chez les individus « contrôleurs » naturels du VIH-1, le bénéfice de l'initiation d'un traitement ARV est incertain. Il n'y a aucune urgence à initier un traitement ARV. Il est nécessaire de prendre le temps de mesurer l'évolution de la charge virale, du compte lymphocytaire T CD4 et du ratio des lymphocytes T CD4/CD8, de prendre en compte le risque de transmission sexuelle du VIH, de transmission mère-enfant en cas de grossesse et les facteurs pouvant concourir à une activation excessive du système immunitaire et à une pente négative du nombre de lymphocytes T CD4 (co-infections virales, cancers, comorbidités cardiovasculaires, consommation de toxiques…) [14,15].

Chez les personnes dont la charge virale VIH-1 est spontanément basse (<400 copies/mL) et dont le nombre de lymphocytes T CD4 est stable et préservé (>500/µL, ratio de lymphocytes T CD4/CD8 >1), le traitement ARV peut être différé. Cette décision de ne pas initier de traitement ARV doit être prise avec la PVVIH-1 concernée et après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire et avec un clinicien de la cohorte CODEX si nécessaire. Une surveillance clinique et immunovirologique est nécessaire, initialement au moins semestrielle, puis au moins annuelle en cas de situation stable.

Il est conseillé de proposer à ces personnes de participer à la cohorte ANRS CO21 CODEX.

Chez les individus « contrôleurs » naturels du VIH-1, un échappement virologique (charge virale >1000 copies/mL sur 2 mesures consécutives espacées d'au moins 15 jours, ou >400 copies/mL depuis >6

mois) ou immunologique (baisse du nombre de lymphocytes T CD4 <350/µL, ou de plus de 200/µL par rapport au taux de base s'il était initialement >600/µL, confirmé sur au moins deux prélèvements consécutifs du suivi de routine espacés de 3 à 6 mois) doit conduire à l'initiation d'un traitement ARV.

La survenue d'un cancer nécessitant une chimiothérapie immunosuppressive doit faire débuter un traitement ARV si la charge virale n'est pas indétectable.

En cas de grossesse, l'initiation d'un traitement ARV est recommandée sans délai en cas de charge virale détectable, ou au début du 3e trimestre en cas de charge virale indétectable (cf. chapitre « Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant »).

Concernant le risque de transmission sexuelle, il faut rappeler que le risque de transmission sexuelle du VIH est extrêmement faible si la charge virale est <1000 copies/mL et qu'aucun cas de transmission sexuelle du VIH n'a été rapporté à ce jour à partir d'individus « contrôleurs ». Néanmoins, en cas de souhait de rapports sexuels sans préservatifs chez les individus « contrôleurs » naturels du VIH-1 dont la charge virale est en permanence entre 50 et 400 copies/mL, ou en cas de blips répétés >400 copies/mL, un traitement ARV peut être proposé dans une démarche de décision partagée entre la personne et le médecin.

Les indications à un traitement ARV chez les PVVIH-1 « contrôleurs » naturels sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 12. Indications à l'initiation d'un traitement ARV ou à une surveillance rapprochée en vue de l'introduction (ou non) d'un traitement ARV chez les individus « contrôleurs » naturels du VIH-1

Charge virale plasmatique	Autres paramètres cliniques	Proposition
Selon les paramètres immuno-virologiques		
Échappement virologique défini par une CV >1000 copies/mL sur 2 mesures consécutives (espacées d'au moins 15 j) ou >400 copies/mL depuis >6 mois		Initier un traitement ARV
En permanence entre 50 et 400 copies/mL	Pente décroissante du nombre de lymphocytes T CD4 et/ou du ratio CD4/CD8	Initier un traitement ARV
	Stabilité du nombre de lymphocytes T CD4 et/ou du ratio CD4/CD8	Surveillance semestrielle
	Si souhait de rapports sexuels non protégés	Envisager un traitement ARV
Blips répétés	Pente décroissante du nombre de lymphocytes T CD4 et/ou du ratio CD4/CD8	Initier un traitement ARV
	Stabilité du nombre de lymphocytes T CD4 et/ou du ratio CD4/CD8	Surveillance au minimum annuelle
	Si souhait de rapports sexuels non protégés et blips répétés >400 copies/mL	Envisager un traitement ARV
Indétectable	Pente décroissante du nombre de lymphocytes T CD4 et/ou du ratio CD4/CD8	Surveillance au minimum annuelle Envisager un traitement ARV si lymphocytes T CD4 <350/µL
Selon le contexte clinique		
CV détectable ou blips répétés	Cancer	Envisager un traitement ARV si chimiothérapie immunosuppressive
CV indétectable		Surveillance trimestrielle
CV détectable ou blips répétés	Grossesse	Initier un traitement ARV sans délai
CV indétectable		Initier un traitement ARV au début du 3e trimestre

Tableau 13. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [4], Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINE, février 2023, [12], Etats-Unis	Diagnosis and management of HIV infection	Non	Infection par le VIH	Oui	Non	R: Oui V:

Tableau 14 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Quand débuter un traitement antirétroviral dans des situations particulières ? Charge virale VIH-1 spontanément faible (<400 copies/mL).
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Le début des ARV devra être discuté avec toutes les PVVIH « contrôleurs » naturels du VIH-1 et devrait être commencé si la personne souhaite le souhaite, indépendamment de sa charge virale et de son nombre de lymphocytes T CD4.
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Il y a de nombreux arguments pour prescrire des ARV aux « contrôleurs » naturels du VIH-1, même lorsque la CV est indétectable dans le plasma. Si le traitement ARV n'est pas prescrit, « contrôleurs » naturels du VIH-1 devraient être suivis de manière rapprochée, car certaines personnes peuvent connaître une baisse des lymphocytes T CD4, une perte du contrôle de la réplication virale ou des complications liées au VIH. Les ARV sont fortement recommandés pour : Les contrôleurs avec progression de la maladie définie par la diminution du nombre de lymphocytes T CD4 Les contrôleurs qui présentent des complications liées au VIH.
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [4], Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Aucune étude n'ayant été menée en vue de démontrer les bénéfices cliniques du traitement pour les personnes « contrôleurs » naturel du VIH-1, il impossible de faire une recommandation. Cependant, on a pu démontrer que le traitement ARV pourrait diminuer les marqueurs d'activation immunitaire chez ces patients. Il peut y avoir un avantage théorique au traitement des « contrôleurs » naturel du VIH-1, surtout ceux qui présentent une baisse des lymphocytes T CD4 ou des manifestations cliniques.
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINE, février 2023, [12], Etats-Unis	Diagnosis and management of HIV infection	Les cliniciens devraient individualiser les décisions d'initier les ARV chez les « non-progresseurs à long terme » et les « contrôleurs élite ». Les cliniciens devraient consulter un infectiologue expérimenté lorsqu'ils envisagent de commencer le traitement antirétroviral chez les « non-programmeurs à long terme » et les « contrôleurs élite ».

Proposition de recommandations

En cas de primo-infection, il est recommandé d'initier le traitement ARV sans délai dès que le diagnostic de primo-infection est établi. (Grade B)
La participation à la cohorte ANRS PRIMO pourra être proposée aux personnes suivies dans les centres participants. (AE)

Dans le contexte d'une grossesse, un traitement ARV doit être initié en cas de découverte d'une infection VIH avec 3 objectifs :

- La santé de la PVVIH (Grade A)
- La suppression du risque de transmission mère-enfant (Grade A)
- La suppression du risque de transmission sexuelle (Grade A)

En cas de diagnostic tardif de l'infection à VIH (après 24SA), le traitement ARV doit être débuté sans délai et permettre la décroissance la plus rapide possible de la charge virale, avec un schéma thérapeutique comportant une combinaison de deux INTI (TDF/FTC ou TDF + 3TC) et d'un INI (DTG ou RAL). (Grade A)

En cas d'immunodépression avec des lymphocytes T CD4 <200/µL, le traitement ARV doit être débuté rapidement après avoir dépisté et éliminé certaines infections opportunistes latentes. (Grade A)
Le traitement ARV et les traitements prophylactiques peuvent être débutés simultanément avec une surveillance rapprochée de la tolérance. (AE)

La présence d'une infection tuberculeuse latente ne doit pas retarder l'initiation du traitement ARV. (Grade B)
En cas de traitement de l'infection tuberculeuse latente, il faudra prendre en compte les interactions médicamenteuses.

En cas de diagnostic d'une infection opportuniste :

- Cas général, dont tuberculose extra-méningée : Il est recommandé d'initier le traitement ARV dans les deux semaines suivant le début du traitement de l'infection opportuniste (Grade A).
- Tuberculose neuroméningée : Il est recommandé d'initier les ARV à partir de 4 semaines suivant le début du traitement (Grade A). Une introduction plus précoce des ARV, à partir de deux semaines, peut être envisagée chez certains patients (les patients les plus immunodéprimés et ayant une évolution précoce favorable). (AE)
- Cryptococcose neuroméningée : Il est préférable d'attendre 4-6 semaines de traitement antifongique bien conduit avant d'introduire les ARV. (Grade A) En cas d'évolution rapidement favorable, et sur avis d'un centre référent, une introduction plus précoce peut néanmoins être discutée. (AE)

Cf chapitre « Prise en charge des complications infectieuses associées à l'infection VIH »

La présence d'une co-infection par le VHB ou le VHC ne doit pas retarder l'initiation du traitement ARV. (Grade B)
Cf Chapitres « Recommandations de prise en charge des personnes infectées chroniquement par le virus de l'hépatite B » ; « Recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite C » et cf. tableaux 5 et 6.

En cas de cancer, le traitement ARV doit être initié dès que possible et prendre en compte le risque d'interactions médicamenteuses. (Grade B)
Cf Chapitres « Dépistage et prise en charge des cancers chez les PVVIH ».

Chez les individus « contrôleurs » naturel du VIH-1 (« HIV controllers ») dont la charge virale est spontanément faible (<400 copies/mL) et dont le nombre de lymphocytes T CD4 est stable et préservé (>500/µL, ratio CD4/CD8 >1), le traitement ARV peut être différé. (AE) Cette décision de ne pas initier de traitement ARV doit être prise avec la PVVIH-1 concernée et après discussion en RCP.

(AE) Une surveillance clinique et immuno-virologique est nécessaire, initialement au moins semestrielle, puis au moins annuelle en cas de situation stable. (AE)
Chez les individus initialement « contrôleurs » du VIH-1, un échappement virologique (charge virale >1000 copies/mL sur 2 mesures consécutives espacées d'au moins 15 jours, ou >400 copies/mL depuis >6 mois) ou immunologique (baisse du nombre de lymphocytes T CD4 <350/µL, ou de plus de 200/µL par rapport au taux de base s'il était initialement >600/µL, confirmé sur au moins deux prélèvements consécutifs) doit conduire à l'initiation d'un traitement ARV. (AE)
La survenue d'un cancer chez un individu « contrôleur » du VIH-1 nécessitant une chimiothérapie immunosuppressive doit faire débuter un traitement ARV si la charge virale n'est pas indétectable. (AE)
En cas de grossesse chez une femme « contrôleuse » du VIH-1, l'initiation d'un traitement ARV est recommandée sans délai en cas de charge virale détectable, ou au début du 3e trimestre en cas de charge virale indétectable (cf. chapitre « Grossesse et VIH : désir d'enfants, soins de la femme enceinte, et prévention de la transmission mère-enfant »). (AE)
En cas de souhait de rapports sexuels non protégés, chez les individus « contrôleurs » du VIH-1 dont la charge virale est en permanence entre 50 et 400 copies/mL, ou ayant des blips répétés >400 copies/mL, un traitement ARV peut être proposé dans une démarche de décision partagée entre le patient et le médecin. (AE)
La participation à la cohorte ANRS CODEX pourra être proposée à ces individus « contrôleurs » du VIH-1 suivis dans les centres participants. (AE)

4. Quels facteurs doit-on prendre en compte pour le choix du premier traitement antirétroviral ?

Le choix du premier traitement doit être individualisé et la PVVIH concernée doit pouvoir participer à ce choix, l'objectif étant d'atteindre un niveau maximal d'adhésion et d'observance. La personne doit pouvoir exprimer le refus ou la réticence vis-à-vis de certains effets indésirables, ce qui doit conduire, si possible, à éviter de choisir des traitements qui peuvent en donner.
Le choix du premier traitement fait intervenir :

- La valeur de charge virale pré-thérapeutique,
- Le nombre de lymphocytes T CD4 pré-thérapeutique,
- Le résultat de la recherche de l'allèle HLA-B*5701 si un traitement par abacavir (ABC) est envisagé, en prenant en compte le délai de rendu habituel des résultats (ce test nécessite le consentement écrit de la personne si un génotypage est utilisé),
- Les résultats du test de résistance génotypique pré-thérapeutique du VIH (délai de rendu des résultats variables selon les centres),
- Le risque de survenue plus ou moins rapide de sélection de virus résistants (barrière génétique à la résistance du VIH) des différents ARV disponibles,
- Le délai d'initiation du traitement (immédiat ou non),
- La tolérance attendue du traitement,
- Les interactions médicamenteuses potentielles avec d'éventuels autres traitements concomitants,
- Les comorbidités, en particulier cardio-vasculaire, rénale, hépatique, les conduites addictives et les troubles psychiatriques, un cancer associé, un surpoids ou une obésité,
- Les co-infections éventuelles : VHB, VHC, tuberculose en particulier
- Le désir ou la possible éventualité de grossesse ou une grossesse en cours,
- Les conséquences potentielles d'un échec sur les options thérapeutiques ultérieures,
- Les galéniques disponibles (disponibilité de comprimé unique quotidien, nombre de comprimés et de prises) et les contraintes alimentaires lors de la prise du traitement,
- La facilité de prise en fonction des conditions et du rythme de vie du patient,
- Le coût du traitement.

Il faut par ailleurs faire prendre conscience à la PVVIH que :

- La réponse thérapeutique au premier traitement ARV conditionne l'évolution thérapeutique ultérieure,
- Aucun traitement ne peut être optimal pour toutes les personnes ; et
- La composition du traitement pourra être adaptée en fonction de la tolérance et de la réponse virologique.

Tableau 15: Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	Oui	Traitement antirétroviral	Non	Non	R : non V : non
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [11], UE	Guidelines	Oui	Infection par le VIH	Oui	Oui	R : ? V :
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINES, février 2023, [12], Etats-Unis	Diagnosis and management of acute HIV infection	Non	Infection par le VIH	Oui	Non	R: Oui V:

Tableau 16 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	Niveau d'ARN VIH avant traitement (charge virale) - certaines combinaisons ne sont pas recommandés si l'ARN est > 100 000 copies/ml. Nombre de lymphocytes T CD4 avant le traitement Les résultats des tests génotypiques de résistance détermineront si certains médicaments doivent être évités. Statut HLA-B*5701 - les patients HLA B*5701 positifs ne doivent pas recevoir de traitement contenant de l'abacavir. Préférences du patient Adhésion prévue du patient - les patients présentant des difficultés potentielles d'adhésion doivent commencer par un traitement à base d'inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir (IP/r). Comorbidités spécifiques ou autres conditions- maladie cardiovasculaire, hyperlipidémie, maladie rénale, ostéoporose, maladie psychiatrique, maladie neurologique, toxicomanie ou dépendance nécessitant un traitement de substitution aux narcotiques. Grossesse ou désir de grossesse Co-infections : VHC, VHB, tuberculose. Considérations spécifiques à chaque combinaison Barrière génétique du VIH à la résistance vis-à-vis du traitement Effets indésirables potentiels des traitements Interactions médicamenteuses connues ou potentielles avec d'autres médicaments Commodité (par exemple, nombre de comprimés, fréquence d'administration, disponibilité de produits combinés à dose fixe, exigences alimentaires)
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults	De nombreuses équipes ont adopté une politique de démarrage rapide du traitement antirétroviral le jour du diagnostic du VIH afin d'augmenter l'utilisation du traitement antirétroviral et l'engagement dans les soins et d'accélérer le temps nécessaire à la suppression virale. L'instauration rapide d'un traitement antirétroviral réduit également la période pendant laquelle les personnes nouvellement diagnostiquées peuvent transmettre le VIH. Avant d'initier le traitement, l'infection par le VIH doit être confirmée. L'ARN du VIH et la numération des lymphocytes T CD4 doivent également être obtenus, mais il n'est pas nécessaire que les résultats soient disponibles avant le début du traitement. La numération des lymphocytes T CD4 déterminera la nécessité d'une prophylaxie pour certaines infections opportunistes.

	and adolescents with HIV	S'ils sont disponibles, les résultats des tests de tolérance, tels que l'hémogramme, les tests de la fonction rénale et les enzymes hépatiques, doivent être examinés. Si ces résultats ne sont pas disponibles, le traitement antirétroviral peut être entamé, mais un clinicien doit examiner les résultats dès que possible. Les résultats des tests génotypiques de résistance (transcriptase inverse et protéase ainsi que l'intégrase si le patient a des antécédents de PrEP par cabotégravir ou si l'on soupçonne un virus résistant aux INI) doivent être obtenus avant l'instauration des ARV. Il n'est pas nécessaire de retarder le traitement jusqu'à leur obtention mais ceux-ci doivent être analysés et pris en compte dès que possible afin d'ajuster le régime thérapeutique, si nécessaire. Le dépistage des hépatites virales B et C doit être effectué avant de commencer les ARV et si les ARV sont mis en place avant que les résultats ne soient disponibles, un traitement actif contre le virus de l'hépatite B doit être choisi. Chez les patients difficiles à suivre, un traitement antirétroviral peut être mis en place rapidement, en prévoyant une consultation peu après le début du traitement afin d'examiner les résultats des tests. Le dépistage des infections sexuellement transmissibles devrait, dans l'idéal, avoir lieu lors de la première consultation, mais il n'est pas nécessaire que les résultats soient disponibles avant le début des ARV.
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [11], UE	Guidelines	Il convient de vérifier : si les femmes vivant avec le VIH en âge de procréer envisagent une grossesse ou la déclarent possible si la personne est atteinte d'une infection opportuniste si la personne est atteinte de tuberculose : si la personne présente des comorbidités potentielles limitant le traitement : ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale et hépatique si la personne est traitée avec d'autres médicaments si la personne a des difficultés de déglutition si la personne a contracté le VIH pendant la PrEP
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINES, février 2023, [12], Etats-Unis	Diagnosis and management of HIV infection	• Date et résultat du dernier test de dépistage du VIH • Statut sérologique des partenaires sexuels et leurs traitements ARV, s'ils sont connus • Utilisation antérieure d'antirétroviraux, y compris en prophylaxie avant ou après l'exposition, avec leurs dates d'utilisation • Comorbidités, y compris antécédents de maladie rénale ou hépatique, en particulier l'infection par le virus de l'hépatite B • Médicaments prescrits et en vente libre • Allergies médicamenteuses

		• Consommation de substances psychoactives • Tout signe ou symptôme de méningite cryptococcique ou tuberculeuse active, ou tout trouble visuel associé à une rétinite à cytomégalovirus. • Antécédents psychiatriques, en particulier symptômes dépressifs ou psychotiques ou antécédent suicidaire • Possibilité de désir de grossesse et de grossesse chez les femmes en âge de procréer • Quantification de la charge virale plasmatique VIH • Profil de résistance génotypique du VIH aux ARV • Nombre de lymphocytes T CD4 • Dépistage des virus de l'hépatite A, B et C • Clairance de la créatinine, bilan métabolique à jeun, bilan hépatique • Test de grossesse pour les femmes en âge de procréer • Analyse d'urine • Dépistage de la syphilis, de la gonococcie et de la chlamydiose selon les recommandations des CDC

Proposition de recommandations

Le choix du premier traitement ARV doit être individualisé et la PVVIH concernée doit pouvoir participer à ce choix, l'objectif étant d'atteindre un niveau maximal d'adhésion et d'observance. (AE)

La personne doit pouvoir exprimer le refus de certains effets indésirables, ce qui doit conduire, si possible, à éviter de choisir des traitements qui peuvent les donner. (AE)

Le choix du premier traitement fait intervenir (AE) :

- La valeur de charge virale pré-thérapeutique,
- Le nombre de lymphocytes T CD4 pré-thérapeutique,
- Le résultat de la recherche de l'allèle HLA-B*5701 si un traitement par ABC est envisagé en prenant en compte le délai de rendu des résultats (la réalisation de ce test nécessite le consentement écrit du patient si un génotypage est utilisé),
- Les résultats du test de résistance génotypique pré-thérapeutique du VIH (délai de rendu habituel des résultats variables selon les centres),
- Le risque de survenue plus ou moins rapide de sélection de virus résistants (barrière génétique à la résistance du VIH) des différents ARV disponibles,
- Le délai d'initiation du traitement (immédiat ou non),
- La tolérance attendue du traitement,
- 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, un cancer associé, un surpoids, une obésité,
- Les co-infections éventuelles : VHB, VHC, tuberculose en particulier
- Le désir ou la possible éventualité de grossesse ou une grossesse en cours,
- Les conséquences potentielles d'un échec sur les options thérapeutiques ultérieures,
- Les galéniques disponibles (disponibilité de comprimé unique quotidien, nombre de comprimés et de prises) et les contraintes alimentaires lors de la prise du traitement,
- La facilité de prise en fonction des conditions et du rythme de vie du patient,
- Le coût du traitement.

5. Quel bilan initial proposer ?

Il doit être réalisé lors de tout nouveau diagnostic d'infection par le VIH (voir chapitre « Suivi des PVVIH »).

La réalisation de ce bilan, ainsi que l'obtention des résultats ne doivent pas retarder l'initiation du traitement ARV qui doit être précoce, au mieux dans les 14 jours suivant l'annonce du diagnostic de l'infection.

Si le génotypage de résistance n'est pas disponible dans ce délai, la combinaison des ARV choisis doit présenter un faible taux de résistance primaire du VIH-1.

Le bilan paraclinique initial recommandé est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 17: Bilan initial à faire au diagnostic d'une infection par le VIH

Bilan paraclinique initial chez un adulte infecté par le VIH		À réaliser avant ou le jour même de l'initiation thérapeutique	Peut être réalisé avec un certain délai
Diagnostic	Sérologie VIH : un test ELISA de 4e génération et un test de confirmation par western blot avec différenciation VIH-1/VIH-2	x	
Bilan immunovirologique	Numération des populations lymphocytaires T CD4 et CD8	x	
	Dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale VIH, avec technique spécifique en cas d'infection à VIH-2)	x	
	Test génotypique de résistance du VIH (transcriptase inverse, protéase, intégrase) et détermination du sous-type de VIH-1	x	
Bilan général	Hémogramme avec plaquettes Transaminases, γGT Créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire par la méthode CKD-EPI Glycémie à jeun Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, LDL et HDL, triglycérides Recherche d'une protéinurie (dosage du rapport protéinurie/créatininurie) ßHCG chez les femmes en âge de procréer	x	
	Recherche de l'allèle HLA-B*5701	x (à réaliser avant tout traitement par abacavir)	x (si absence de traitement initial par abacavir)
Bilan des co-infections	Sérologie VHB : Ag HBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc Sérologie VHC	x	
	Sérologie VHA (IgG ou Ac totaux)		x
	Sérologie syphilis		x
	Test IGRA [Quantiféron ou T-spot TB] chez les personnes provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse et/ou en situation de précarité sociale	x	x (à répéter une fois l'obtention d'un

			nombre de lymphocytes T CD4 >200/µL)
	Radiographie thoracique chez les patients provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse ou en situation de précarité sociale	x	
Bilan des IST	Chez les femmes : ≥25 ans : consultation gynécologique avec cytologie cervico-vaginale ≥30 ans : PCR HPV HR cervico-vaginale		x
	Chez les HSH ≥30 ans, les femmes aux antécédents de lésions précancéreuses ou cancéreuses vulvaires ou cervicales (LIEHG ou CIN2), les femmes transplantées depuis plus de 10 ans : PCR HPV-16 anale		x
	Prélèvements PCR à la recherche d'IST (chlamydia, gonocoque) au niveau anal, urinaire, vaginal et/ou pharyngé à adapter selon l'exposition au risque d'IST		x
En cas d'immunodépression lymphocytes T CD4 <200/ µL)	Sérologie de la toxoplasmose Antigénurie ou antigénémie histoplasmose (si séjour en zone d'endémie et selon disponibilité du test)	x (si signes d'infection opportuniste)	x (dès l'obtention des lymphocytes T CD4 si asymptomatique)
En cas d'immunodépression lymphocytes T CD4 <100/µL)	Dosage de l'antigène cryptocoque dans le sang Sérologie CMV (si positive : PCR CMV et fond d'œil)	x (si signes d'infection opportuniste)	x (dès l'obtention des lymphocytes T CD4 si asymptomatique)

En cas de début de traitement le jour de la première consultation spécialisée, seule la confirmation du diagnostic de l'infection à VIH-1 est indispensable. Il est recommandé d'avoir à disposition d'autres résultats d'examens de laboratoire. Ils sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Tableau 18: Intérêt et nécessité des résultats de certains examens du bilan initial pour l'initiation du traitement antirétroviral

Examen biologiques	Résultat avant le début du traitement antirétroviral
Diagnostic confirmé de l'infection à VIH-1	Indispensable
Charge virale plasmatique VIH-1	Recommandé. Si non disponible, choisir un traitement en considérant que la CV est potentiellement >100 000 copies/mL
Numération des lymphocytes T CD4	Recommandé. Si non disponible choisir un traitement en considérant que les lymphocytes T CD4 sont potentiellement < 200/µL sauf si absence de lymphopénie sur la NFS. Résultat à obtenir rapidement pour prescrire une prophylaxie
Test de résistance génotypique	Recommandé. Si non disponible choisir un traitement ne nécessitant pas le résultat de ce test avant de débuter le traitement (voir tableau « choix du traitement selon les situations »)
Statut sérologique VHB (Ag HBs)	Recommandé. Si non disponible, choisir un traitement comportant du ténofovir
NFS, bilan rénal et hépatique	Recommandé. Résultats à obtenir rapidement si traitement débuté avant l'obtention des résultats
HLA B*5701	Recommandé si l'on envisage un traitement par abacavir

Tableau 19: Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	Oui	Traitement antirétroviral	Non	Non	R : non V : non
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [4], Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINES, février 2023, [12], Etats-Unis	Diagnosis and management of acute HIV infection	Non	Infection par le VIH	Oui	Non	R: Oui V:

Tableau 20: Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	Charge virale VIH Numération des lymphocytes T CD4 Génotype avec recherche de résistances du VIH-1 aux ARV HLA B5701
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Dépistage des antigènes/anticorps du VIH (si aucune documentation préalable n'est disponible ou si l'ARN du VIH est inférieur à la limite de détection du test) (IA) Numération des lymphocytes T CD4 (IA) ARN plasmatique du VIH (charge virale) (IA) Hémogramme, profil biochimique, dont glycémie, urée sanguine et créatininémie, enzymes hépatiques et bilirubine, analyses d'urine et sérologies VHA, VHB, VHC (IIIA) Si le taux de glycémie aléatoire est anormal, répéter le dosage à jeun Lipidémie (si les concentrations sont anormales, des valeurs lipidiques à jeun doivent être obtenus) Test HLA-B*5701 (si l'abacavir est envisagé) (AI) Test de résistance génotypique du VIH-1 aux ARV (AII). Pour les patients dont la charge virale VIH-1 est < 1 000 copies/mL, l'amplification pour les tests de résistance aux ARV devrait tout de même être effectuée même si le test peut échouer (IIB)
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [4], Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Le dépistage de l'allèle HLA-B* 5701 doit être fait une seule fois, idéalement au début de la prise en charge de la PVVIH (A-I). Il ne faut jamais prescrire l'abacavir aux personnes porteuses de cet allèle. Ce test n'est pas utile chez les personnes qui ont déjà pris de l'abacavir et l'ont bien toléré, mais le résultat de ce test pourrait éventuellement aider le clinicien au regard de la reprise de ce traitement en cas d'arrêt de l'abacavir.
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINES, février 2023, [12], Etats-Unis	Diagnosis and management of HIV infection	Sérologie VIH-1/2 Quantification de la charge virale du VIH Profil de résistance génotypique au VIH-1 aux ARV Numération des lymphocytes T CD4 Dépistage des virus VHA, VHB, VHC

		Panel métabolique complet (clairance de la créatinine, profil hépatique) Test de grossesse pour les femmes en âge de procréer Analyse d'urine Dépistage de la syphilis, de la gonococcie et de la chlamydiose selon les recommandations des CDC

Proposition de recommandations

La réalisation du bilan paraclinique initial, ainsi que l'obtention de ses résultats ne doivent pas retarder l'initiation du traitement ARV en cas d'indication à un traitement immédiat. (AE)

L'obtention du résultat d'un test de résistance génotypique n'est pas indispensable pour initier le traitement ARV et ne doit pas être un facteur retardant l'initiation du traitement s'il ne peut être obtenu dans les 2 semaines. (AE)
Dans ces cas, le taux de résistance primaire du VIH-1 aux ARV choisis doit être faible (<5%). (AE)

Le bilan paraclinique initial est indiqué dans les tableaux 17 et 18.

6. Quelle combinaison d'antirétroviraux choisir en première intention en cas d'infection à VIH-1 ?

Plus de 30 ARV appartenant à 9 classes différentes ont été autorisés en France pour le traitement de l'infection à VIH-1. Ces 9 classes sont (par date de commercialisation en France) : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs de la protéase (IP), les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), un inhibiteur de fusion, les inhibiteurs de l'intégrase (INI), un antagoniste du récepteur CCR5, un inhibiteur post-attachement de l'entrée du VIH ciblant le récepteur CD4, un inhibiteur de l'attachement de la Gp120, et un inhibiteur de la capside.

Le traitement ARV initial de l'infection VIH-1 est le plus souvent constitué d'une association de deux INTI : abacavir / lamivudine (ABC/3TC) ou soit fumarate de ténofovir alafénamide / emtricitabine (TAF/FTC), soit fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine (TDF/FTC), plus un 3e agent : un INI, un INNTI ou un IP potentialisé par le ritonavir (IP/r). Des essais cliniques randomisés comme des études de cohorte ont montré que cette stratégie permettait d'obtenir un blocage de la réplication virale et une augmentation du nombre de lymphocytes T CD4 chez la quasi-totalité des personnes traitées et observantes. Des données récentes ont montré que l'association d'un INI et d'un INTI (dolutegravir/lamivudine (DTG/3TC)) pouvait aussi être utilisée comme traitement initial chez certains patients.

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'ARV 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 sur les associations préconisées le niveau de preuve A.
- Facilité d'administration, interactions médicamenteuses, expérience d'utilisation du traitement et coût : ces notions ont été, en sus des données d'efficacité et de tolérance, prises en compte pour établir les recommandations.

Le groupe d'experts recommande, si possible, d'initier le traitement ARV avec des associations à comprimé quotidien unique. Les avantages sont : prise facilitée, amélioration de l'observance (dans la plupart des études), coût globalement équivalent à celui des associations non fixes.

Le tableau 21 résume les associations à utiliser préférentiellement pour l'initiation d'un premier traitement ARV, sans hiérarchisation et sur la base des médicaments disponibles en France en septembre 2024.

La catégorie « Associations préférentielles » correspond aux associations d'ARV recommandées en première intention pour la plupart des situations. Dans cette catégorie, seules des associations à comprimé unique quotidien ont été recommandées. La catégorie « Associations alternatives » correspond à des associations d'ARV pouvant apporter des solutions plus adaptées, notamment dans les situations à risque d'interactions médicamenteuses, de résistance primaire du VIH-1, ou de prise de poids avec des INI.

La lecture de la colonne « Précautions » permet d'adapter le choix de ce premier traitement à la situation individuelle du patient.

Le cas particulier du contexte de la grossesse ou du désir d'enfant à court terme chez une femme VVIH, est traité dans le chapitre spécifique « Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant », avec des choix thérapeutiques spécifiques à ce contexte, qui ne sont pas pris en compte dans le tableau 21.

Si, à l'issue de l'analyse d'une situation individuelle, plusieurs associations décrites dans le tableau 21 peuvent être retenues chez une personne donnée, le coût du traitement doit être considéré dans la prise de décision et les associations les moins coûteuses doivent être privilégiées.

Dans tous les cas, le choix du traitement ARV de 1re ligne doit être explicité et discuté avec la personne qui doit pouvoir participer au choix du traitement.

Le tableau « Prix des principaux antirétroviraux et combinaisons d'antirétroviraux recommandés chez l'adulte en initiation ou en adaptation en succès » du chapitre « Adaptation du traitement antirétroviral en situation de succès virologique chez l'adulte » est destiné à éclairer le prescripteur sur le coût annuel des traitements qu'il prescrit. Ce prix est celui défini pour la dispensation en pharmacies de ville et a pu évoluer depuis la date d'écriture de ce tableau.

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

6.1. Associations d'antirétroviraux recommandées pour l'initiation d'un premier traitement ARV chez une PVVIH-1 avec une infection chronique et asymptomatique.

Tableau 21: Associations à utiliser préférentiellement pour l'initiation d'un premier traitement ARV chez une PVVIH-1 avec une infection chronique et asymptomatique

L'ordre de présentation dans ce tableau ne traduit pas un ordre préférentiel et suit l'ordre alphabétique.

Associations préférentielles	
2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et 1 inhibiteur de l'intégrase (2 INTI / 1 INI)	
Abacavir/lamivudine/dolutégravir (ABC/3TC/DTG)	Contre-indiqué si HLA B*5701 positif Non recommandé en cas d'infection chronique par le VHB (Ag HBs + et/ou ADN VHB détectable), ou de contact antérieur avec le VHB (Ac anti-HBc +) et de risque élevé de réactivation
Fumarate de ténofovir alafénamide/emtricitabine/bictégravir (TAF/FTC/BIC)	
1 inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse et 1 inhibiteur de l'intégrase (1 INTI / 1 INI)	
Lamivudine/dolutégravir (3TC/DTG)	Non recommandé en cas d'infection chronique par le VHB (Ag HBs + et/ou ADN VHB détectable), ou de contact antérieur avec le VHB (Ac anti-HBc +) et de risque élevé de réactivation Non recommandé si lymphocytes T CD4 <200/µL (taux d'échec virologique plus important) Peu de données si ARN VIH plasmatique >500 000 copies/mL
2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (2 INTI / 1 INNTI)	
Fumarate de ténofovir disoproxil/lamivudine/doravirine (TDF/3TC/DOR)	Peu de données si ARN VIH plasmatique >500 000 copies/mL

Associations alternatives	
2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et 1 inhibiteur de l'intégrase (2 INTI + 1 INI)	
Fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine + dolutégravir (TDF/FTC + DTG)	
Fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine + raltégravir (TDF/FTC + RAL)	Ne pas débuter avant les résultats du test de résistance génotypique (fréquence de résistance primaire à cette combinaison proche de 5%)

2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (2 INTI / 1 INNTI)	
Fumarate de ténofovir alafénamide/emtricitabine/rilpivirine (TAF/FTC/RPV)	Non recommandé si ARN VIH plasmatique >100 000 copies/mL (taux d'échec virologique plus élevé) ou si lymphocytes T CD4 <200/µL (taux d'échec virologique plus élevé) Ne pas débuter avant les résultats du test de résistance génotypique (fréquence de résistance primaire à cette combinaison >5%) À prendre pendant le repas. Ne pas associer aux inhibiteurs de la pompe à protons.
2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et 1 inhibiteur de la protéase (2 INTI + 1 IP/r)	
Fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine + darunavir + ritonavir (TDF/FTC + DRV/r)	Prendre en compte les interactions médicamenteuses À prendre pendant ou après le repas

Commentaires :
Les associations thérapeutiques recommandées dans ce tableau ne concernent pas le contexte de la grossesse ou du désir d'enfant à court terme chez une femme VVIH, qui est traité dans le chapitre spécifique « Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant »
Suppression de la liste des traitements recommandés : elvitégravir/cobicistat (faible barrière génétique, interactions médicamenteuses), efavirenz (effets indésirables, faible barrière génétique).
Passage en traitement alternatif : raltégravir (faible barrière génétique et nombre de comprimés, fréquence de résistance primaire à cette combinaison proche de 5%) et rilpivirine (faible barrière génétique, contraintes alimentaires, interaction en cas d'association avec les IPP, fréquence de résistance primaire à cette combinaison >5% en France en 2021-2022)

6.2. Association avec un inhibiteur d'intégrase

Les traitements ARV comprenant un INI sont des choix thérapeutiques initiaux préférentiels du fait de leur efficacité sur le contrôle de la charge virale, du faible risque de rebond après obtention d'une indétectabilité, de la faible incidence des interactions médicamenteuses et de leur bonne tolérance globale, nécessitant cependant une surveillance de la prise de poids et des mesures adaptées à ce risque. Dans certaines situations, la prise de poids importante survenant sous traitement peut limiter leur utilisation ou conduire à un changement de traitement, cet effet indésirable n'étant pas toujours réversible. Les INI autorisés en traitement initial sont les INI de 1re génération (RAL et EVG) et les INI de 2e génération (DTG et BIC). En 2024, les INI de 2e génération sont préférentiellement recommandés. Le RAL, pour lequel la barrière génétique à la résistance du VIH est basse, peut être utilisé en alternative lorsque des interactions médicamenteuses contre-indiquent l'utilisation de DTG ou BIC. Cependant, la résistance primaire à la combinaison TDF/3TC ou TDF/FTC + RAL en France était proche de 5% en primo-infection : 5,1% en 2020-2021 et 4% en 2021-2022, et il est donc préférable de disposer des résultats du génotypage de résistance avant d'initier cette combinaison (voir chapitre « Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux ». L'EVG, pour lequel la barrière génétique à la résistance du VIH est basse, doit par ailleurs être utilisé avec un potentialisateur pharmacologique (cobicistat) à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. Pour ces raisons, l'EVG/c n'est plus recommandé comme traitement initial de l'infection à VIH.

6.2.1. Efficacité rapide et constante des inhibiteurs d'intégrase

Les INI, utilisés depuis les années 2000 ont révolutionné la prise en charge de l'infection par le VIH du fait de leur impact virologique majeur en termes de rapidité de réduction de la charge virale (90% des patients atteignant une charge virale VIH <400 copies/mL à la 4e semaine pour le premier INI commercialisé), bénéfice spécifique de cette classe [16]. En 2024, l'usage des INI de 2e génération (DTG ou BIC) doit être priorisé. Les stratégies associant le DTG associé à deux INTI se sont montrées non seulement supérieures aux stratégies avec l'EFV (étude SINGLE) [17,18] ou avec le DRV/r (étude FLAMINGO) [19], mais elles ont aussi montré une barrière génétique élevée du VIH à la résistance, aucune mutation de résistance aux INI n'ayant émergé au cours des essais pivots chez les personnes en traitement ARV initial.

L'étude SINGLE comparait en double aveugle et double placebo ABC/3TC + DTG (50 mg une fois par jour) avec l'association fixe de référence TDF/FTC/EFV chez 833 personnes en traitement ARV initial [17]. Dans le groupe ABC/3TC + DTG, le temps médian pour obtenir une charge virale <50 copies/mL était plus court que pour le groupe TDF/FTC/EFV (28 vs 84 jours). La supériorité virologique de l'association ABC/3TC + DTG a été démontrée à S48 (88% vs 81% de personnes avec une charge virale <50 copies/mL) et confirmée à S144 (71% vs 63% de personnes avec une charge virale <50 copies/mL) [18]. En termes de tolérance, il y a eu moins d'arrêts de traitement pour effet indésirable dans le bras ABC/3TC + DTG que dans le bras TDF/FTC/EFV (2 % vs 10 %), et l'impact sur les paramètres du remodelage osseux était moindre [20].

L'étude FLAMINGO comparait sans insu DTG (50 mg une fois par jour) et DRV/r (800/100 mg une fois par jour) en association avec TDF/FTC ou ABC/3TC chez 484 personnes en traitement ARV initial [19]. La supériorité virologique du DTG a été démontrée à S48 (90% vs 83% de personnes avec une charge virale <50 copies/mL). Dans le bras DTG, il y a eu 2% d'arrêt de traitement pour effet indésirable, avec une fréquence de diarrhée et d'élévation du LDL cholestérol moindre que dans le bras DRV/r.

Toujours en initiation de traitement, dans les études GEMINI 1 et 2, en double aveugle, un traitement associant DTG/3TC en bithérapie s'est montré non-inférieur à une trithérapie associant TDF/FTC + DTG à S48 (91,5% vs 93,3% de personnes avec une charge virale <50 copies/mL) et S96 (86% vs 89,5% de personnes avec une charge virale <50 copies/mL) [21,22]. Cependant les participants avec une charge virale initiale élevée (>500 000 copies/mL) étaient exclus de cette étude, et le taux d'échec virologique était plus important à S96 chez les participants avec des lymphocytes T CD4 <200/µL (68,3% vs 87,3% de personnes avec une charge virale <50 copies/mL) [22].

Les initiations de traitements avec le BIC ont montré la même efficacité et la même barrière génétique élevée du VIH à la résistance qu'avec le DTG [23,24]. Dans l'étude GS-1490 en double aveugle, comparant l'efficacité de TAF/FTC/BIC (n = 327) à celle de TAF/FTC + DTG (n = 330), la non-infériorité a été montrée à S48 (89% vs 93% de personnes avec une charge virale <50 copies/mL) et S96 (84% vs 86% de personnes avec une charge virale <50 copies/mL) [23,25]. Dans une autre étude (GS-1489) comparant l'efficacité de TAF/FTC/BIC (n = 316) à celle de ABC/3TC/DTG (n = 315), la non-infériorité a été montrée à S48 (92,4% vs 93% de personnes avec une charge virale <50 copies/mL) et S96 (88% vs 90% de personnes avec une charge virale <50 copies/mL) [24,26].

L'étude OPTIPRIM 2-ANRS 169 a montré la robustesse du DTG chez les personnes traitées au stade de primo-infection [27]. Dans cette étude randomisée sans insu, 51 personnes ont été traitées par TDF/FTC + DTG et 50 personnes par TDF/FTC + DRV/cobicistat (DRV/c). Une charge virale plasmatique <50 copies/mL a été observée chez 24 % vs 0 % des personnes des groupes DTG et DRV/c à S4, 55 % vs 2 % à S8, 67 % vs 17 % à S12, et 94 % vs 90 % à S48, respectivement. À S48, le gain médian (IQR) de lymphocytes T CD4 par rapport à la valeur initiale était de 208 (105-380) cellules/µL dans le groupe DTG et de 252 (149-362) cellules/µL dans le groupe DRV/c. Une seule personne avait arrêté le traitement dans le groupe DRV/c à S24 en raison d'une suspicion d'échec virologique, sans qu'aucune résistance n'ait été détectée. La baisse du réservoir viral a été équivalente dans les deux groupes. Une baisse similaire de l'ARN VIH et de l'ADN VIH dans le compartiment génital a été observée dans les deux groupes de traitement [28]. Une autre étude comparant l'efficacité de trois groupes de traitement (TAF/FTC + DRV/c, TAF/FTC + DTG, TAF/FTC + DTG + DRV/c) chez 78 personnes traitées au stade de primo-infection a montré des résultats similaires : baisse plus rapide de la charge virale dans les groupes DTG et baisse du réservoir viral similaire dans les trois groupes [29].

Nous ne disposons pas d'étude comparative permettant d'évaluer l'intérêt du BIC au cours de la primo-infection. Cependant les caractéristiques du BIC, proche de celles du DTG, en particulier la capacité à faire baisser rapidement la charge virale et une barrière génétique élevée du VIH à la résistance vis-à-vis de ces ARV, nous incitent à considérer ces deux ARV comme les traitements de premiers choix au cours de la primo-infection, en association avec deux INTI.

6.2.2. Interactions médicamenteuses peu fréquentes avec les inhibiteurs de l'intégrase

Les INI de 2e génération ont une bonne biodisponibilité orale (i.e., >60%), une longue demi-vie d'élimination (i.e. >12h), et ne sont ni inducteurs ni inhibiteurs enzymatiques. Ils sont cependant métabolisés par voie hépatique, le DTG à 80% par UGT1A1, et le BIC par UGT1A1 et CYP3A4, contre-indiquant pour ce dernier l'association avec la rifampicine L'association de la rifampicine au DTG nécessite de doubler la dose de DTG (50 mg BID) et il est recommandé de vérifier la concentration résiduelle (ie, concentration déterminée juste avant ré-administration) de DTG une fois l'état d'équilibre atteint.

L'inhibition du transporteur tubulaire OCT2 par le DTG peut entraîner une majoration de la créatininémie par inhibition de sa sécrétion tubulaire, sans que le débit de filtration glomérulaire (DFG) ne soit modifié. De ce fait, le DTG peut induire une sous-estimation de l'évaluation du DFG de 11 à 13% lorsqu'il est estimé par la clairance de la créatinine. On peut estimer le DFG en utilisant la clairance de la cystatine c au lieu de celle de la créatininémie pour s'affranchir de l'effet du DTG. Cette inhibition d'OCT2 explique également en partie le risque d'augmentation de concentration de metformine lors de l'utilisation concomitante de ces deux médicaments. Dans ce cas, une adaptation posologique de la metformine peut être nécessaire. Ce risque d'augmentation des concentrations de metformine est moins prononcé avec le BIC.

L'absorption des INI peut être diminuée en cas de co-administration de cations divalents : aluminium, magnésium, calcium, fer, zinc. Il est préférable de ne pas associer aux INI des traitements substitutifs, ou de compléments alimentaires, ou des antiacides contenant des cations di- ou trivalents. Si cette co-administration est nécessaire, le BIC ou le DTG doivent être pris 2 heures avant ou 2 heures après les cations divalents (pour le BIC) ou 6 heures après (pour le DTG).

6.2.3. Troubles neuropsychiques et prise de poids avec les inhibiteurs de l'intégrase

Dans les essais cliniques, les effets indésirables conduisant à l'interruption du traitement ont été rares (2%), avec cependant une fréquence de 6% de troubles neuropsychiques (insomnies avec cauchemars, vertiges, céphalées, troubles de la concentration) [30]. La fréquence de ces troubles neuropsychiques a été estimée à 7,6% dans une cohorte allemande conduisant à l'arrêt du traitement dans 5,6% des cas [31]. L'incidence était majorée chez les femmes et les personnes âgées. Dans une cohorte française, la fréquence des troubles neuropsychiques ayant conduit à un arrêt de traitement était de 2,7% pour les personnes traitées par DTG [32]. Cependant, des analyses de données provenant de grands essais contrôlés randomisés et d'une base de données de soins de santé ont montré des taux similaires d'effets indésirables neuropsychiatriques entre les combinaisons thérapeutiques à base de DTG et les combinaisons thérapeutiques comprenant du RAL de l'EFV, du DRV ou de l'ATV [33]. Mais une étude récente des données de pharmacovigilance de la base internationale OMS Vigibase, portant sur 124 184 PVVIH sous ARV, dont 22 661 sous INI, montre que l'utilisation des INI est associée à un surrisque de dépression (pour tous les INI mais en particulier pour le DTG et le BIC) et de suicides (pour tous les INI mais en particulier pour le DTG) comparé aux autres classes d'ARV. Ces données de pharmacovigilance doivent conduire à la prudence dans la prescription des INI en cas de terrain psychiatrique préexistant, et faire envisager leur imputabilité en cas de survenue d'une symptomatologie psychiatrique, en particulier dans les premiers mois de traitement [34].

Par ailleurs, des prises de poids significatives ont été observées sous INI, de 3 à 5 kg à 48 semaines. Les facteurs associés identifiés sont l'association avec le TAF, le fait d'être une femme, et d'origine d'Afrique sub-saharienne. Un nadir de lymphocytes T CD4 <200/µL et une charge virale élevée >100 000 copies/mL sont également associés à la prise de poids sous INI, mais l'interprétation est compliquée par le rattrapage pondéral associé à un traitement débuté aux stades avancés de l'infection VIH. Voir paragraphe 7.2.

6.2.4. Utilisation possible du dolutégravir pendant la grossesse

Le DTG peut être utilisé pendant la grossesse, quel que soit le stade. Concernant le BIC, les données sont encore limitées et ce traitement n'est donc pas, à ce jour, positionné parmi les traitements recommandés pendant la grossesse (cf chapitre « Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant »).

Sur le plan virologique, le DTG a montré une supériorité par rapport à l'EFV pendant la grossesse, notamment avec l'avantage d'une suppression plus rapide de la charge virale VIH en cas d'initiation au 3e trimestre [35–37]. Il n'a pas été observé d'accroissement du risque d'issue défavorable de grossesse ni de majoration des événements infantiles de grade ≥3. Il n'a pas non plus été observé de majoration des risques maternels, en dehors d'une augmentation de la prise de poids, persistant jusqu'à 18 mois du post-partum.

Le risque de malformations congénitales ne paraît pas augmenté chez les enfants exposés au DTG en début de grossesse. Après le signal initial rapporté en 2018 [38], un surrisque cliniquement significatif d'anomalies de fermeture du tube neural n'a finalement pas été confirmé, ni par les autres cohortes [39,40], ni par la poursuite de l'étude TSEPAMO [41]. Le nombre d'anomalies de fermeture du tube neural des nouveau-nés exposés au DTG à la conception est de 10 anomalies observées sur 9460 nouveau-nés soit une prévalence de 0,11% (95% CI 0,06, 0,19), identique à la prévalence des anomalies observées chez les nouveau-nés exposés au DTG en post-conceptionnel, et identique à la prévalence des anomalies de fermeture du tube neural observée sous d'autres ARV (0,11% ; 95% CI 0,07, 0,16), mais toujours légèrement supérieure à la prévalence en population générale (0,07% ; 95% CI 0,05, 0,08).

Concernant le neurodéveloppement hors anomalies de fermeture du tube neural, les analyses issues de la cohorte SMARTT révèlent une tendance, non significative, à un surrisque d'anomalies neurologiques dans l'enfance chez les enfants exposés au DTG à la conception ou au 1er trimestre de gestation. Ces données ne sont pas suffisantes pour remettre en cause, à date, l'utilisation du DTG pendant la grossesse mais une évaluation, notamment neuro développementale, doit être poursuivie sur le long terme pour les enfants ayant été exposés, en particulier au DTG, et par extension au BIC ou CAB (ces deux derniers étant à ce jour non recommandés pendant la grossesse).

L'évaluation globale du bénéfice/risque à date du DTG pendant la grossesse positionne cette molécule dans les choix préférentiels (cf. chapitre « Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant »).

6.3. Association avec un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

Les INNTI, en combinaison avec deux INTI, ont fait la preuve de leur efficacité virologique chez les PVVIH initiant un traitement ARV dans de nombreuses études cliniques et dans la pratique courante.

Le profil de tolérance de certains INNTI (EFV et NVP notamment) est moins favorable que celui d'autres molécules ; par ailleurs l'ETR, plus robuste sur le plan virologique, manque de simplicité (comprimés non pelliculés, parfois difficiles à avaler ; absence de forme combinée avec d'autres ARV), et a principalement été utilisée dans les situations d'échec virologique.

Pour ces raisons, seules la DOR et la RPV sont actuellement recommandées comme traitement ARV de 1re intention, respectivement de manière préférentielle ou alternative.

Le VIH a une faible barrière génétique à la résistance pour les INNTI. L'apparition de mutations de résistance de haut niveau peut être rapide en cas de réplication virale persistante sous pression de sélection thérapeutique, ce qui peut compromettre l'efficacité de l'ensemble de la classe du fait de résistances croisées.

Par ailleurs, la prévalence actuelle des mutations de résistance primaire en France, est plus élevée pour la RPV (sensibilité de 89% en France en primo-infection, 2021-2022, aux combinaisons TDF/FTC/RPV ou TAF/FTC/RPV) que pour les combinaisons thérapeutiques incluant les INI de 2e génération (DTG, BIC), le DRV, ou la DOR (sensibilité >98%) (cf. chapitre « Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux »). Cela justifie la nécessité de disposer des résultats du test génotypique de résistance avant d'instaurer un traitement comportant de la RPV, qui ne peut donc pas être utilisée en cas de décision de débuter le traitement lors de la première consultation spécialisée (traitement immédiat).

6.3.1. Doravirine

En association avec d'autres ARV, l'efficacité virologique de la DOR a été démontrée dans deux essais cliniques randomisés, en double aveugle versus placebo. Dans l'étude DRIVE-AHEAD, 734 personnes ont reçu la DOR ou l'EFV, en association à TDF/3TC et TDF/FTC respectivement, en comprimé unique [42]. À 96 semaines, TDF/3TC/DOR était non inférieur à TDF/FTC/EFV : 77,5 % des participants ayant reçu TDF/3TC/DOR et 73,6 % de ceux ayant reçu TDF/FTC/EFV avait une charge virale <50 copies/ml. La fréquence des échecs virologiques était similaire dans les groupes de traitement (9,3 % dans le groupe DOR et 7,7 % dans le groupe EFV). À 96 semaines, des résultats de résistance génotypique étaient disponibles pour 21 personnes présentant un échec virologique dans le groupe DOR et pour 15 personnes dans le groupe EFV. Dans le groupe DOR, 7 participants sur 21 présentaient une résistance aux INNTI et 6 sur 21 une résistance aux INTI. Dans le groupe EFV, 10 des 15 participants présentaient une résistance aux INNTI et 5 des 15 participants présentaient une résistance aux INTI. Les interruptions de traitement pour effets indésirables ont été plus fréquentes dans le groupe EFV que dans le groupe DOR : 6,6 % contre 3,0 %. Les effets indésirables neuropsychiatriques et les éruptions cutanées étaient plus fréquents dans le groupe EFV. Le cholestérol LDL et HDL n'ont pas changé dans le groupe DOR, alors qu'ils ont augmenté dans le groupe EFV.

Dans l'étude DRIVE-FORWARD, 769 personnes ont reçu DOR ou l'association DRV/r avec TDF/FTC ou ABC/3TC, selon le choix de l'investigateur [43]. À 48 semaines, DOR était non-inférieur à DRV/r : 84% des personnes du groupe DOR contre 80% de celles du groupe DRV/r avaient une charge virale <50 copies/mL. Les personnes ayant reçu ABC/3TC plus DOR (n = 48) et ceux ayant reçu TDF/FTC plus DOR (n = 316) ont eu des réponses virologiques similaires. À 96 semaines, DOR était supérieur à DRV/r en termes d'efficacité virologique : 73% versus 66% de charge virale <50 copies/mL [44]. Les échecs virologiques à 96 semaines étaient rares et similaires dans les groupes DOR et DRV/r : 9% contre 11%. Des résultats de résistance génotypique étaient disponibles chez 11 et 14 participants en échec virologique dans les groupes DOR et DRV/r, respectivement. Une résistance à l'un des médicaments de l'étude est apparue chez 2 (1%) des 383 participants du groupe DOR et chez 1 (<1%) des

383 participants du groupe DRV/r. Enfin le profil de tolérance clinique et lipidique de la DOR s'avère plus favorable que celui de DRV/r : une diarrhée, et une augmentation du cholestérol LDL à jeun, des triglycérides, du cholestérol non-HDL et du cholestérol total ont été observées plus fréquemment dans le groupe DRV/r.

La tolérance de la DOR est globalement favorable sur le plan clinique et biologique, avec un profil d'effets secondaires principalement neuro-psychiques (rêves anormaux, vertiges), bien qu'avec une fréquence moindre que l'EFV. L'analyse à posteriori de trois essais contrôlés randomisés a permis d'étudier la prise de poids avec la DOR [45]. À 96 semaines, la prise de poids moyenne était similaire dans les groupes DOR (2,4 kg), DRV/r (1,8 kg) et EFV (1,6 kg). Aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes de traitement en ce qui concerne la proportion de participants ayant évolué vers le surpoids ou l'obésité à la semaine 48 ou à la semaine 96.

La DOR est formulée seule et en association fixe en comprimé unique avec TDF et 3TC. Contrairement à la RPV, son administration se fait sans contrainte alimentaire et sans interaction avec les inhibiteurs de la pompe à protons. Elle ne doit cependant pas être administrée avec les inducteurs du cytochrome CYP3A4.

La fréquence actuellement faible de résistance primaire en France à la combinaison TDF/3TC/DOR (sensibilité de 98% en France en primo-infection, 2021-2022, du même ordre que celle des combinaisons à base de DTG ou BIC) permet d'envisager si nécessaire de débuter cette combinaison sans disposer impérativement au préalable des résultats du génotypage de résistance du VIH. Cependant, la barrière génétique du VIH plus faible pour la DOR que pour les INI de 2e génération, expose à un risque accru d'émergence de mutations de résistance en cas d'échec virologique.

6.3.2. Rilpivirine

La RPV a été comparée à l'EFV, en association avec deux INTI, dans trois essais cliniques randomisés, chez des personnes en traitement ARV initial : ECHO et THRIVE (en double aveugle) [46], et STaR (étude ouverte) [47]. La RPV s'est avérée non inférieure à l'EFV à 96 semaines de traitement dans les trois études ; il convient toutefois de rappeler que, chez les patients dont la charge virale initiale est >100 000 copies/mL, et/ou présentant des CD4 <200 /µL, un nombre plus élevé d'échecs virologiques est survenu avec RPV, par rapport à l'EFV. En cas d'échec virologique, les mutations de résistance surviennent plus souvent sous RPV que sous EFV.

La RPV est globalement bien tolérée sur le plan clinique et biologique, avec un profil d'effets secondaires principalement neuropsychiques (rêves anormaux, vertiges), comme la DOR, mais moindre qu'avec l'EFV, ainsi que des éruptions cutanées.

La RPV per os est formulée seule et en association fixe en comprimé unique avec TDF/FTC, ou avec TAF/FTC. Elle doit être prise au cours d'un repas, et la prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons est contre-indiquée (diminution de l'absorption digestive). La prise d'anti-H2 doit être faite avec précaution, sans être interdite, et à distance de la prise de RPV. Les concentrations plasmatiques de RPV peuvent être modifiées par les inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 ; enfin, à des doses >25 mg/j, la RPV peut allonger l'espace QT ; il faut donc être prudent (réalisation d'un ECG) en cas de co-administration de molécules pouvant déclencher des torsades de pointe.

La prévalence actuelle de résistance primaire en France aux combinaisons TDF/FTC/RPV ou TAF/FTC/RPV (sensibilité de 89% en France en primo-infection, 2021-2022), plus élevée que celle des combinaisons à base de DTG, BIC ou DOR (sensibilités >98%) rend nécessaire de disposer des résultats du test génotypique de résistance avant d'instaurer un traitement comportant de la RPV.

Par ailleurs, la barrière génétique du VIH plus faible vis-à-vis de la RPV que vis-à-vis des INI de 2e génération expose à un risque accru d'émergence de mutations de résistance en cas d'échec virologique.

6.4. Association avec un inhibiteur de la protéase

Les IP ont permis à partir de 1996 de construire les premières multithérapies ARV puissantes capables de contrôler la réplication virale de façon prolongée. En association avec INTI, ils ont constitué le traitement de première intention de référence pendant de nombreuses années. Cependant la plupart des médicaments appartenant à cette classe thérapeutique présentent des inconvénients, tels qu'un grand nombre de comprimés, une toxicité fréquente (notamment une majoration du risque cardio-vasculaire et/ou rénal a été retrouvée dans certaines études de cohorte), et des interactions médicamenteuses. Seul le DRV potentialisé par du ritonavir (DRV/r) en association avec deux INTI est actuellement recommandé comme traitement initial alternatif. La résistance primaire au DRV est rare et la barrière génétique à la résistance du VIH est élevée (voir chapitre « Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux »). Si l'efficacité virologique des associations comportant du DRV/r est inférieure à celles comportant du DTG [19], le DRV/r peut être utile lorsque l'on anticipe des difficultés d'observance avec des arrêts fréquents du traitement du fait de sa robustesse à la résistance du VIH. Le DRV/r a été associé à une majoration du risque cardiovasculaire dans la cohorte D:A:D [48], mais pas dans la cohorte ANRS CO4 FHDH [49]. Les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte.

6.5. Choix des inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse

Depuis la fin des années 1980, de nombreux INTI ont été autorisés en France (par date de commercialisation en France) : la zidovudine (ZDV), la didanosine (ddI), la zalcitabine (ddC), la stavudine (d4T), la lamivudine (3TC) l'abacavir (ABC), l'emtricitabine (FTC), le ténofovir sous forme de fumarate de ténofovir disoproxil (TDF), ou de fumarate de ténofovir alafénamide (TAF). Les plus anciens (ZDV, ddI, ddC, d4T) ne sont plus commercialisés ou recommandés en raison d'un profil de tolérance défavorable dû notamment au risque de toxicité mitochondriale. Les associations ABC/3TC, TDF/3TC, TDF/FTC et TAF/FTC sont des combinaisons d'INTI qui sont recommandées comme composants du traitement initial. De plus, le 3TC peut être utilisé en tant qu'INTI avec le DTG en bithérapie.

6.5.1. ABC/3TC versus TDF/FTC

L'efficacité virologique des associations ABC/3TC et TDF/FTC a été comparée dans de nombreuses études. L'efficacité virologique de TDF/FTC a été supérieure chez les personnes dont la charge virale initiale était >100 000 copies/mL en association avec certains antirétroviraux : EFV, ATV/r [50]. Cette différence d'efficacité n'a pas été retrouvée en association avec le LPV/r [51], ni avec le DRV/r, le DTG ou le BIC [17,19,26].

6.5.2. Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC)

L'association ABC/3TC a été évaluée en association avec l'EFV, des IP et le DTG chez des personnes en initiation de traitement antirétroviral [17,52–54].

6.5.2.1. Effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité

Dans les premiers essais cliniques évaluant l'ABC, des réactions d'hypersensibilité ont été observées chez 5 à 8 % des personnes. Le risque de réactions d'hypersensibilité est fortement associé à la présence de l'allèle HLA-B*5701 : le risque de survenue d'une hypersensibilité est d'environ 50% [55,56]. La recherche de l'allèle HLA-B*5701 doit donc être systématique si l'utilisation de l'ABC est envisagée. En cas de positivité, l'ABC ne doit pas être prescrit et on doit considérer la personne comme allergique à l'ABC. En cas de recherche négative de l'allèle HLA-B*5701, l'ABC peut être prescrit, mais la personne doit être informée des symptômes d'hypersensibilité (risque de 2 à 7% dont l'imputabilité à l'ABC est incertaine). En cas d'arrêt de l'ABC pour suspicion d'hypersensibilité, ce traitement ne doit jamais être réintroduit.

Risque cardiovasculaire

Une association entre l'utilisation de l'ABC et l'infarctus du myocarde (IM) a été rapportée pour la première fois dans la cohorte D:A:D [57,58]. Les auteurs ont constaté que l'utilisation récente (c'est-à-dire

dans les six mois) ou actuelle d'ABC était associée à un risque accru d'IDM, en particulier chez les participants présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaires préexistants. Depuis, d'autres cohortes ont confirmé cette association [59], mais d'autres, y compris une méta-analyse de 26 essais cliniques randomisés, n'ont pas retrouvé cette association [60]. Dans la cohorte française ANRS CO4 FHDH, le surrisque d'IM lié à l'utilisation récente d'ABC n'était plus retrouvé lorsque la population était restreinte aux PVVIH non-consommateurs de cocaïne ou de drogues IV [61]. Il n'y a, à ce jour, pas de consensus sur un éventuel surrisque cardiovasculaire lié à l'utilisation de l'ABC.

Insuffisance rénale

L'ABC ne provoque pas d'insuffisance rénale et peut être utilisé à la place du TDF chez les personnes présentant une insuffisance rénale ou des facteurs de risque d'insuffisance rénale. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale.

6.5.3. Lamivudine (3TC) et emtricitabine (FTC)

Le 3TC et le FTC sont habituellement utilisés de manière interchangeable en association avec d'autres ARV. Ainsi, une méta-analyse de 12 essais n'a pas trouvé de différence significative entre le 3TC et le FTC en termes de succès thérapeutique [62].

Le 3TC et le FTC sont tous deux actifs contre l'hépatite B mais ne doivent pas être utilisés seuls pour le traitement d'une infection chronique par le VHB (Ag HBs+ et/ou ADN VHB+) en raison de l'émergence de résistance. L'arrêt du 3TC ou du FTC en cas d'infection chronique par le VHB ou de contact ancien avec le VHB (Ac anti-HBc+) peut entraîner un rebond du VHB si aucun autre médicament actif contre le VHB n'est utilisé.

6.5.4. Fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) et fumarate de ténofovir alafénamide (TAF)

Le TAF et le TDF sont deux prodrogues du ténofovir (TFV). Le TDF et le TAF sont métabolisés en TFV dans un premier temps (selon des voies métaboliques différentes) avant d'être diphosphorylés en TFV-diphosphate (TFV-DP) au niveau intracellulaire ; le TVF-DP étant la forme pharmacologiquement active. Contrairement au TDF, qui est rapidement hydrolysé en TFV dans le compartiment sanguin, le TAF ne subit pas cette hydrolyse car il est métabolisé en TFV par la cathepsine A située en intracellulaire, avant d'être diphosphorylé en TFV-DP. Cette différence se traduit par des concentrations plasmatiques plus faibles en TFV et des concentrations intracellulaires plus élevées en TFV-DP, lors de l'administration de TAF.

Le TDF, associé avec 3TC ou FTC, a été étudié en association avec l'EFV, la RPV, la DOR, différents IP, l'EVG/c, le RAL et le DTG dans le cadre d'essais cliniques randomisés.

Le TAF, également associé avec 3TC ou FTC, a été étudié dans des essais randomisés en association avec le DRV/c, la RPV, l'EVG/c, le BIC et le DTG.

6.5.4.1. Effets indésirables

Effets rénaux

L'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance rénale a été associée à l'utilisation du TDF, notamment des tubulopathies proximales [63,64]. Les facteurs de risque sont un stade avancé de l'infection à VIH, une longue histoire thérapeutique, un faible poids (en particulier chez les femmes), et une insuffisance rénale préexistante [65,66]. L'utilisation concomitante d'un potentialisateur pharmacologique (ritonavir ou cobicistat) peut augmenter les concentrations de TDF et augmenter le risque de toxicité rénale. Des méta-analyses ont montré que la toxicité rénale et l'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables rénaux étaient plus fréquents chez les personnes qui prennent du TDF que chez celles qui prennent du TAF, en particulier en cas de co-administration avec des potentialisateurs pharmacologiques [67,68].

Effets osseux

Bien que l'instauration de toutes les associations comportant des INTI ait été associée à une diminution de la densité minérale osseuse (DMO), la perte de DMO est plus importante avec les associations

comportant du TDF. Dans deux études randomisées comparant le TDF/FTC à l'ABC/3TC, les participants ayant reçu le TDF/FTC ont connu une baisse de la DMO significativement plus importante que les participants ayant reçu l'ABC/3TC [69,70]. La DMO se stabilise généralement après une baisse précoce après le début du traitement ARV. La perte de DMO avec le TDF est également plus importante qu'avec le TAF. Des cas d'ostéomalacie associés à une tubulopathie rénale proximale ont été rapportés lors de l'utilisation du TDF [71]. Cependant, dans une méta-analyse récente, aucune différence de toxicité osseuse entre le TAF et le TDF n'a été observée [68]. L'augmentation du risque d'effets indésirables osseux (fractures, baisse de DMO, arrêts thérapeutiques pour effets secondaires osseux) du TDF vs. TAF semble essentiellement survenir en cas de co-administration avec des potentialisateurs pharmacologiques [67].

Effets sur les lipides

Dans des essais contrôlés randomisés menés chez des personnes en initiation de traitement ou en succès virologique, les taux de cholestérol LDL et HDL et de triglycérides étaient plus élevés chez les patients recevant le TAF que chez les patients recevant le TDF. Le rapport cholestérol total/HDL était plus élevé chez les personnes recevant du TAF que chez celles recevant du TDF dans plusieurs essais randomisés [72,73].

Prise de poids

L'instauration du TAF chez des PVVIH initiant un traitement ARV, ou chez des personnes non infectées par le VIH en PrEP [74], ou mono-infectées par le VHB [75] a été associée à un gain de poids plus important qu'avec le TDF ou l'ABC [76,77]. Dans l'étude ADVANCE, un essai ouvert mené en Afrique du Sud qui comparait TDF/FTC/EFV à TDF/FTC + DTG ou à TAF/FTC + DTG chez des personnes en initiation de traitement ARV, l'augmentation du poids était plus importante sous DTG, et en particulier avec le TAF plus qu'avec le TDF [76]. Dans l'étude CHARACTERISE 172 participants traités par TDF/3TC + DTG ont été suivis pendant au moins 52 semaines. Ils avaient antérieurement été traités par TAF/FTC + DTG, TDF/FTC + DTG ou TDF/FTC/EFV dans le cadre de l'essai thérapeutique ADVANCE [76,78]. Les femmes qui sont passées de TAF/FTC + DTG à TDF/3TC + DTG ont perdu 1,6 kg, en médiane. La baisse de poids n'était pas significative chez les hommes. Dans l'analyse de 8 essais cliniques randomisés, le passage de TDF à TAF, associé au DTG ou au BIC, a été associé à une prise de poids [77].

6.6. Choix du traitement selon les situations

Tableau 22: Éléments de choix du traitement antirétroviral selon les situations
Lorsqu'il existe plusieurs choix, les propositions sont indiquées par ordre alphabétique

Caractéristiques du patient ou du traitement	Situation	Recommandations	Commentaires
Caractéristiques pré-thérapeutiques	Primo-infection	Traitement à débuter rapidement Combinaisons recommandées Choix préférentiel TAF/FTC/BIC ou TDF/FTC + DTG, Choix alternatif TDF/FTC + DRV/r	Début de traitement rapide avant les résultats du test de résistance génotypique : éviter les combinaisons avec RPV ou RAL (fréquence de résistance primaire proche ou >5% aux combinaisons 2 INTI + RAL ou TDF/FTC/RPV ou TAF/FTC/RPV en France en 2021-2022) Charge virale souvent élevée : éviter les combinaisons avec RPV (fréquence plus élevée d'échec virologique si CV >100 000 copies/mL) et les combinaisons 3TC/DTG ou TDF/3TC/DOR (données d'efficacité insuffisantes si CV >500 000 copies/mL)
	Lymphocytes T CD4 <200/µL	Ne pas utiliser RPV Ne pas utiliser 3TC/DTG	Fréquence plus élevée d'échec virologique
	ARN VIH-1 >100 000 copies/mL	Ne pas utiliser RPV	Fréquence plus élevée d'échec virologique
	ARN VIH-1 >500 000 copies/mL	Ne pas utiliser 3TC/DTG ni TDF/3TC/DOR	Données d'efficacité insuffisantes
	HLA B*5701 positif ou inconnu	Ne pas utiliser ABC	Risque de réactions d'hypersensibilité à l'ABC
	Début de traitement rapide avant les résultats du test de	Ne pas utiliser RPV Ne pas utiliser RAL Ne pas utiliser ABC	Fréquence de résistance primaire aux combinaisons >5% pour TDF/FTC/RPV ou TAF/FTC/RPV ou proche de 5% pour 2 INTI + RAL en France en 2021-2022

	résistance génotypique et du HLA B*5701	Combinaisons recommandées TAF/FTC/BIC TDF/3TC/DOR TDF/FTC + DRV/r TDF/FTC + DTG 3TC/DTG	Sensibilité à ces combinaisons >98% en France en 2021-2022 Combinaisons ne comportant pas d'ABC si statut HLA B*5701 non connu
Caractéristiques du traitement	Prise d'un comprimé unique quotidien	TAF/FTC/BIC TDF/3TC/DOR ABC/3TC/DTG, 3TC/DTG TAF/FTC/RPV	Ne pas utiliser ABC/3TC/DTG si HLA-B*5701 positif Ne pas utiliser ABC/3TC/DTG ou DTG/3TC en cas de d'infection chronique par le VHB, de contact antérieur avec le VHB avec risque élevé de réactivation, ou si le statut VHB est inconnu Ne pas utiliser 3TC/DTG si ARN VIH >500 000 copies/mL ou si lymphocytes CD4 <200/µL. Ne pas utiliser TDF/3TC/DOR si ARN VIH >500 000 copies/mL Ne pas utiliser RPV si ARN VIH >100 000 copies/mL ou si lymphocytes T CD4 <200/µL
	Prise du traitement avec ou sans nourriture	Absence d'influence de l'alimentation : Combinaisons à base de BIC, DOR, DTG, ou RAL	La biodisponibilité de ces molécules n'est pas affectée par la nourriture
		À prendre avec de la nourriture : Combinaison à base de DRV/r ou de RPV orale	La nourriture augmente la biodisponibilité de ces molécules
Comorbidités ou situations particulières	Insuffisance rénale chronique (DFG< 50 mL/min/1,73m^2)	Éviter le TDF TAF peut être utilisé si DFG >30 mL/min/1,73m^2 ou si hémodialyse. Pas d'adaptation de dose avec l'ABC Adaptation de dose avec 3TC ou FTC	Risque de toxicité rénale avec le TDF
	Surpoids ou facteurs de risques de prise de poids	Privilégier les associations avec des INNTI (DOR ou RPV) Privilégier TDF ou ABC plutôt que TAF	Les combinaisons à base d'INI, en particulier BIC et DTG peuvent être associées à une prise de poids plus importante qu'avec

			les INNTI ou les IP. Cette prise de poids est plus importante avec le TAF qu'avec le TDF
	Ostéoporose	Éviter le TDF, notamment si associé au RTV	La toxicité osseuse accrue du TDF vs TAF est essentiellement retrouvée en cas de co-administration avec ritonavir ou cobicistat
	Affections neuro-psychiatriques	Éviter EFV Vigilance avec BIC, DTG, RAL, DOR, RPV	Risque de décompensation psychiatrique et risque suicidaire avec EFV Effets indésirables psychiatriques et neuro-psychiatriques avec INNTI et INI. Le DTG est l'INI pour lequel le risque suicidaire semble le plus élevé
	Augmentation QTc	Éviter RPV si association à d'autres médicament augmentant l'espace QTc	RPV augmente l'espace QTc en cas de surdosage
	Risque cardiovasculaire élevé	Éviter le DRV/r Discuter les bénéfices et les risques de l'utilisation de l'ABC	L'utilisation des IP, dont le DRV/r, a été associée dans certaines études de cohortes à une augmentation du risque cardiovasculaire Littérature discordante sur un éventuel surrisque d'IDM en cas d'utilisation de l'ABC
	Dyslipidémie	ARV associés à un risque de dyslipidémie : DRV/r Le TDF induit une baisse des lipides sanguins Le remplacement de TDF par TAF augmente les lipides sanguins	
	Mauvaise observance	Privilégier les combinaisons avec BIC, DTG, DRV/r	Le VIH a une barrière génétique à la résistance élevée pour ces molécules
	Grossesse	Cf chapitre spécifique	
Coinfections	VHB	Utiliser des combinaisons avec TDF/FTC ou TAF/FTC Si impossibilité d'utiliser TAF ou TDF, utiliser l'entécavir en plus du traitement ARV	TDF, TAF, 3TC et FTC sont actifs sur le VHB

		En cas d'infection chronique par le VHB ou de contact antérieur avec le VHB, il est recommandé de ne pas interrompre un traitement actif sur le VHB (TDF, TAF, 3TC ou FTC). Cf chapitre « Adaptation du traitement ARV en situation de succès virologique chez l'adulte VVIH »	L'utilisation de 3TC ou FTC sans un autre traitement actif sur le VHB entraîne rapidement la sélection de virus résistants à ces molécules Chez une personne ayant une infection chronique par le VHB (présence de l'Ag HBs et/ou ADN VHB positif), ou ayant eu un contact antérieur avec le VHB (Ac anti-HBc positif), l'arrêt d'ARV actifs sur le VHB peut entraîner un rebond ou une réactivation du VHB qui peuvent se compliquer d'hépatite grave
	VHC	Prendre en compte les possibles interactions médicamenteuses entre les ARV et les antiviraux directs anti-VHC	
	Tuberculose Mycobactériose atypique (traitement avec rifampicine ou rifabutine)	Combinaisons recommandées avec la rifampicine : ABC/3TC/DTG, ABC/3TC + DTG, TDF/FTC + DTG ABC/3TC + RAL, TDF/FTC + RAL ABC/3TC + EFV, TDF/FTC/EFV Combinaisons recommandées avec la rifabutine : Idem Rifampicine ABC/3TC + DRV/r, TDF/FTC + DRV/r	DTG : 50 mg x 2/j. STP recommandé. Posologie BID à poursuivre 2 semaines après l'arrêt de la rifampicine RAL : 400 ou 800 mg x 2/j. STP recommandé Rifabutine : 150 mg 1 j/2 ou 1/j si associé à DRV/r, STP recommandé
Abréviations	STP : suivi thérapeutique pharmacologique		

6.7. Caractéristiques des principaux antirétroviraux utilisés et disponibles chez l'adulte en France

Tableau 23: Caractéristiques des principaux antirétroviraux utilisés et disponibles chez l'adulte en France

DCI	Formulation	Posologie	Élimination/métabolisme	Effets indésirables
Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)				
Abacavir (ABC)	Princeps Comprimé à 300 mg Solution orale à 20 mg/mL Combinaisons contenant de l'ABC : ABC/3TC ABC/3TC/DTG Génériques ABC ABC/3TC	600 mg x 1/j 300 mg x 2/j	Métabolisé par l'alcool déshydrogénase et la glucuronyl transférase 83% de la dose d'ABC est excrétée dans l'urine sous forme de métabolites de l'ABC Un ajustement de la dose est recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique	Risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité chez les personnes porteuses de l'allèle HLA-B*5701 : fièvre, éruption cutanée, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, malaise, fatigue ou symptômes respiratoires. Une recherche de l'allèle HLA-B*5701 doit être pratiquée avant toute primo-prescription d'ABC. En cas de positivité du test, l'ABC ne doit pas être prescrit Pour les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité, il n'est pas recommandé de reprendre le traitement Un surrisque d'IDM a été retrouvé dans certaines études de cohorte, mais non confirmé par d'autres études

Emtricitabine (FTC)	Princeps Gélule à 200 mg Solution orale à 10 mg/mL Combinaisons contenant du FTC : TDF/FTC TAF/FTC/BIC TAF/FTC/RPV TDF/FTC/RPV TDF/FTC/EFV Génériques TDF/FTC TDF/FTC/EFV	Gélule 200 mg x 1/j Solution orale 240 mg (24 ml) x 1/j En cas d'insuffisance rénale, pour les formes non combinées 15 < DFG <30 mL/min/1,73m^2 : 200 mg/72 h ou 80 mg/24 h (suspension) DFG <15 mL/min/1,73m^2 : 200 mg/96 h ou 60 mg/24 h (suspension) Ne pas utiliser les formes combinées si DFG <30 mL/min/1,73m^2, sauf si hémodialyse	86% de la dose de FTC est excrétée par voie rénale. Un ajustement de la dose est recommandé selon le DFG	Effets indésirables rares Risque de rebond ou de réactivation du VHB avec hépatite grave en cas d'arrêt du FTC sans prescription d'un autre médicament actif chez les personnes ayant une infection VHB chronique ou un contact antérieur avec le VHB
Lamivudine (3TC)	Princeps Comprimés à 150 mg et 300 mg Solution orale à 10 mg/mL Combinaisons contenant du 3TC : ABC/3TC	300 mg x 1/j 150 mg x 2/j Ne pas utiliser les formes combinées si DFG <30 mL/min/1,73m^2 En cas d'insuffisance rénale, pour les	70% de la dose de 3TC est excrétée par voie rénale. Un ajustement de la dose est recommandé selon le DFG	Effets indésirables rares Risque de rebond ou de réactivation du VHB avec hépatite grave en cas d'arrêt du 3TC sans prescription d'un autre médicament actif chez les personnes ayant une infection VHB

	3TC/DTG ABC/3TC/DTG TDF/3TC/DOR Génériques 3TC ABC/3TC	formes non combinées 30 < DFG <50 mL/min/1,73m^2 : 150 mg x 1, puis 150 mg/j 15 < DFG <30 mL/min/1,73m^2 : 150 mg x 1, puis 100 mg/j 5 < DFG <15 mL/min/1,73m^2 : 150 mg x 1, puis 50 mg/j DFG <5 mL/min/1,73m^2 : 50 mg x 1, puis 25 mg/j		chronique ou un contact antérieur avec le VHB
Fumarate de ténofovir alafénamide (TAF)	Uniquement disponible en combinaison TAF/FTC/BIC TAF/FTC/RPV Générique Aucun	25 mg x 1/j 10 mg x 1/j si association avec ritonavir ou cobicistat Ne pas administrer si DFG <30 mL/min/1,73m^2 Administration possible si hémodialyse (administration à la fin de la dialyse le jour de dialyse)	Prodrogue métabolisée par la cathepsine A en intracellulaire et libérant alors du TFV ; <1% de la dose de TAF est éliminé sous forme inchangée dans les urines	Insuffisance rénale, tubulopathie rénale proximale syndrome de Fanconi. Risque plus faible avec TAF qu'avec TDF Ostéomalacie et diminution de la densité osseuse. Risque plus faible avec TAF qu'avec TDF Prise de poids. Risque plus important avec TAF qu'avec TDF Augmentation des lipides

				Risque de rebond ou de réactivation du VHB avec hépatite grave en cas d'arrêt du TAF sans prescription d'un autre médicament actif chez les personnes ayant une infection chronique ou un contact antérieur avec le VHB
Fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)	Princeps Comprimé à 245 mg Combinaisons contenant du TDF : TDF/FTC TDF/3TC/DOR TDF/FTC/EFV TDF/FTC/RPV Génériques TDF TDF/FTC TDF/FTC/EFV	245 mg x 1/j Ne pas administrer si DFG <50 mL/min/1,73m^2	Prodrogue hydrolysée par les estérases présentes dans les compartiments sanguin et tissulaire ; le TFV libéré dans le compartiment sanguin est éliminé par voie rénale	Insuffisance rénale, syndrome de Fanconi, tubulopathie rénale proximale Ostéomalacie, diminution de la densité osseuse Risque de rebond ou de réactivation du VHB avec hépatite grave en cas d'arrêt du TDF sans prescription d'un autre médicament actif chez les personnes ayant une infection chronique ou un contact antérieur avec le VHB
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)				
Doravirine (DOR)	Princeps Comprimé à 100 mg Combinaisons contenant de la DOR : TDF/3TC/DOR	100 mg x 1/j 100 mg x 2/j en cas d'association avec la rifabutine	Substrat du CYP3A4/5	Vertiges Rêves anormaux

	Générique Aucun			
Efavirenz (EFV)	Princeps Comprimé à 600 mg Combinaisons contenant de l'EFV : TDF/FTC/EFV Génériques EFV TDF/FTC/EFV	600 mg x 1/j, à jeun	Métabolisé par les CYP2B6 (primaire), 3A4 et 2A6 Inducteur du CYP3A4, du CYP2B6 et du 2C19	Éruption cutanée Symptômes neuropsychiatriques : troubles du sommeil, vertiges, dépression, risque suicidaire Hyperlipidémie Allongement de l'intervalle QT
Etravirine (ETR)	Princeps Comprimés à 100 mg et 200 mg Pas de combinaison avec ETR Générique Aucun	200 mg x 2/j 400 mg x 1/j Au décours d'un repas	Substrat des CYP3A4, 2C9 et 2C19 Inducteur du CYP3A4 Inhibiteur des CYP2C9 et 2C19	Éruption cutanée, y compris syndrome de Stevens-Johnson
Rilpivirine (RPV)	Princeps Comprimé à 25 mg Suspension injectable à libération prolongée 900 mg/3 mL Combinaisons contenant de la RPV : TDF/FTC/RPV TAF/FTC/RPV DTG/RPV Générique	Forme orale 25 mg x 1/j, au cours d'un repas Forme injectable IM 900 mg x 1/mois pendant 2 mois, puis 900 mg tous les 2 mois	Substrat du CYP3A4	Éruption cutanée Dépression, insomnie, céphalées Allongement de l'intervalle QT Élévation de la créatininémie sans modification du DFG Pour la forme injectable : réactions au point d'injection

	Aucun			
Inhibiteurs de protéase (IP)				
Darunavir (DRV) **À associer avec le ritonavir (RTV)**	Princeps Darunavir Comprimés à 600 mg et 800 mg Suspension orale de 100 mg/mL Ritonavir Comprimés à 100 mg Pas de combinaison avec DRV Génériques DRV RTV	Chez les patients n'ayant jamais reçu d'ARV ou chez les patients ayant déjà reçu des ARV et ne présentant pas de mutations du DRV : 800 mg + RTV 100 mg x 1/j, au cours d'un repas Chez les patients ayant déjà reçu des ARV et présentant une ou plusieurs mutations de résistance au DRV : DRV 600 mg + RTV 100 mg x 2/j, au cours d'un repas	DRV Inhibiteur et substrat du CYP3A4 Inducteur du CYP2C9 RTV Substrat du CYP3A4 > 2D6 Puissant inhibiteur des CYP3A4 et 2D6 Inducteur de l'UGT1A1, des CYP 1A2, 2C8, 2C9 et 2C19	Nausées, vomissements, diarrhée Hyperlipidémie (en particulier hypertriglycéridémie) Lipodystrophie Risque cardiovasculaire potentiel
Inhibiteurs de l'intégrase (INI)				
Bictégravir (BIC)	Princeps Comprimés à 50 mg Uniquement en combinaison TAF/FTC/BIC Générique Aucun	50 mg x 1/j	Substrat du CYP3A4 Glucuronoconjugaison médiée par l'UGT1A1	Céphalées Rêves anormaux, insomnie, anxiété, dépression et risque suicidaire (rare, vigilance en cas de troubles psychiatriques préexistants ou de dépression incidente) Prise de poids

				Élévation de la créatininé-mie sans modification du DFG
Cabotégravir (CAB)	Princeps Comprimés à 30 mg Suspension injectable à libération prolongée à 600 mg/ 3 mL Pas de combinaison avec CAB Générique Aucun	Forme orale 30 mg x 1/j Forme injectable IM 600 mg x 1/mois pendant 2 mois, puis 600 mg tous les 2 mois	Glucuronoconjugaison médiée par UGT1A1 et UGT1A9	Céphalées Rêves anormaux, insom-nie, anxiété, dépression et risque suicidaire (effet de classe probable des INI, à confirmer avec plus de re-cul de pharmacovigilance) Élévation de la créatininé-mie sans modification du DFG Pour la forme injectable : réactions au point d'injec-tion
Dolutégravir (DTG)	Princeps Comprimé de 50 mg Combinaisons conte-nant du DTG : DTG/3TC DTG/RPV DTG/ABC/3TC Générique Aucun	50 mg x 1/j 50 mg x 2/j en cas d'association avec la rifampicine ou d'autres inducteurs enzymatiques puis-sants 50 mg x 2/j en cas d'échec ou de résis-tance aux INI)	Glucuronoconjugaison médiée par l'UGT1A1 Substrat mineur du CYP3A4	Céphalées Rêves anormaux, insom-nie, anxiété, dépression et risque suicidaire (rare mais plus élevé avec DTG que les autres INI, vigilance en cas de troubles psychia-triques préexistants ou de dépression incidente) Prise de poids Élévation de la créatininé-mie sans modification du DFG
Raltégravir (RAL)	Comprimés à 600 mg (forme gastro-résis-tante), 400 mg, 100 mg	1200 mg x 1/j, forme gastro-résistante 400 mg x 2/j	Glucuronoconjugaison médiée par l'UGT1A1	Céphalées Rêves anormaux, insom-nie, anxiété, dépression et

	Suspension buvable à 10 mg/ml Pas de combinaison avec RAL Générique Aucun	800 mg x 2/j en cas d'association avec la rifampicine		risque suicidaire (rare, vigilance en cas de troubles psychiatriques préexistants ou de dépression incidente) Prise de poids
Inhibiteurs de fusion				
Enfuvirtide (T20)	Princeps Solution injectable à 90 mg/mL Pas de combinaison avec T20 Générique Aucun	90 mg x 2/j en injection SC		Réactions au site d'injection Réactions d'hypersensibilité
Antagonistes du CCR5				
Maraviroc (MVC)	Princeps Comprimés à 300 mg, 150 mg Suspension buvable à 20 mg/mL Pas de combinaison avec MVC Générique Aucun	À n'utiliser qu'en cas d'infection à VIH-1 avec un tropisme CCR5 exclusif. En association à un inhibiteur puissant du CYP3A (ritonavir) 150 mg x 2/j En association avec des médicaments sans effet sur le CYP3A 300 mg x 2/j	Substrat de CYP3A4	Cytolyse hépatique, pouvant être précédée d'une éruption cutanée grave ou d'autres signes de réactions allergiques systémiques (dont fièvre)

		En association avec des inducteurs puissants du CYP3A 600 mg x 2/j		
Inhibiteurs post-attachement de l'entrée du VIH ciblant le récepteur CD4				
Ibalizumab (IBA) **AMM européenne abrogée à la demande du laboratoire pour raison commerciale en décembre 2022.** **Autorisation d'accès compassionnel en France**	Princeps Solution pour perfusion 150 mg/mL Pas de combinaison avec IBA Générique Aucun	Dose de charge 2000 mg en perfusion intraveineuse Doses ultérieures 800 mg toutes les deux semaines en perfusion intraveineuse		Éruption cutanée Réactions anaphylactiques
Inhibiteurs de l'attachement de la GP120				
Fostemsavir (FTR)	Princeps Comprimé à 600 mg Pas de combinaison avec FTR Générique Aucun	600 mg x 2/j	Métabolisation du fostemsavir en temsavir dans l'intestin. Hydrolyse (estérases), substrat du CYP3A4	Nausées Cytolyse hépatique, élévation transitoire de la bilirubine Troubles du sommeil, vertiges Allongement de l'intervalle QTc
Inhibiteurs de capside				
Lénacapavir (LEN)	Princeps Comprimé à 300 mg Flacon unidose de 463,5 mg/1,5 mL pour injection Pas de combinaison avec LEN	Initiation Jour 1 : 600 mg PO x 1/j Jour 2 : 600 mg PO x 1/j Jour 8 : 300 mg PO x 1/j	Substrat de la P-glycoprotéine, CYP3A (mineur), UGT1A1 (mineur) Inhibiteur du CYP3A4 (modéré)	Nausées, diarrhée, céphalées Réactions au point d'injection

	Générique Aucun	Jour 15 : 927 mg SC x 1/j (2 injections de 1,5 mL) Entretien 927 mg par injection SC (2 injections de 1,5 mL) tous les 6 mois à partir de la date de la dernière injection (+/-2 semaines)		

6.8. Antirétroviraux utilisables en cas de troubles de la déglutition, de l'impossibilité à avaler les solides ou de nutrition par sonde entérale.

Différentes situations peuvent entraîner des difficultés ou une impossibilité à avaler les traitements ARV : troubles de la conscience, hospitalisation en réanimation, obstruction des voies digestives par une tumeur, dysphagie d'origine fonctionnelle ou organique. Le choix du traitement reposera sur les critères habituels (cf. supra) et sur la durée prévisible des difficultés d'ingestion des médicaments.

6.8.1. Propositions

6.8.1.1. Formulations liquides (sirops enfants ou sachets)

DRV (100 mg/mL ; soit 800 mg= 8 mL), RTV (sachet de 100 mg à diluer dans l'eau ou sirop (80 mg/mL)) ; 3TC sirop (10 mg/mL, 300 mg = 30 mL), ABC sirop (600 mg = 30mL)
La formulation dispersible du DTG (comprimés dispersibles à 5 mg) est utilisable à la posologie de 30 mg/j (équivalent à 50 mg/j en comprimé du fait d'une meilleure biodisponibilité de la formulation dispersible)
La formulation en granulés du RAL (100 mg) est difficilement utilisable pour les posologies adultes

6.8.1.2. Comprimés avec dissolution aisée dans l'eau.

ETR dans au moins 5 ml d'eau [79].

6.8.1.3. Comprimés de petite taille

DTG et RPV non combinés permettent parfois de résoudre le problème sans avoir à écraser et diluer les comprimés.

6.8.1.4. Comprimés possibles à utiliser broyés puis dissous dans une faible quantité d'eau ou semi solide

ABC [80], 3TC [80], TDF [80] dissous dans au moins 100 mL d'eau ; DTG [80,81] ; ABC/3TC/DTG, [82] écrasé et pris immédiatement dans une petite quantité d'eau ou nourriture semi-solide ; RAL écrasé et dilué dans 300 mL d'eau ; TAF/FTC/BIC dissous, et TDF/FTC qui peut être délité dans 10 mL d'eau, de jus d'orange ou de raisin et absorbé immédiatement.
Une étude française de pharmacocinétique chez des volontaires sains, a comparé TAF/FTC/BIC dissous dans 240 mL d'eau, à TAF/FTC/BIC écrasé dans une compote de pommes et à TAF/FTC/BIC en comprimé [83]. La formulation dissoute a permis d'atteindre une équivalence avec le comprimé, cependant la formulation écrasée aboutit à des concentrations basses pour le TAF et le FTC avec un risque de monothérapie fonctionnelle de BIC avec risque de sélection de résistance [84,85]. Donc utiliser plutôt la formule dissoute que broyée. Le DRV peut être utilisé broyé [80,86].
Prévoir un suivi pharmacologique thérapeutique dans ces situations.

6.8.1.5. Formes injectables

Les formes injectables constituent la meilleure solution théorique, car ne dépendent pas de l'absorption digestive et donc peuvent renforcer/ sécuriser un traitement oral.
Enfuvirtide (T20) 90 mg SC x 2/j, peut être utilisé par exemple en réanimation pour une durée limitée et pour renforcer une combinaison d'ARV.
CAB-LP IM, RPV-LP IM. Possibilité de relais précoce (voir adaptation en succès thérapeutique).
LEN SC, à discuter au cas par cas en complément d'une multithérapie.
Foscarnet IV : possible en induction en accompagnement d'une multithérapie, mais nécessite l'hospitalisation et une surveillance particulière, risque de toxicité rénale, durée limitée.
Quelle que soit la situation et le choix de la combinaison thérapeutique, il est recommandé dans ce contexte de réaliser une surveillance de la charge virale précoce (2 semaines), puis régulière, si possible couplée aux dosages plasmatiques (concentrations résiduelle/pic au mieux) pour évaluer la pertinence et l'efficacité du traitement retenu.

Proposition de recommandations

Le groupe d'experts recommande, si possible, d'initier le traitement ARV avec des associations à comprimé quotidien unique. Les avantages sont de faciliter la prise, d'améliorer l'observance, pour un coût globalement équivalent aux associations non fixes. (Grade B)

Le tableau 21 résume les associations à utiliser préférentiellement pour l'initiation d'un premier traitement ARV chez une PVVIH-1 avec une infection chronique et asymptomatique, sans hiérarchie et sur la base des médicaments disponibles en France en février 2024. (Grade A)

Le tableau 22 résume les éléments de choix du traitement ARV selon les situations.

Le tableau 23 résume les caractéristiques des principaux ARV utilisés chez l'adulte en France.

7. À quels effets indésirables s'attendre avec les molécules de première intention ?

7.1. Effets indésirables les plus fréquents

Les traitements ARV utilisés en première intention se caractérisent par une bonne tolérance globale.

Les effets indésirables les plus fréquents et cliniquement significatifs sont résumés dans le tableau 24 des caractéristiques des principaux ARV (cf. 6.7). Les molécules figurant dans ce tableau sont les principales utilisées en France pour l'initiation ou l'adaptation du traitement ARV, en succès virologique et en échec virologique chez l'adulte.

7.2. Risque de prise de poids et traitement antirétroviral

Ce risque associé au traitement ARV est maintenant bien connu, plus important avec certains ARV, et doit être pris en compte avant l'initiation d'un premier traitement, de même qu'avant une optimisation thérapeutique.

Une prise de poids liée au contrôle de l'infection est fréquemment observée durant la première année suivant l'initiation de la plupart des combinaisons d'ARV, chez une personne non encore traitée. Plusieurs études ont montré qu'elle était plus importante avec les associations comportant des INI par rapport aux INNTI [77,87–91] ou aux IP [77]. Des résultats discordants sont parfois observés : pas de différence entre INI et IP dans certaines étude [88,92]. Au sein de la classe des INI, un effet molécule est parfois observé: prise de poids plus importante sous DTG [87,88] mais pas toujours [92–94]. La prise de poids est aussi plus marquée avec le TAF qu'avec le TDF [89,90], mais une autre étude n'a pas montré de différence entre TAF et ABC lorsque ces molécules sont associées au DTG [92].

Il a été montré que les INI pouvaient induire une hypertrophie adipocytaire, une fibrose du tissu adipeux, et une résistance à l'insuline, à l'origine de cet excès de prise de poids [95,96]. Le mécanisme expliquant la différence entre TDF et TAF est moins bien connu, quoiqu'un travail in vitro ait montré que ces deux molécules inhibent l'adipogenèse, seuls ou en association avec les INI, plus particulièrement lorsque le TAF est associé au DTG ou au BIC, et par ailleurs que les INI augmentent l'expression d'un marqueur fibroblastique (ER-TR7) [97].

D'autres facteurs que les ARV sont aussi associés à un excès de prise de poids : sexe féminin, origine d'Afrique sub-saharienne, IMC initial bas, stade avancé de l'infection VIH, se traduisant par une charge virale élevée (>100 000 copies/mL) et des lymphocytes T CD4 abaissés (<200/µL) [77,89,90,98]. En cas d'infection avancée, il faut prendre en compte la part de rattrapage pondéral dans la prise de poids sous ARV, en particulier au cours de la première année de traitement.

Une méta-analyse a montré que le surpoids et l'obésité étaient associés à une augmentation de la mortalité toutes causes réunies [99], soulignant l'importance de prendre en compte cet effet indésirable possible de certains ARV.

Chez les PVVIH prétraités par ARV, il a aussi été montré une prise de poids significativement plus importante lorsque le TDF est remplacé par le TAF, par rapport à la poursuite du TDF [100,101].

La réversibilité de cette prise de poids, après arrêt du TAF ou de l'INI, n'est pas encore bien connue, et fait l'objet d'un essai clinique chez les personnes ayant pris du poids sous TAF/FTC ou TAF/3TC + INI, évaluant le relais par une combinaison ARV à base de DOR (NCT04636437). Une étude sud-africaine, sur de petits effectifs, montre une perte de poids en passant de TAF/FTC/DTG à TDF/3TC/DTG, significative uniquement chez les femmes [78]. A l'inverse, l'étude TANGO d'allégement du traitement ARV, ne montre pas de perte de poids en passant d'une trithérapie à base de TAF à une bithérapie 3TC/DTG [102].

En résumé, la prise de poids chez les PVVIH sous traitement ARV est multifactorielle, mais peut en partie être liée aux molécules ARV, plus particulièrement les INI et le TAF. Parmi les INI, même si les

résultats des études sont parfois discordants, le DTG et le BIC semblent davantage incriminés. En pratique, il convient de :

- Faire une évaluation métabolique au début de la prise en charge, avec mesure du poids, calcul de l'index de masse corporelle, évaluation de l'activité physique, et des habitudes alimentaires.
- Répéter cette évaluation. Cela permettra d'adapter le traitement en fonction des facteurs de risques et de la survenue d'une éventuelle prise de poids.
- Être attentif aux variations pondérales dès les premiers mois de traitement.
- Renforcer les conseils hygiéno-diététiques en cas de prise de poids.
- Chez une personne traitée par INI ou TAF, une modification du traitement en cours peut être proposée, notamment en remplaçant l'INI par un INNTI, et le TAF par le TDF, ou en l'absence d'infection chronique à VHB ou de contact antérieur avec le VHB, par un traitement par ABC ou sans INTI si cela est possible au vu de son historique thérapeutique.

Tableau 24: Analyse de la littérature sur la prise de poids chez les personnes initiant un traitement antirétroviral

Auteur, année, référence	Méthodologie	Objectifs	Populations	Critères de jugement	Résultats
Sax PE, 2020, [77]	Analyse poolée de 8 études cliniques randomisées, menées entre 2003 et 2015, évaluant le traitement ARV chez des PVVIH initiant un traitement ARV	Évaluer le changement de poids suivant l'initiation du traitement ARV, et les facteurs associés	5 680 participants initiant un traitement ARV	Prise de poids	Facteurs associés à une prise de poids : - CD4 bas - charge virale élevée - sexe féminin - INI / INNTI et IP - BIC et DTG / EVG/c
Bourgi K, 2020, [88]	PVVIH initiant un traitement ARV, cohorte NA-ACCORD, initiant un traitement à base d'INI, IP ou INNTI, 2007 à 2016	Analyser le lien entre les classes d'ARV et la prise de poids	22 972 participants - 49% sous INNTI - 31% sous IP - 20% sous INI	Prise de poids	Prise moyenne de poids à 5 ans : - INI: +5,9 kg - INNTI: +3,7 kg - IP: +5,5 kg Prise de poids plus importante sous DTG que RAL et EVG
Bourgi K, 2020, [87]	PVVIH initiant un traitement ARV, cohorte Vanderbilt Comprehensive Care Clinic, initiant un traitement à base d'INI, IP ou INNTI, 2007 à 2016	Évaluer la prise de poids précoce après initiation du traitement ARV	1 152 participants - IP : 39% - INNTI : 31% - INI : 30%	Prise de poids	Prise de poids chez tous les participants, en moyenne +3,9 kg à 18 mois Plus importante sous DTG par rapport à EVG et INNTI Différences avec RAL et IP non significatives
Martinez-Sanz J, 2021, [89]	PVVIH initiant un traitement ARV initiant un traitement ARV entre 2004 et 2018, en succès virologique à S48, cohorte espagnole CORIS	Évaluer l'effet du traitement ARV initial sur la prise de poids	Cohorte : 13 198 patients 1 631 participants ont des données évaluables de poids	Prise de poids	Prise de poids plus importante sous IP (+0,7 kg / an) et INI (+0,9 kg / an) par rapport aux INNTI Prise de poids plus importante sous TAF+FTC que sous TDF+FTC (+ 0,8 kg / an) Prise de poids plus importante chez les femmes et les participants originaires d'Afrique sub-saharienne

Calza L, 2020, [93]	PVVIH initiant un traitement ARV, initiant un traitement à base de RAL, DTG, EVG/c, ou DRV/r	Prise de poids dans les 12 mois suivant l'initiation du traitement	680 participants - RAL : 196 - DTG : 174 - EVG/c : 158 - DRV/r : 152	Prise de poids et IMC	Prise de poids à 12 mois non différente entre les groupes
Calza L, 2022, [94]	PVVIH initiant, entre juin 2018 et juin 2020, un traitement de première ligne par ABC/3TC/DTG ou TAF/FTC/BIC)	Suivi de poids pendant 12 mois	ABC/3TC/DTG : 68 TAF/FTC/BIC : 73	Prise de poids	+1,98 kg sous ABC/3TC/DTG et +2,21 kg sous TAF/FTC/BIC à 12 mois Augmentations de poids, de l'IMC et du tour de taille non différentes entre les 2 groupes
Ruderman SA, 2021, [92]	PVVIH initiant un traitement ARV, entre 2012 et 2019, à base d'EFV, RPV, ATV/r, DRV/r, RAL, EVG/c, DTG, tous avec TDF/FTC. Evaluation de DTG, BIC et EVG/c avec TAF/FTC, et de DTG avec ABC/3TC	Evaluation de la prise de poids selon la combinaison ARV	3 232 participants	Prise de poids	En 6 mois, prise de poids majorée de 3,7 kg sous TDF/FTC/DRV/r, de 4,4 kg sous TAF/FTC/DTG et 3,9 kg sous BIC/TAF/FTC, par rapport à TDF/FTC/EFV. Prise de poids sous TAF/FTC/DTG et TAF/FTC/BIC non différente de celle sous ABC/3TC/DTG.
Venter WDF, 2020, [91]	Comparaison de l'efficacité et la tolérance de : TDF/FTC/DTG TAF/FTC/DTG TDF/FTC/EFV Recrutement de janvier 2017 à mai 2018 (PVVIH initiant un traitement ARV)	Efficacité virologique à S48 et S96 Données de tolérance	351 participants dans chacun des 3 groupes	CV à S48 et S96, données de tolérance, incluant l'évolution du poids	Sur le plan virologique : non infériorité des 3 groupes Prise de poids : + 7,1 kg sous TAF/FTC/DTG + 4,3 kg sous TDF/FTC/DTG + 2,3 kg sous TDF/FTC/EFV
Grabar S, 2023, [90]	PVVIH initiant un traitement ARV, initiant un traitement entre 2012 et 2018, cohorte française FHDH	Facteurs associés à un changement de poids, une augmentation de poids >	12 773 participants	Variations de poids et IMC	A 30 mois, 34,5% des participants ont une prise de poids > 10% La prise de poids est plus importante dans les 12 premiers mois

		10% ou de l'IMC > 5 kg/m2			Facteurs associés à une prise de poids : - stade avancé - RAL et DTG par rapport aux autres 3ème agents - TAF par rapport au TDF

Tableau 25 : Analyse de la littérature sur la prise de poids chez les personnes prétraitées, en changement de traitement antirétroviral

Auteur, année, référence	Méthodologie	Objectifs	Populations	Critères de jugement	Résultats
Surial B, 2021, [100]	Étude de cohorte, 5 hôpitaux universitaires, Suisse, 2016 à 2019	Évaluer la variation de poids 18 mois après remplacement du TDF par le TAF	4 375 participants 891 poursuivent le TDF 3 484 remplacent le TDF par le TAF	Changements métaboliques	A 18 mois, prise de poids moyenne sous TDF de 0,7 kg, et +1,7 kg sous TAF Parmi les participants ayant un IMC normal à l'inclusion, 8,4% sous TDF passent en surpoids, et 13,8% sous TAF
Mallon PWG, 2021, [101]	PVVIH pré-traités avec charge virale indétectable Cohorte américaine OPERA	Évaluer les variations de poids chez les participants chez qui le TDF est remplacé par le TAF, et qui : - poursuivent les mêmes autres molécules ARV - ou passent d'un traitement sans INI vers un traitement avec INI	6 908 participants - 5 479 ne changent pas les autres ARV - 1 429 changent pour un INI	Prise de poids	Augmentation précoce du poids sous TAF, par rapport au maintien du TDF, dans tous les groupes Stabilisation du poids 9 mois après le changement
Bosch B, 2022, [78]	Cohorte CHARACTERISE, Afrique du sud, juillet à novembre 2022	Effets métaboliques de changement de traitement ARV	PVVIH sous TAF/FTC/DTG (70), ou TDF/FTC/DTG (71), ou TDF/FTC/EFV (31), qui changent	Variation du poids et des paramètres lipidiques	Variation de poids à 192 semaines selon traitement pré-changement: - TAF/FTC/DTG : -1,2 kg - TDF/FTC/DTG : -0,1 kg - TDF/FTC/EFV :+2,9 kg

			tous de traitement ARV pour TDF/3TC/DTG		
Osiyemi O, 2022, [102]	Étude prospective, randomisée, d'allègement du traitement ARV, janvier 2018 à avril 2021	Efficacité et tolérance d'un allégement du traitement ARV	PVVIH sous traitement à base de TAF, randomisés entre allégement pour 3TC/DTG, ou poursuite du traitement à base de TAF	Efficacité immuno-virologique, et tolérance	371 participants sous 3TC/DTG et 372 sous traitement à base de TAF A S144 : - 3TC/DTG : +2,2 kg - traitement à base de TAF : +2,1 kg
Bansi-Matharu L, 2021, [98]	Consortium International RESPOND réunissant 17 cohortes de PVVIH, suivi prospectif à partir de janvier 2012	Identifier les facteurs associés à une augmentation de l'IMC de plus de 7%	14 703 participants, dont 7 863 ont une augmentation > 7% de l'IMC	Augmentation de l'IMC > 7%	DTG, RAL et TAF sont associés à une augmentation > 7% de l'IMC en comparaison avec le 3TC Augmentation majorée lorsque DTG et TAF sont associés CD4 élevés sont associés à une réduction du risque d'augmentation de plus 7% de l'IMC, alors qu'un IMC initial bas et une origine d'Afrique subsaharienne sont associés à une augmentation du risque

Proposition de recommandations

Les traitements ARV utilisés en première intention se caractérisent par une bonne tolérance globale. Les effets indésirables les plus fréquents et cliniquement significatifs sont résumés dans le tableau 23 des caractéristiques des principaux ARV (cf. 6.7).

La prise de poids chez les PVVIH sous traitement ARV est d'origine multifactorielle, mais peut en partie être liée aux molécules ARV, plus particulièrement les INI et le TAF. (Grade A)

Parmi les INI, même si les résultats des études sont parfois discordants, le DTG et le BIC semblent davantage incriminés. (Grade B)

En pratique, il convient de :

- Faire une évaluation métabolique au début de la prise en charge, une mesure du poids, le calcul de l'index de masse corporelle, une mesure du tour de taille et de hanche, l'évaluation de l'activité physique, et des habitudes alimentaires ; cette évaluation est à répéter. Cela permettra d'adapter le traitement en fonction des facteurs de risques et de la survenue d'une éventuelle prise de poids. (AE)
- Être attentif aux variations pondérales dès les premiers mois de traitement. (AE)
- Renforcer les conseils hygiéno-diététiques en cas de prise de poids. (AE)
- Chez une personne traitée par INI ou TAF, une modification du traitement en cours peut être proposée, notamment en remplaçant l'INI par un INNTI, et le TAF par le TDF, ou en l'absence d'infection chronique à VHB ou de contact antérieur avec le VHB, par un traitement par ABC ou sans INTI si cela est possible au vu de son historique thérapeutique. (AE)

8. Quel suivi initial proposer et quels objectifs thérapeutiques en cas d'infection par VIH-1 ?

Le premier traitement ARV doit permettre de rendre la charge virale <50 copies /mL en 6 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 $\log_{10}$ 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 décroissance de la charge virale est plus rapide lorsque le traitement comporte un INI. Une CV <50 copies/mL est le plus souvent obtenue en 8 à 12 semaines.
Chez certaines personnes, cet objectif n'est pas atteint à cette échéance et la CV ne devient <50 copies/mL qu'après plus de 6 mois de traitement. Ceci s'observe notamment lorsque la CV initiale est >5 $\log_{10}$ copies/mL ou les lymphocytes T CD4 <200/µL. Chez ces personnes, si la CV est <200 copies/mL à 6 mois et en décroissance régulière, il est possible d'attendre qu'elle devienne <50 copies/mL sous surveillance rapprochée pendant 4 à 6 mois sans nécessité d'ajouter un nouvel antirétroviral ou de modifier le traitement.

La tolérance clinique et la toxicité biologique du traitement seront également évaluées à ces stades (notamment créatininémie, bilan hépatique).

En plus du suivi à M1, M3 et M6, des contacts supplémentaires à J15 et M2 (téléphoniques ou en consultation, voire consultation infirmière) pourront être proposés selon les situations individuelles.
Des séances d'éducation thérapeutique (ou de consultations spécifiques d'observance) sont recommandées chez les personnes en difficulté prévisionnelle d'adhésion au suivi.

La non-atteinte des objectifs virologiques intermédiaires nécessite de rechercher systématiquement un défaut d'observance, et des interactions médicamenteuses, susceptibles d'induire une augmentation ou une diminution de l'exposition (i.e., concentrations plasmatiques) du patient au traitement ARV (le dosage plasmatique des ARV, ou suivi thérapeutique pharmacologique, est un moyen de révéler ces variations d'expositions) et de corriger sans délai la cause identifiée :

- Une évaluation soigneuse de l'observance devra être systématiquement proposée dans le cadre d'une séance d'éducation thérapeutique et amener, le cas échéant à un changement thérapeutique en cas de mauvaise adhésion pour raison d'intolérance ou d'inadéquation des horaires de prise avec la vie de la PVVIH.
- Un dosage plasmatique des ARV pourra être proposé pour vérifier l'absorption médicamenteuse ou rechercher une interaction médicamenteuse (voir chapitre pharmacologie).
- Un nouveau génotypage de résistance du VIH pourra être discuté en cas de réplication virale persistante sous traitement, en particulier en cas d'utilisation de molécules ARV pour lesquelles le VIH a une barrière génétique de résistance faible.

Tableau 26: Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :

Tableau 27 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Quel suivi initial proposer et quels objectifs thérapeutiques en cas d'infection par VIH-1 ?
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Après le début des ARV, la réduction de la charge virale en deçà des limites de détection du test se produit habituellement dans les 12 à 24 premières semaines de thérapie

Proposition de recommandations

Le premier traitement ARV doit permettre de rendre la charge virale <50 copies/mL en 6 mois. (Grade A)

Un suivi de la décroissance de la charge virale à M1, M3, et M6 est recommandé. Une décroissance de la charge virale d'au moins 2 $\log_{10}$ à M1 est attendue.

La tolérance clinique et biologique du traitement sera également évaluée à ces stades (notamment créatininémie, bilan hépatique).

L'observance du traitement sera systématiquement évaluée et un accompagnement pourra être proposé.

La non-atteinte de ces objectifs virologiques nécessite de rechercher systématiquement :

- un défaut d'observance,
- des interactions médicamenteuses susceptibles d'induire une augmentation ou une diminution de l'exposition (i.e. concentrations) de la personne au traitement ARV (le dosage plasmatique des ARV est un moyen de révéler ces variations d'expositions)

La cause identifiée devra être corrigée sans délai. (AE)

9. Quelles particularités en cas d'infection par VIH-2 ?

9.1. Introduction

L'infection VIH-2 peut poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques du fait des différences de pathogénicité avec VIH-1, de la résistance naturelle du VIH-2 à plusieurs classes d'ARV, de sa moindre sensibilité aux IP autres que le DRV et le LPV, 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.

Depuis l'arrêt de la cohorte ANRS CO5 VIH-2 en septembre 2022, la quantification de la charge virale VIH-2 plasmatique, jusqu'alors effectuée dans le cadre de cette étude, est réalisable dans quelques laboratoires spécialisés et est désormais inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale. Les tests génotypiques de résistance ne sont effectués que par le centre national de référence.

En l'absence d'essai randomisé, les recommandations reposent sur des études ouvertes, des données observationnelles de cohortes, des petites séries de cas rapportés et l'avis d'experts.

Un avis d'expert est conseillé en cas de doute sur l'indication thérapeutique, en cas de grossesse, et pour la gestion des échecs thérapeutiques.

Les aspects épidémiologiques et virologiques (diagnostic, suivi, sensibilité et résistance) ainsi que l'histoire naturelle de l'infection sont abordés dans le chapitre « Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux »

9.2. Particularités de la réponse au traitement antirétroviral

Les critères d'évaluation de la réponse au traitement sont particuliers en raison de certaines caractéristiques de l'infection rappelées ici :

i) la proportion beaucoup plus élevée de personnes ayant spontanément, hors ARV, une charge virale inférieure au seuil de détection : 76% de ceux de la cohorte française ANRS CO5, et 71 % des 167 patients répertoriés au Royaume-Uni par la BHIVA [103];

ii) une valeur médiane beaucoup plus faible de la charge virale lorsqu'elle est détectable (de l'ordre de 3,1 $\log_{10}$ copies/mL, soit 1 000 copies/mL chez les participants jamais traités de la cohorte française).

iii) la signification différente de la valeur de la charge virale plasmatique par rapport à celle de VIH-1, liée au niveau de réplication beaucoup plus faible du VIH-2, environ 30 fois moins selon des modélisations (c'est-à-dire qu'une valeur de charge virale plasmatique de VIH-2 a la même signification qu'aurait 30 fois cette valeur pour VIH-1).

Le contrôle virologique n'est donc souvent pas un critère de jugement principal d'efficacité pertinent ou en tous cas suffisant pour VIH-2 et le succès thérapeutique est au mieux défini par un critère composite associant réponse immunologique (gain de lymphocytes T CD4), indétectabilité de la charge virale plasmatique (ARN VIH-2 <40 copies/mL) et absence de progression clinique ou de décès [104].

La surveillance rapprochée, clinique et de l'évolution du compte lymphocytaire T CD4 est recommandée chez les patients ayant moins de 500 lymphocytes T CD4/µL même si la charge virale est indétectable.

Les données publiées disponibles sur la réponse à une 1re ligne de trithérapie associant 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, en termes de délai d'obtention comme de gain de lymphocytes T CD4, que celle observée chez les patients traités pour une infection VIH-1 par les mêmes combinaisons.

L'analyse rétrospective de la réponse à une combinaison incluant LPV/r en 1re ligne thérapeutique chez des personnes de la cohorte ANRS CO5 VIH-2 a permis d'observer une augmentation du nombre de lymphocytes T CD4/µL >50/µL et une charge virale indétectable à M6 dans 59% des cas, prolongée jusqu'à S96 [105].

Une autre étude rétrospective comparative menée dans le cadre du réseau européen ACHIeVe2 a montré une meilleure réponse immuno-virologique des combinaisons 2 INTI et 1 IP comparativement aux associations de 3 INTI, et ce quel que soit le nombre de lymphocytes T CD4 initial [106]. Les combinaisons de 3 INTI ne sont donc plus recommandées en France.

La réponse immuno-virologique aux trithérapies incluant un INI comme 3e agent en traitement de première ligne, et leur tolérance, ont été décrites dans une observation [107] et une étude rétrospective espagnole [108] puis évaluées par trois études non comparatives.

- Un essai multicentrique français (ANRS 159 VIH-2) étudiant TDF/FTC plus RAL, mené chez 30 personnes ayant en médiane 436 lymphocytes T CD4/µL, dont 33% avaient un charge virale <40 copies/mL, 8% <5 copies/mL [109]. Les critères d'inclusion dans l'essai étaient les suivants : stade B ou C du CDC, ou nombre de lymphocytes T CD4 <500/µL ou ayant diminué de plus de 50 cellules/an sur les 3 dernières années, ou charge virale plasmatique >100 copies/mL, contrôlée sur un deuxième prélèvement. Le succès était défini par un critère composite associant succès virologique, gain de lymphocytes CD4 >100/µL, maintien du traitement de l'essai et absence de progression clinique ou décès. Cette étude a montré que l'association TDF/FTC plus RAL était bien tolérée, virologiquement efficace, avec suppression virale <5 copies/mL dans 87% des cas, et entraînait un gain médian de 87 lymphocytes T CD4/µL à S48. Le taux de succès, selon le critère composite de jugement principal, était de 40% à S48. Les échecs étaient principalement liés à la non-obtention du gain de lymphocytes T CD4 attendu. Enfin les résultats montraient une tendance à un taux de succès plus élevé chez les patients ayant au moins 500 lymphocytes T CD4/µL à l'inclusion que chez ceux ayant moins de 200 lymphocytes T CD4/µL.
- Un autre essai a été mené à Dakar sur TDF/FTC/EVG/c chez 30 personnes, ayant en médiane 408 lymphocytes T CD4/µL et dont 25 avaient une charge virale <50 copies/mL [110]. Les critères d'inclusion étaient limités à la présence de symptômes des stades 2 et 3 de la classification OMS et à un nombre de lymphocytes T CD4 <750/µL. Cette étude rapporte un gain médian de 161 lymphocytes T CD4/µL et une charge virale < 50 copies/mL dans 93% des cas à S48 ; le gain de lymphocytes T CD4 était de 121 et 195 cellules/µL chez les patients ayant respectivement <200 et > 500 lymphocytes T CD4 à l'inclusion, et de 129 versus 182/µL (différence non significative) selon que la charge virale était indétectable ou pas à l'inclusion.
- Une étude ouverte a été menée au Portugal chez 30 personnes traitées par 2 INTI plus DTG [111]. À l'inclusion, 17 (56,7 %) personnes avaient une charge virale plasmatique VIH-2 détectable (médiane à 190 copies/mL ; intervalle interquartile [IQR] : 99-445 copies/mL), et le nombre médian de lymphocytes T CD4 était de 438/µL (IQR : 335-605). Au cours du suivi, 3 participants ont interrompu l'étude. À la semaine 48, tous les participants restants (n = 27) présentaient une charge virale indétectable. Aucun échec virologique ou résistance au traitement n'a été détecté. Le gain moyen du nombre de lymphocytes T CD4 était de + 95 (intervalle de confiance à 95 % [IC] : 28-163) cellules/µL.

Le BIC devrait être efficace compte tenu des caractéristiques de la molécule et de la sensibilité documentée du VIH-2 à tous les INI [112]. Ce traitement offre l'avantage de sa simplicité de prise favorisant l'observance. Il n'a pas été évalué dans l'infection VIH-2, en particulier par des études cliniques.

Les résultats d'un essai multinational (ANRS 12294 FIT-2, NCT02150993) de phase IIb, randomisé, ouvert, non comparatif ayant inclus 210 personnes en 1re ligne thérapeutique, et recevant 2 INTI plus RAL ou plus 1 IP boosté, ou 3 INTI en Afrique de l'Ouest sont en cours de publication.

Les informations disponibles dans la base de données de la cohorte ANRS-CO5-VIH-2 pourront permettre l'analyse de la réponse observée aux combinaisons incluant le DRV/r, mais surtout les INI (RAL, DTG, BIC), en particulier les associations permettant la prise d'un comprimé unique.

9.3. Indications du traitement antirétroviral initial

En l'absence de données d'essai randomisé, les recommandations reposent sur des études rétrospectives, observationnelles, de cohortes, des essais pilotes et des avis d'experts.

L'indication doit prendre en compte d'une part les bénéfices attendus en termes de réduction de morbi-mortalité liée à l'infection, et d'autre part les contraintes et complications associées au traitement, et enfin, par rapport à VIH-1, la moindre transmissibilité, la moindre et/ou plus lente réponse immunologique attendue, la signification différente des valeurs de charge virale plasmatique et la plus grande proportion de patients ayant une charge virale spontanément indétectable, la sélection particulière et rapide des mutations de résistance (cf. chapitre « Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux ») et le nombre plus limité d'options thérapeutiques pouvant conduire plus rapidement à des situations d'impasse thérapeutique, dès les échecs de deuxième ligne.

La prescription d'un traitement doit être associée à une information identique à celle recommandée dans le cadre de l'infection par le VIH-1 sur ses bénéfices, ses contraintes et ses risques de toxicité et à une information spécifique sur les caractéristiques de VIH-2 et sur l'importance de l'observance pour prévenir le risque élevé de résistance et ses conséquences en termes d'avenir thérapeutique

Les indications retenues demeurent inchangées par rapport aux recommandations françaises antérieures en l'absence d'étude récente :

- Le traitement est toujours indiqué en cas d'infection symptomatique (stade B ou C de la classification du CDC),
- Le traitement doit être discuté en cas d'infection asymptomatique avec
  - Une charge virale détectable, contrôlée sur un deuxième prélèvement,
  - Ou un nombre de lymphocytes T CD4 <500/µL, contrôlé sur un deuxième prélèvement,
  - Ou une pente des lymphocytes T CD4 avec une diminution de plus de 30 cellules/an,
  - Ou un âge supérieur à 40 ans,
  - Ou l'existence de comorbidité(s), par analogie avec les indications validées pour l'infection VIH-1.
- Un traitement est recommandé en cas de grossesse pour la prévention de la transmission materno-foetale (cf. chapitre « Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant »)
- Un traitement pour la prévention de la transmission sexuelle est recommandé en cas de charge virale plasmatique détectable.
- Le traitement devrait être débuté aussitôt que possible en cas de diagnostic de primo-infection, par analogie avec VIH-1, dans l'objectif de limiter le réservoir.

L'initiation du traitement chez les personnes très immunodéprimées (lymphopénie T CD4 <200/µL) doit être précédée d'un bilan de dépistage d'infections opportunistes latentes susceptibles d'IRIS.

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 comorbidités, ayant plus de 500 lymphocytes T CD4/µL ou un nombre de CD4 stable (diminution de moins de 30 lymphocytes T CD4/µL/an) et une charge virale indétectable.

Un avis d'expert est conseillé en cas de doute sur l'indication thérapeutique.

La réalisation d'un test de résistance génotypique (transcriptase inverse, protéase, intégrase) avant l'initiation du traitement est recommandée si la charge virale plasmatique est détectable (cf. chapitre virologie).

9.4. Choix du traitement antirétroviral 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 « Adaptation du traitement antirétroviral en situation d'échec thérapeutique chez l'adulte vivant avec le VIH »).

Le traitement doit associer 2 INTI associé à 1 INI ou 1 IP/r :

- 2 INTI : TDF/FTC, TAF/FTC ou en alternative ABC/3TC chez les personnes non porteuses de l'allèle HLA B*5701.
- 1 INI : DTG ou BIC ou RAL (DTG en premier choix, malgré le peu de données cliniques disponibles dans la littérature compte tenu de la faible barrière génétique du VIH à la résistance pour le RAL. Les combinaisons ABC/3TC/DTG et TAF/FTC/BIC, bien que peu évaluées, offrent l'avantage de leur simplicité de prise favorisant l'observance. L'utilisation de TAF/FTC/EVG/c ou TDF/FTC/EVG/c reste une alternative possible en l'absence d'interactions médicamenteuses.
- ou 1 IP/r : DRV/r.

Le LPV/r n'est réservé qu'aux situations exceptionnelles où le DRV/r ou les INI listés ci-dessus ne pourraient être prescrits, après une discussion au cas par cas.

Les INNTI ne doivent pas être prescrits du fait de la résistance naturelle du VIH-2 à cette classe d'ARV. Les bithérapies, quelles qu'elles soient ne sont pas recommandées et les trithérapies d'INTI ne doivent pas être prescrites du fait de la moindre réponse immuno-virologique observée avec cette association.

9.5. Surveillance du traitement

Le suivi clinique recommandé est similaire à celui concernant les patients infectés par VIH-1, avec une attention particulière à l'observance.
Le suivi biologique comporte, après la quantification de la charge plasmatique 1 mois après l'initiation ou le changement d'un traitement ARV, le taux de lymphocytes T CD4 et la charge virale plasmatique à 3 et 6 mois, puis :

- Tous les 3 mois si le nombre de lymphocytes T CD4 est <200/µL,
- Tous les 3 à 6 mois en fonction de l'observance et des comorbidités s'il est compris entre 200 et 500 /µL,
- Tous les 6 mois s'il est >500/µL

Il est recommandé de contrôler la valeur d'une charge virale nouvellement détectable sur un deuxième prélèvement à 1 mois d'intervalle.
Les tests génotypiques (transcriptase inverse, protéase, intégrase) sont recommandés en pré-thérapeutique et en cas d'échec virologique, à réaliser par un laboratoire spécialisé (CNR).

Proposition de recommandations

Le traitement ARV est toujours indiqué en cas d'infection VIH-2 symptomatique. (AE)
L'indication d'un traitement ARV doit être discuté en cas d'infection asymptomatique avec :

- Une charge virale détectable, contrôlée sur un deuxième prélèvement,
- Ou un nombre de lymphocytes T CD4 <500/µL, contrôlé sur un deuxième prélèvement,
- Ou une pente de lymphocytes T CD4 avec une diminution de plus de 30 cellules/an,
- Ou un âge supérieur à 40 ans,
- Ou l'existence de comorbidité(s), par analogie avec les indications validées pour l'infection VIH-1. (AE)

Un traitement est recommandé en cas de grossesse pour la prévention de la transmission materno-foetale. (AE)
Un traitement pour la prévention de la transmission sexuelle est recommandé en cas de charge virale plasmatique détectable. (AE)
Le traitement devrait être débuté aussitôt que possible en cas de diagnostic de primo-infection, par analogie avec VIH-1, dans l'objectif de limiter le réservoir. (AE)
L'initiation du traitement chez les personnes très immunodéprimées (lymphopénie T CD4 <200/µL) doit être précédée d'un bilan de dépistage d'infections opportunistes latentes susceptibles d'IRIS. (AE)
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 comorbidités, ayant plus de 500 lymphocytes T CD4/µL ou un nombre de lymphocytes T CD4 stable (diminution de moins de 30 CD4/µL/an) et une charge virale indétectable. (AE)
Un avis d'expert est conseillé en cas de doute sur l'indication thérapeutique. (AE)
Le traitement ARV recommandé l'association de deux INTI (TDF/FTC ou ABC/3TC si la recherche de l'allèle HLA B*5701 est négative) et d'un INI (DTG, BIC ou RAL) ou d'un IP (DRV/r) (AE)
Le groupe d'experts recommande, si possible, d'initier le traitement ARV avec des associations à comprimé quotidien unique pour favoriser l'observance. (AE)
La suppression virale n'est pas un critère de jugement principal d'efficacité pertinent, ou en tous cas suffisant, pour VIH-2 et le succès thérapeutique est au mieux défini par un critère composite associant réponse immunologique (gain de lymphocytes T CD4), indétectabilité de la charge virale plasmatique et absence de progression clinique ou de décès. (AE)

10. Annexes

10.1. Considérations pharmacologiques pour le traitement antirétroviral

10.1.1. Introduction

La forte variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques et les relations pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) établies pour un certain nombre des ARV sont des éléments qui justifient la réalisation d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) pour optimiser la prise en charge du traitement en termes d'efficacité et de prévention de la toxicité.
Le STP consiste à déterminer la concentration en ARV, un fois l'état d'équilibre atteint (i.e., le profil des concentrations en fonction du temps est reproductible d'une prise à une autre) et à un instant précis, le plus souvent juste avant ré-administration du traitement ; auquel cas la concentration mesurée est dite « concentration minimale Cmin ou résiduelle Cres ». Puis, cette même concentration est comparée aux valeurs attendues définies par des sociétés savantes (Groupe Pharmacologie AC43 ANRS-MIE & Groupe STP-PT, Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique) à partir de données issues de la littérature garantissant l'efficacité et minimisant les effets indésirables pour une très grande majorité de patients traités (i.e., zone thérapeutique ou intervalle de référence). Si la concentration mesurée se situe dans la zone thérapeutique, il est donc logique de maintenir le schéma posologique en cours. En revanche, si cette concentration s'écarte de cette zone, une réflexion doit être engagée sur les causes pouvant impacter l'exposition (i.e., interaction médicamenteuse, modalités de prises non respectées, difficulté d'observance, …) qui pourra éventuellement conduire à une modification du schéma posologique (Figure 1) en fonction du contexte clinico-biologique et des formes galéniques disponibles. Il faudra alors vérifier une fois le nouvel état d'équilibre atteint que l'exposition attendue.

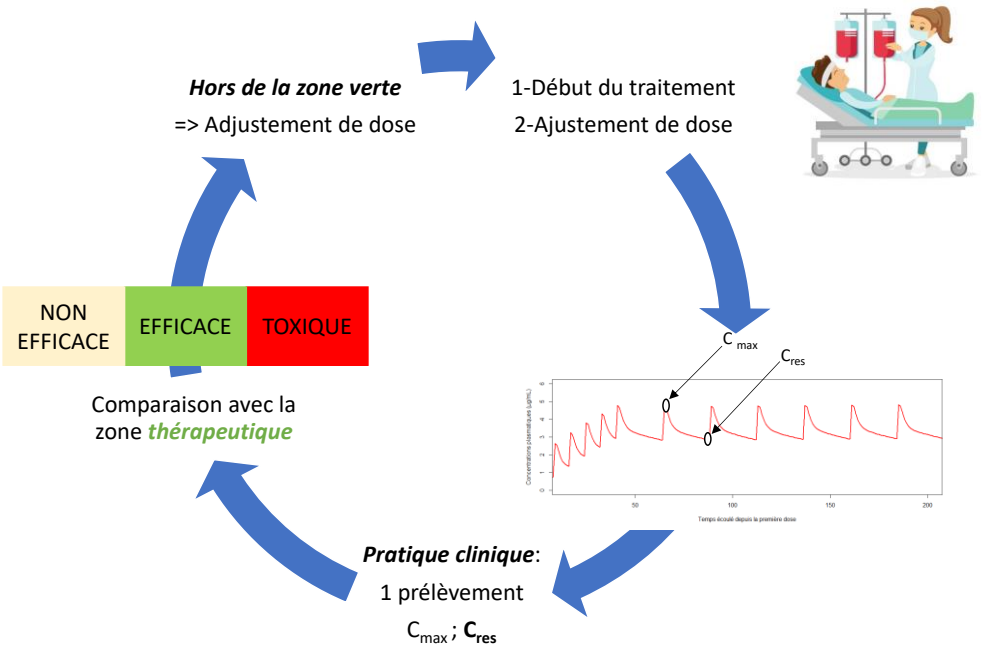

Figure 1 : Représentation des grandes étapes du suivi thérapeutique pharmacologique. 1) Après initiation du traitement et une fois l'état d'équilibre atteinte (i.e., profil des concentrations en fonction du temps reproductible d'une prise à une autre), un prélèvement sanguin est réalisé (avant ré-administration Cres et dans certains cas au pic

Cmax). La concentration mesurée est comparée aux valeurs attendues (i.e., zone thérapeutique). Si la concentration est en dehors de la zone thérapeutique, il faut rechercher les causes possibles et un changement du schéma posologique peut être préconisé en fonction du contexte clinico-biologique et des formes galéniques disponibles. 2) Auquel cas, une vérification de la nouvelle concentration est nécessaire (2eme tour de boucle).

10.1.2. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique

Le STP des ARV peut être indiqué dans les situations suivantes [113,114] :

- le suivi d'un nouveau traitement:
- en cas d'interaction médicamenteuse attendue (notamment dans les cas de polymédications avec un ou plusieurs produits utilisés par le patient, prescrits ou non sur ordonnance, et en particulier dans le cas d'une co-infection VHC traitée par antiviraux d'action directe) ;
- chez les patients ayant un index de masse corporel anormal (obésité : IMC >30 ; insuffisance pondérale : IMC <18,5);
- chez l'enfant, en particulier pour les molécules n'ayant pas l'AMM en pédiatrie et lorsque le virus présente des mutations de résistance ;
- chez la femme enceinte dans certaines situations (échec virologique, vomissements répétés et selon le traitement prescrit (cf. chapitre Grossesse) ;
- en cas de malabsorption digestive ;
- chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique (notamment chez les co-infectés VHB/VHC), rénale ou dialysés ;
- en cas d'échec virologique précoce ou lors d'un rebond virologique après obtention d'une charge virale indétectable ;
- en présence d'une toxicité dose(exposition)-dépendante (e.g. troubles neuropsychiques et Efavirenz, cytolyse hépatique et IP, Ténofovir et tubulopathie) ;
- en cas d'inobservance suspectée, en l'absence de « gold standard » et en tenant compte de la demi-vie relativement courte des ARV ;
- Indications spécifiques à la forme Long-Acting (i.e., CAB-LP + RPV-LP en intramusculaire), en dehors des indications déjà citées : 4 semaines après la dose de charge IM, chez les personnes ayant un IMC >30 kg/m2 et/ou infectée par un sous-type viral A1/A6, en cas d'oubli ou d'injection(s) manquée(s) ou en cas d'interruption du traitement injectable pour le suivi de la décroissance compte tenu de la très longue demi-vie des molécules [115] (cf. Recommandations du STP CAB-LP + RPV-LP disponible sur https://hivfrenchresistance.org/hiv-french-resitance-pharmacology-cabotegravir/)
- Chirurgie bariatrique (dosage avant administration Cmin et au pic Cmax ; cf. Tableaux 2 à 7).
- La mesure des concentrations d'ARV dans le LCS peut être proposée dans le cadre d'une suspicion d'encéphalopathie à VIH ou de troubles neurocognitifs, afin de vérifier une exposition adéquate des ARV dans ce compartiment. Celui-ci doit toujours s'accompagner d'un prélèvement sanguin concomitant pour évaluer à la fois la diffusion et le niveau d'exposition et appréhender une adaptation de posologie ou une optimisation du traitement ARV.

Tableau 1 : Niveau de preuve du STP des antirétroviraux par classe pharmacologique

Classe thérapeutique	DCI	Indication du STP
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)	Abacavir, Emtricitabine, Lamivudine, Zidovudine	Éventuellement utile dans certaines indications (e.g. recherche d'un défaut d'observance, d'une malabsorption après échec virologique ou d'un surdosage en cas d'insuffisance rénale)
	Ténofovir disoproxil fumarate Ténofovir alafénamide	Utile dans certaines indications (e.g. toxicité rénale du ténofovir dépendante de la concentration plasmatique, nécessitant des adaptations de doses en fonction du DFG)
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Efavirenz, Doravirine, Rilpivirine, Etravirine, Névirapine	Recommandé
Inhibiteurs de protéase (IP)	Atazanavir, Darunavir, Lopinavir, Tipranavir	
	Ritonavir*	
Inhibiteurs de l'intégrase (INI)	Bictégravir, Dolutégravir, Elvitégravir, Raltégravir, Cabotégravir	
Inhibiteurs d'entrée	Maraviroc, Temsavir	

* utilisé comme « booster »

1) Relation clairement établie entre la concentration mesurée et la réponse (efficacité et/ou toxicité) au traitement (i.e., relation PK-PD)
Pour les molécules de 1re génération (atazanavir, lopinavir, efavirenz, névirapine ou encore amprénavir), la relation exposition-efficacité a été largement décrite [113,114,116–119]. En effet, une corrélation a été retrouvée entre la concentration plasmatique résiduelle une fois l'état d'équilibre atteint (Cmin) et la réponse virologique. Les INTI étant des prodrogues, ils ne répondent pas parfaitement aux prérequis du STP. En effet, la forme active correspond au dérivé triphosphorylé intracellulaire, laquelle est peu corrélée à la concentration plasmatique et dont le dosage est effectué par des méthodes non standardisées.
Pour certains de ces ARV, des relations exposition-toxicité ont été démontrées notamment pour :

- l'efavirenz, avec une incidence des effets neurologiques centraux significativement augmentée pour des Cmin d'efavirenz supérieure à 4000 ng/mL [120] ;
- la névirapine chez le patient co-infecté VHC, chez lequel un risque plus élevé d'hépatotoxicité peut être associé à une concentration supérieure à 6000 ng/mL [121] ;
- la rilpivirine pour laquelle un allongement de l'intervalle QTc considéré comme significatif a été rapporté pour des doses supra-thérapeutiques (75 mg qd et 300 mg qd) correspondant à des concentrations de rilpivirine observées en cas d'association à un « booster » (ritonavir, cobicistat) [114,119] ;
- l'atazanavir associé à un risque significativement plus élevé d'hyperbilirubinémie de grade 3/4 pour des Cmin supérieures à 800 ng/mL [122].

Les INTI utilisés aujourd'hui présentent un meilleur profil de tolérance que les 1res générations (ZDV) facilitant leur maniabilité. Une particularité concerne le ténofovir responsable d'une néphrotoxicité, associant des signes biologiques de tubulopathie et/ou une altération de la fonction glomérulaire faisant l'objet d'un suivi rénal spécifique. Cette toxicité rénale cumulative et concentration-dépendante est plus fréquente avec la forme ténofovir disoproxil fumarate (TDF) qu'avec la nouvelle prodrogue, ténofovir alafénamide (TAF), qui permet de diminuer significativement l'exposition plasmatique du fait d'une métabolisation majoritairement intracellulaire [119].
2) Forte variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques
Cette variabilité s'explique en grande partie par les interactions médicamenteuses consécutives à des phénomènes d'induction/inhibition de voies métaboliques et/ou de transporteurs communs d'une part, et la présence de comorbidités d'autre part, induisant souvent de nombreuses co-médications. L'insuffisance rénale et hépatique sont des facteurs connus pour induire des modifications du devenir des médicaments éliminés majoritairement par le rein et le foie, respectivement. [123] Toutefois, d'autres facteurs, tels que l'obésité ou à l'inverse la dénutrition, des états inflammatoires majeurs retrouvés dans certaines pathologies, la grossesse (cf. Chapitre Grossesse VIH) ou encore des troubles de l'absorption (trouble de la déglutition, modification du pH gastrique, chirurgie bariatrique…) conduisent à une modification des caractéristiques pharmacocinétiques nécessitant des ajustements du schéma posologique au cas par cas. [115,124,125].
Les ARV de la classe des IP, INNTI, INI, en particulier le raltegravir, ainsi que le maraviroc et dans une moindre mesure le temsavir (métabolite actif du fostemsavir) sont caractérisés par une importante variabilité interindividuelle de leurs paramètres pharmacocinétiques et donc de leur profil des concentrations plasmatiques en fonction du temps pour un même schéma posologique, quel que soit le contexte d'utilisation, avec des valeurs de Cmin pouvant varier d'un facteur 10 à 100.
Les INTI se différencient assez significativement des autres ARV par leurs caractéristiques physicochimiques (faible poids moléculaire, faible lipophilie) et pharmacocinétiques (peu ou pas métabolisés, peu liés aux protéines plasmatiques, élimination majoritairement rénale sous forme inchangée) conduisant à un profil d'exposition peu variable et d'interactions médicamenteuses assez favorable.
3) Marge thérapeutique étroite
De faibles variations de l'exposition conduisent soit à un défaut d'efficacité (i.e., exposition en-dessous de la zone thérapeutique) soit à l'apparition et/ou l'intensification des effets indésirables (i.e., exposition au-dessus de la zone thérapeutique).

10.1.3. Modalités pratiques

10.1.3.1. Évaluation des schémas posologiques

La complexité des phénomènes mis en jeu chez les patients présentant des co-morbidités et/ou des traitements associés (e.g., anticancéreux, immunosuppresseurs, anti-hypertenseurs…), nécessite pour bon nombre de patients une individualisation des schémas posologiques, le plus souvent discutée en RCP. Cette activité s'appuie sur une expertise dans le domaine pharmacologique (i.e., pharmacodynamie, pharmacocinétique) et met en jeu différents outils qui sont abordés dans les paragraphes suivants.

10.1.3.2. Outils d'aide aux ajustements posologiques ne nécessitant pas de prélèvement sanguin

Des outils pratiques ne nécessitant pas de prélèvements sanguins sont disponibles pour aider à la gestion des interactions médicamenteuses, notamment le site de l'Université de Liverpool (https://www.hiv-druginteractions.org/checker) qui fournit un avis détaillé sur le risque d'interaction avec un niveau de preuve et des conseils d'adaptation et/ou de surveillance.
Chez les patients ayant des difficultés à déglutir (e.g. patients en réanimation, sujets âgés, enfants ...), le site de Liverpool précise les spécialités qui peuvent être écrasées et/ou coupées et propose des conseils pour faciliter la prise de médicament (www.hiv-druginteractions.org/prescribing_resources/hiv-guidance-swallowing).
L'effet d'une altération de la fonction rénale et/ou hépatique sur la pharmacocinétique des ARV et/ou des traitement associés peut être renseignée sur certains sites tels que GPR (http://sitegpr.com/fr/) et DDI (https://www.ddi-predictor.org/predictor/ddi), donnant des indications sur les modalités à suivre de sorte à garantir une exposition efficace et non toxique.
Toutefois, toutes ces recommandations ne sont pas faites à l'échelle du patient mais à l'échelle d'une population d'individus apparentée à ce patient. L'individualisation de dose est optimisée dès lors que l'on dispose d'une concentration déterminée sur un prélèvement sanguin réalisé dans le cadre du STP.

10.1.3.3. Modalités de prélèvement dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique

La mesure de la concentration résiduelle (indifféremment appelée Cmin ou Cres) correspondant à un prélèvement réalisé juste avant toute nouvelle administration, est le paramètre pharmacocinétique corrélé à la réponse le plus simple à réaliser et à interpréter. La posologie des médicaments ARV, l'heure et la date de la dernière prise, et l'heure et la date du prélèvement doivent obligatoirement accompagner le prélèvement pour assurer la meilleure interprétation. Lorsque la monoprise a lieu le soir et que le prélèvement est effectué le matin, la concentration résiduelle est extrapolée le plus souvent avec la demi-vie moyenne d'élimination de l'ARV, ou selon les centres hospitaliers par une approche de modélisation. Dans certaines indications spécifiques (cf. Indications), la mesure de la concentration maximale (Cmax) ou dosage au pic peut être demandée, associée le plus souvent à la mesure de la Cmin. Dans le cadre d'une demande de dosage dans le LCS, le prélèvement de LCS devra toujours être accompagné d'un prélèvement sanguin concomitant pour permettre une interprétation correcte et optimale du résultat.
Le STP de l'ARV doit être mené une fois l'état d'équilibre atteint (i.e., lorsque le profil des concentrations en fonction du temps est reproductible d'une prise à une autre). Cet état d'équilibre dépend de la demi-vie d'élimination (T1/2) du médicament et peut être significativement modifiée en cas d'interactions médicamenteuses (i.e., T1/2 augmentée en cas d'inhibition enzymatique et diminuée en cas d'induction enzymatique). En cas d'inhibition enzymatique, la T1/2 de l'ARV est augmentée, allongeant ainsi le délai pour atteindre l'état d'équilibre. En cas d'induction enzymatique, même si la T1/2 est diminuée, il faut attendre une quinzaine de jours après introduction de l'inducteur enzymatique, avant de faire un dosage de l'ARV de sorte à ce que l'expression protéique (i.e., expression du cytochrome qui métabolise l'ARV) soit maximale et stable.

Lorsque le schéma posologique est modifié (i.e., la posologie d'un ARV est augmentée ou diminuée selon les résultats des dosages plasmatiques), une nouvelle détermination de la concentration résiduelle doit être effectuée ≥15 jours plus tard pour en contrôler la validité. Ce délai permet d'atteindre le nouvel état d'équilibre.
Ce STP peut être menée localement si une technique analytique validée et/ou accréditée est disponible au sein du CH/CHU prenant en charge le patient. Dans le cas contraire, le laboratoire de pharmacologie peut faire appel aux autres centres hospitaliers figurant au catalogue des analyses du groupe STP-PT de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique colligeant la liste des analyses disponibles par laboratoire en France (https://rpubs.com/bureauSTP-PT/Catalogue). Ce catalogue est régulièrement mis à jour par le groupe STP.
Pour les traitements associés pour lesquels un STP est possible, les informations sont disponibles directement dans le catalogue des analyses du groupe STP-PT (https://rpubs.com/bureauSTP-PT/Catalogue) et sont habituellement communiquées aux membres de la RCP et équipes médicales par le pharmacologue référent.

10.1.3.4. Valeurs attendues et interprétation du STP

- Concentrations plasmatiques

Les Tableaux 2 à 7 résument les concentrations (i.e., résiduelles et maximales) rapportées aux posologies recommandées et la marge thérapeutique pour la concentration résiduelle, associée à une optimisation de la balance bénéfice-risque pour certains ARV.
Les conditions de prise par rapport à l'alimentation sont précisées. Pour certains ARV, la prise avec l'alimentation (riche en graisses généralement) augmente la biodisponibilité et donc l'exposition mais n'est pas considérée comme un prérequis obligatoire car non cliniquement significatif au cours des études. Cependant, cela peut être une mesure interventionnelle à proposer chez un patient qui présenterait une exposition sub-optimale, sans cause clairement identifiée pour augmenter l'exposition.

- Concentrations dans le LCS

Lors de la réalisation d'un dosage dans le LCS, la concentration mesurée est une concentration totale mais qui s'apparente le plus souvent à la concentration libre de la molécule, du fait de l'absence de protéine ou en quantité négligeable dans cette matrice biologique. La diffusion dans ce compartiment dépend principalement des caractéristiques physico-chimiques de la molécule (liposolubilité, liaison aux protéines plasmatiques ou encore substrat de transporteurs d'efflux tels que la P-glycoprotéine ou la Breast Cancer Resistance Protein). De ce fait, la concentration mesurée dans le LCS est généralement beaucoup plus faible que celle retrouvée dans le plasma. On observe ainsi des ratios LCS/plasma généralement faibles voire très faibles (<1 %) (Tableau 8), et ce d'autant plus que la molécule est fortement liée aux protéines plasmatiques. Pour autant, même faible, la concentration dans le LCS peut être considérée comme efficace si elle est à minima supérieure à la CI90 (ou à défaut la CI50) de la molécule, sous réserve que la souche présente est sensible.
Ainsi, l'interprétation de la concentration dans le LCS sera faite par rapport aux données disponibles dans la littérature (i.e., concentrations dans le LCS ou ratio LCS/plasma observées aux posologies prescrites), la valeur de la CI50 ou CI90 (cf. tableau 8) et des éléments suivants dans le cadre d'un dialogue clinico-biologique spécialisé ou d'une RCP :

- la concentration plasmatique concomitante (i.e., évaluation du ratio) pour vérifier une exposition en accord avec les valeurs attendues dans le plasma
- l'état de la BHE évaluée à l'aide du bilan biochimique réalisé dans le LCS (i.e., protéinorachie, glycorachie)
- la charge virale plasmatique et dans le LCS et si possible les données génotypiques
- le contexte clinique (symptomatologie) et infectieux.

10.1.3.5. Principales situations de co-prescriptions justifiant une anticipation des interactions entre ARV et médicaments associés

L'administration de plusieurs médicaments à un même patient, pris de façon synchrone et/ou décalés dans le nycthémère, peut conduire à l'émergence d'interactions médicamenteuses. Le mécanisme sous-jacent est soit d'ordre :

- pharmacodynamique : les deux médicaments partagent le(s) même(s) effet(s) indésirable(s) avec pour conséquence un cumul et donc une intensification de cet(ces) effet(s) ;
- pharmacocinétique : les caractéristiques pharmacocinétiques du(des) ARV administré(s) sont modifiées avec pour conséquence une exposition en ARV devenue trop faible ou à l'inverse trop élevée par rapport à l'exposition thérapeutique ; ce type d'interactions médicamenteuses étant majoritairement retrouvé.

À ce jour, un certain nombre des interactions médicamenteuses impliquant les ARV sont suffisamment bien documentées pour soit contredire l'association de ces médicaments, soit préciser à l'avance le schéma posologique de l'ARV permettant de garantir une exposition efficace et non toxique.
Les outils d'aide à la gestion des interactions sont indiqués en III.2., et pourra faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire lors des RCP.
Dans le tableau 9 figurent les principales situations cliniques (comorbidités) à risque accru d'interactions médicamenteuses avec le traitement ARV nécessitant une anticipation de la prise en charge, parfois associée à des adaptations posologiques et/ou une surveillance spécifique (clinique, biologique, pharmacologique), en fonction du contexte pathologique.

10.1.4. Interprétations du STP des antirétroviraux et principales situations à risque d'interactions (tableaux 2 à 9)

Tableau 2: Valeurs attendues, demi-vie d'élimination et conseil lors de la prise alimentaire pour les inhibiteurs d'intégrase

DCI et posologies habituelles	Cmin observées aux posologies recommandées	Cmax	T1/2	Prise alimentaire
Bictégravir **50 mg x1/j**	Cmin = 1691 - 3529 ng/mL	Cmax 2-4 h = 4742 - 7558 ng/mL	17 h	Indifférent
Dolutégravir **50 mg x 1/j** **50 mg x 2/j (échec et résistance aux INI ou associé aux inducteurs enzymatiques)**	Cmin, 50 mg 1/j = 599 - 1621 ng/mL Cmin, 50 mg 2/j = 1124 - 3116 ng/mL Cible recommandée >500 ng/mL	Cmax 2-4 h, 50 mg 1/j = 2936 - 4404 ng/mL Cmax 2-4 h, 50 mg 2/j = 2947 - 5353 ng/mL	12 - 15 h	Indifférent
Elvitégravir/c **150/150 mg x 1/j**	Cmin = 190 - 710 ng/mL	Cmax 4 h = 1310 - 2090 ng/mL	12,9 h (+ cobicistat)	Obligatoire
Raltégravir **400 mg x 2/j** **1200 mg x 1/j (forme gastrorésistante) [126]**	Cmin = 5,3 - 4067 ng/mL (moyenne 114 ng/mL) Cible recommandée >30 ng/mL	Cmax 2-4 h, 400 mg 2/j = 355 – 4530 ng/mL Cmax 1,5-2 h, 1200mg 1/j = 4014 – 14199 ng/ml	9 h	Indifférent

Tableau 3: Valeurs attendues, demi-vie d'élimination et conseil lors de la prise alimentaire pour les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

DCI et posologies habituelles	Cmin observées aux posologies recommandées	Cmax	T1/2	Prise alimentaire
Doravirine **100 mg x 1/j**	Cmin = 147 - 645 ng/mL	Cmax, 2-4 h = 779 - 1145 ng/mL	15 h	Indifférent
Efavirenz **600 mg x 1/j**	Cmin = 1700 ± 1000 ng/mL Marge thérapeutique recommandée : 1000 - 4000 ng/mL	Cmax, 3-5 h = 2940 - 5180 ng/mL	40 - 55 h	À jeun
Etravirine **200 mg x 2/j** **400 mg x 1/j**	Cmin, 200 mg 2/j = 110 - 3960 ng/mL Cmin, 400 mg 1/j = 58 - 503 ng/mL	Cmax 3-4 h, 200 mg 2/j = 285 - 4590 ng/mL Cmax 3-4 h, 400 mg 1/j = 254 - 1410 ng/mL	30 - 40 h	Obligatoire
Névirapine **200 mg x 2/j** **LP 400 mg x 1/j**	Cmin = 2600 - 6400 ng/mL Marge thérapeutique recommandée : 3000 - 8000 ng/mL	Cmax 2-4 h = 5950 - 8640 ng/mL	25 - 30 h	Indifférent
Rilpivirine **25 mg x 1/j**	Cmin = 43 - 117 ng/mL Cible recommandée : >50 ng/mL	Cmax, 3-5 h = 62 - 206 ng/mL	34 - 55 h	Obligatoire

Tableau 4: Valeurs attendues, demi-vie d'élimination et conseil lors de la prise alimentaire pour les inhibiteurs de protéase

DCI et posologies habituelles	Cmin observées aux posologies recommandées	Cmax	T1/2	Prise alimentaire
Atazanavir/r **300/100 mg x 1/j** **400 mg x 1/j (sans booster)**	Cmin, 300/100 mg 1/j = 30 - 1700 ng/mL Cmin 400 mg 1/j = 0 - 570 ng/ml Marge thérapeutique recommandée : 200 - 800 ng/mL	Cmax 2,5-4 h, 400 mg 1/j et 300/100 mg 1/j = 2300 - 8200 ng/mL	9 - 12 h (avec ritonavir) 7 h seul	Recommandée
Darunavir/r **800/100 mg x 1/j** **600/100 mg x 2/j (prétraité, résistance sur la protéase)**	Cmin, 800/100 mg 1/j = 368 - 7242 ng/mL Cmin, 600/100 mg 2/j = 1250 - 7370 ng/mL Cible recommandée : >500 ng/mL >2000 ng/mL (si résistance sur la protéase)	Cmax 2,5-4 h, 800/100 mg 1/j = 5000 - 7000 ng/mL Cmax 2,5-4 h, 600/100 mg 2/j = 5000 - 8000 ng/mL	10 - 15 h	Recommandée 30 min suivant la fin d'un repas
Lopinavir/r **400/100 mg x 2/j** **800/200 mg x 1/j**	Cmin, 400/100 mg 2/j = 1500 - 9500 ng/mL Cmin, 800/200 mg 1/j = 1150 - 5290 ng/mL Marge thérapeutique recommandée : 1000 – 8000 ng/mL >4000 ng/ml (si résistance sur la protéase)	Cmax 4-5 h, 400/100 mg 2/j = 7000 - 11000 ng/mL Cmax 4-5 h, 800/200 mg 1/j = 8000 - 15000 ng/mL	5 - 6 h	Recommandée avec la suspension orale uniquement
Tipranavir/r **500/200 mg x 2/j**	Cmin, femme = 10300 - 39100 ng/mL Cmin, homme = 11400 - 30600 ng/mL Marge thérapeutique recommandée : 20000 - 40000 ng/mL	Cmax 3 h femme = 43400 - 70800 ng/mL Cmax 3 h homme = 36700 - 56700 ng/mL	4.8 - 6 h	Recommandée

Tableau 5 : Valeurs attendues, demi-vie d'élimination et conseil lors de la prise alimentaire pour les inhibiteurs d'entrée

DCI et posologies habituelles	Cmin observées aux posologies recommandées	Cmax	T1/2	Prise alimentaire
Maraviroc **300 mg x 2/j** **150 mg x 2/j avec inhibiteur enzymatique (+/- inducteur)** **600 mg x 2/j avec inducteur enzymatique**	Cible recommandée : Cmin >50 ng/mL	Cmax 2 h, 300 mg 2/j= 581 - 1127 ng/mL Cmax 2 h, 150 mg 2/j + inhib enz= 895 - 1460 ng/mL	14 - 18 h	Indifférent
Temsavir (métabolite actif du fostemsavir) **600 mg x2/j**	Cmin = 88 - 868 ng/mL	Cmax, 3-5 h = 1064 - 2476 ng/mL	11 h	Indifférent

Tableau 6 : Valeurs attendues, demi-vie d'élimination et conseil lors de la prise alimentaire pour les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse

DCI et posologies habituelles	Cmin observées aux posologies recommandées	Cmax	T1/2	Prise alimentaire
Abacavir **300 mg x 2/j** **600 mg x 1/j**	Cmin = <1- 20 ng/ml	Cmax 0,5-2 h, 300 mg 2/j = 2100 - 3900 ng/mL Cmax 0,5-2 h, 600 mg 1/j= 3070 - 5450 ng/mL	0.8 - 1,5 h (21 h intraC*)	Indifférent
Emtricitabine **200 mg x 1/j**	Cmin = 20 - 160 ng/mL	Cmax,1-2 h = 1100 - 2500 ng/mL	10h (35 – 40 h intraC*)	Indifférent
Lamivudine **150 mg x 2/j** **300 mg x 1/j**	Cmin, 150 mg 2/j = 90 - 140 ng/mL Cmin, 300 mg 1/j = 20 - 60 ng/mL	Cmax 0,5-2 h, 150 mg 2/j = 1290 - 1600 ng/mL Cmax 0,5-2 h, 300 mg 1/j = 1500 - 2600 ng/mL	5 - 7 h (10 – 15 h intraC*)	Indifférent
Ténofovir disoproxil fumarate **245 mg x 1/ j**	Cmin = 40 - 90 ng/mL	Cmax 2-4 h = 207 - 445 ng/mL	14 h (>60 h intraC*)	Recommandée
Ténofovir alafénamide **10 mg (avec booster)** **25 mg (sans booster)** **x1/j**	selon DFG (mL/min/1,73m^2) : > 90 : 7 - 14 ng/mL 60-90 : 15 - 25 ng/mL < 60 : 25 - 40 ng/mL	Cmax, 2-4 h = 11 - 20 ng/ml pour DFG>90	TAF : 0,5 h TFV : 30 h (150 - 180h intraC*)	Indifférent
Zidovudine **300 mg x2/j** **600 mg x1/j**	Cmin adulte <20 ng/mL Cmin, nouveau-né 1,5 mg/kg /12h = 130 - 800 ng/mL	Cmax 0,5-2 h = 1560 - 2000 ng/mL	1 - 1,5 h (5 – 6 h intraC*) Prématuré : 6,3 h Nouveau-né : à terme : 3 h 14 j à 3 mois : 1,9 h	Indifférent

*intraC : métabolite actif intracellulaire

Tableau 7 : Concentrations plasmatiques résiduelles de Cabotégravir et Rilpivirine lors de l'administration orale puis intramusculaire à longue durée d'action tous les deux mois.

DCI et posologies habituelles	Cmin observées aux posologies recommandées				Seuil d'alerte‡
	S4-VO*	S4-IM**		S48 A l'état d'équilibre	
	Fin de période lead-in oral	Avec lead-in oral	Injection directe	Tous schémas	Tous schémas
Cabotégravir **30 mg/ j per os** **600 mg IM**	4600 ng/mL [2800 ; 7500]	1500 ng/mL [650 ; 2900]	1430 ng/mL [400 ; 3900]	1600 ng/mL [800 ; 3000]	<1120 ng/mL
Rilpivirine **25 mg/ j per os** **900 mg IM**	79,4 ng/mL [31,8 ; 177]	42,0 ng/mL [21,8 ; 78.9]	48,9 ng/mL [17,7 ; 138]	65,6 ng/mL [36,9 ; 113]	<32 ng/mL

Moyenne géométrique [5e ; 95e percentiles]† *: fin de la période de « lead-in » soit après la dernière dose orale ; **: 4 semaines après l'injection d'initiation ; †estimations individuelles en post-hoc à partir du modèle pharmacocinétique de population des données poolées des essais de phase 3 Flair/Atlas/Atlas-2M [127–129]; ‡Valeur correspondant au 1er quartile des Cmin à S8 de l'analyse poolée des essais de phase 3 [130].

Tableau 8 : Diffusion des antirétroviraux dans le liquide cérébrospinal (LCS)

Diffusion des antirétroviraux dans le liquide cérébrospinal (LCS)		
	Ratio des concentrations totales LCS/plasma (%)	Concentrations totales dans le LCS (ng/mL) M = médiane m = moyenne SD = écart type R = range (intervalle valeurs observées) IQR = intervalle inter-quartile
Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse		
Abacavir	35 - 42% [1-4]	m (R) : 128 (37-384) (n=54) (300 mg x2/j PO) [32] M (R) : 75 (18-147) (n=12) (300 mg x2/j PO) [18]
Emtricitabine	26 - 58% [1-6]	M (R) : 84,4 (28,6-337,4) (n=24) (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg x1/j PO) [5] M (IQR) : 63,5 (47,4-102) (n=43) (EFV/FTC/TDF 600/200/245 mg x1/j PO) [6] m (R) : 56 (1,5-167) (n=54) (EFV/FTC/TDF 600/200/245 mg x1/j PO) [6] m (R) : 109 (39-386) (n=21) (dose non renseignée) [33]
Lamivudine	11 - 33% [1-4 ;7]	M (R) : 95 (12-263) (n=52) (3TC 150 mg x2/j + ZDV 200 mg x3/j ou 3TC 200 mg x2/j + d4T 40 mg x2/j PO) [2] M (R) : 97 (51-144) (n=17) (150-450 mg x1/j) [7] M (R) : 46 (36-87) (n=11) (150 mg x2/j PO) [18]
Ténofovir (TDF)	2 - 9% [1-4 ;6]	M (IQR) : 5,0 (2,2-8,2) (n=117) (dose non renseignée) [2] M (IQR) : 1,4 (1,1-2,1) (n=47) (EFV/FTC/TDF 600/200/245 mg PO, dose unique (n=43) ; EFV/3TC/TDF (n=4)) [6] m (R) : 1,49 (0,51-5,3) (n=47) (EFV/FTC/TDF 600/200/245 mg x1/j PO (n=43) ; EFV/3TC/TDF (n=4)) [6] m (IQR/R) : 5,5 (2,7-11,3/<0,9-38,5) (n=77) (TDF 300 mg PO, dose unique) [34]
Ténofovir (TAF)	3% [5;8]	M (R) : 1,6 (0,7-4,3) (n=24) (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg PO, dose unique) [5] M (IQR) : 0,51 (0,34-1,19) (n=9) (EVG/ COBI /FTC/TAF 150/150/200/10 mg PO, dose unique) [8]
Zidovudine	60 - 98% [1;3]	M (IQR) : 24 (12-46) (n=5) (dose non renseignée) [7] M (R) : 38 (18-66) (n=8) (300 mg x2/j PO) [18] m Cmin (SD) : 24 (7-41) (n=6) (2,5 mg/kg IV) [35]

		m Cmax ± SD (R) : 347 ± 320 (106-962) (n=6) (2,5 mg/kg IV) [35]
Inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse		
Efavirenz	0,5 - 0,6% [1-2;4]	m (R) : 11,0 (2,1-18,5) (n=9) (600 mg PO, dose unique) [16]
Etravirine	1 – 5% [1-4]	M (R) : 7,24 (3,6-17,9) (n=12) (200 mg PO, dose unique) [17] M (R) : 9,5 (2-38,9) (n=17) (dose non renseignée) [4]
Nevirapine	60% [1;3]	M (R) : 932 (219-1837) (n=9) (200 mg x2/j PO) [18]
Doravirine	12% [9]	M (R) : 58,6 (23-127) (n=15) (dose non renseignée) [131]
Rilpivirine	1,4% [4]	M (R) : 0,8 (0,5-1,6) (n=13) (TDF/FTC/RPV 245/200/25 mg PO, dose unique) [132]
Inhibiteurs de la protéase		
Darunavir	0,6 - 0,9% [1 ;3-4 ;11]	M (R) : 34,2 (16-212) (n=15) (600 mg x2/j PO) [21] M (IQR) : 56,9 (39-81) (n=29) (600 mg x2/j PO) [29] M (IQR): 10,7 vs. 38,2 (IQR: 6,7-23 (n=9) vs. 30-52 (n=14)) (800 mgx1/j PO vs. 600 mg x2/j PO) [28] M (IQR) : 16,4 (8,6-20,3) (n=7) (DRV/RTV 800/100 mg PO, dose unique) [11] M (IQR) : 15,9 (6,7-31,6) (n=7) (DRV/COBI 800/150 mg PO, dose unique) [11]
Lopinavir	0,2 - 0,9% [1 ;4 ;23 ;37]	M (IQR): 17,0 (12,1-22,7) (n=24) (LPV/RTV 400/100 mg x2/j PO) [23] M (IQR) : 17,6 (15,1-30,2) (n=12) (dose non renseignée) [2] m (SD) : 26,47 (6,67-46,2) (n=12) (dose non renseignée) [36] M (IQR) : 11,2 (6,7-16,4) (n=10) (LPV/RTV 400/100 mg x2/j PO) [37]
Ritonavir	0,1 - 0,2% [1-2]	M (R) : 0,26 (0,0-0,6) (n=41) (DRV/RTV 600/100 mg x2/j PO ou 800/100 mg PO , dose unique) [1] R : 1,9-23 (n=11) (dose non renseignée) [2]
Atazanavir	0,9 – 1,1% [1]	M (IQR) : 10,3 (<5-38) (n=68) (ATV/RTV 300-400/100 mg PO, dose unique) [1;20] M (IQR) : 7,9 (<5-40) (n=11) (ATV 300-400 mg PO, dose unique) [1;20] M (R) : 8,3 (0,6-40) (n=22) (ATV/RTV 300-400/100 mg x2/j PO) [1]
Tipranavir	Pas de données	Non documenté
Inhibiteurs de l'intégrase		
Bictégravir	0,3 - 0,5% [5;12]	M (R) : 11,8 (0,5-44,9) (n=24) (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg PO, dose unique) [5]

		M (IQR) : 6,9 (4,8–10,9) (n=15) (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg PO, dose unique) [133]
Dolutégravir	0,4% [13;31]	m ± SD ; M (R) : 16,2 ± 5,,84 ; 18 (4-23) (n=11) (DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg x1/j PO) → week 2 [134] m ± SD ; M (R) : 12,6 ± 3,64 ; 13,2 (3,7-18,3) (n=11) (DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg x1/j PO) → week 16 [134] M (IQR) : 7,3 (5,9-8,4) (n=15) (dose non renseignée) [30] M (R) : 9,6 (3,6-22,8) (n=13) (50 mg PO, dose unique (n=12) ; 50 mg x2/j PO (n=1)) [31]
Elvitegravir	0,2 - 0,4% [8]	m ± SD ; M (R) : 4,30 ± 1,80 ; 4,30 (3,11-5,20) (n=9) (EVG/COBI/FTC/TDF 150/150/200/300 mg PO, dose unique) [8] m ± SD ; M (IQR) : 5,47 ± 1,25 ; 5,9 (4,4–6,0) (n=9) (EVG/COBI/FTC/TAF 150/150/200/10 mg PO, dose unique)) [8]
Raltégravir	3 – 20% [1;3-4;14;25]	M (R) : 31 (21-56) (n=41) (dose non renseignée) [14] M (R) : 18,4 (2,0-126) (n=24) (400 mg x2/j PO) [1 ;24] M (IQR/R) : 14,5 (9,3-26,1/6–94,2) (n=21) (400 mg x2/j PO) [25]
Inhibiteurs d'entrée		
Maraviroc	1 – 3% [1;26;27]	M (IQR) : 2,4 (1,5-4,0) (n= 7) (150 (n=5) ou 300 (n=2) mg x2/j PO) [1] M (R) : 3,63 (1,83-12,2) (n=7) (dose non renseignée) [26] M (R) : 2,585 (<0,5-7,22) (n=12) (150 mg x2/j PO) [27]
Enfuvirtide	Faible diffusion dans le LCS [135–137]	Non documenté
Forme long-acting (voie intra-musculaire)		
Cabotegravir-LP	0,3% [15]	M (R) : 10,6 (5,3-24,5) (n=15) (600 mg IM/8 semaines) [15] M (R): 12,7 (8,2-15,9) (n=3) (400 mg IM/4 semaines) [15]
Rilpivirine-LP	1,1% [15]	M (R) : 1,84 (0-2,90) (n=15) (900 mg IM/8 semaines) [15] M (R) : 1,67 (1,4-2,47) (n=3) (600 mg IM/4 semaines) [15]

Tableau 9 : Principales interactions médicamenteuses en fonction du contexte pathologique associé

Pathologies ou Co-infections fréquemment associées	Commentaires
Hépatite C	De façon générale, les traitements de l'hépatite C actuellement recommandé (Sofosbuvir/Velpatasvir ; Glecaprevir/Pibrentasvir ; Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir) n'induisent pas de modifications du profil cinétique des ARV. En revanche, l'exposition des patients aux anti-VHC peut être augmentée par les ARV boostés par le Ritonavir ou le Cobicistat, ou diminuée par l'Efavirenz, l'Etravirine et la Névirapine qui sont généralement déconseillés ou non recommandés.
Tuberculose ou autres infections à mycobactéries atypiques	La Rifampicine est contre indiquée ou non recommandée avec les ARVs éliminés par métabolisme hépatique, à l'exception de l'Efavirenz, du Raltégravir et du Dolutégravir. Dans le cas du Dolutégravir, Il est conseillé de doubler la posologie (50 mg x 2/j) lors de l'association avec la Rifampicine (sous réserve de l'absence de mutation de résistance aux anti-intégrases). Dans tous les cas, un STP de l'Efavirenz, du Raltégravir et du Dolutégravir est recommandé pour confirmer le choix du schéma posologique. Pour les autres ARV éliminés par métabolisme hépatique, l'utilisation de la Rifabutine à faible posologie est recommandée (150 mg tous les 2 jours ou 3 fois par semaine avec les IP/r), associée à un STP de(s) l'ARV(s) et si possible de la Rifabutine.
Autres infections opportunistes traitées par antifongiques triazolés	Parmi les antifongiques prescrits dans le cadre des infections opportunistes, le Fluconazole et l'Itraconazole sont les molécules principalement retrouvées. Ces deux antifongiques inhibent le CYP3A4 et la P-gp, dont la majorité des ARV sont substrats. En raison de l'intensité variable de cette interaction médicamenteuse selon les ARV, il est fortement recommandé de réaliser de façon régulièrement un STP des antirétroviraux, en particulier pour les inhibiteurs de protéase, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs d'entrée (Temsavir) ainsi que les inhibiteurs d'intégrase (Elvitégravir). Ceci est d'autant plus important que les antifongiques triazolés peuvent induire un allongement du QT, pouvant être aggravé par les ARV également connus pour rallonger le QT (Rilpivirine, Atazanavir, Lopinavir, Temsavir). A l'inverse, certains ARV (Efavirenz, Névirapine, Etravirine), de par leur caractère inducteur enzymatique du CYP3A4, peuvent conduire à une diminution de l'exposition en Itraconazole. Pour pallier ce défaut d'exposition, un STP de l'Itraconazole est également conseillé en vue d'augmenter les doses administrées si nécessaire.

Asthme **Rhinite allergique**	Parmi les corticoïdes inhalés, seule la Béclomethasone est autorisée en présence de Ritonavir ou Cobicistat. Les autres corticoïdes, y compris par voie inhalée, exposent à un risque de surdosage (syndrome de Cushing) et/ou d'insuffisance surrénalienne à l'arrêt.
Atteinte du SNC	Il est préférable d'éviter la prescription des antiépileptiques de 1re génération (Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne) en raison de leur puissant effet inducteur enzymatique conduisant à une diminution d'exposition (ASC) des ARVs éliminés par métabolisme hépatique, qui nécessite pour certains des augmentations de posologies.
Cancer	De façon générale, il est préférable de privilégier les inhibiteurs d'intégrase non boostés (Dolutégravir, Bictégravir, Raltégravir), les inhibiteurs non nucléosidiques sans effet inducteur enzymatique (Doravirine, Rilpivirine), les inhibiteurs d'entrée (Maraviroc, Enfuvirtide), les inhibiteurs nucléosidiques autre que l'AZT (myélotoxicité), et le TAF plutôt que le TDF (avec les anticancéreux néphrotoxiques). Un STP de(s) ARV(s) peut également être conseillé avec certains anticancéreux ayant des effets inhibiteurs et/ou inducteurs sur le métabolisme hépatique des ARV. Cf. Chapitre « Dépistage et prise en charge des cancers chez les PVVIH »
Contraception	Il faudra privilégier les ARV sans effet inhibiteur et/ou inducteur enzymatique à savoir : INTI, Rilpivirine, Doravirine, INI non boosté, Maraviroc, et les formes long-acting de Cabotegravir et Rilpivirine. L'Efavirenz est non recommandé voire contre-indiqué avec la contraception hormonale en dehors de l'implant de Levonorgestrel, car associé à une diminution significative de l'exposition des œstrogènes et progestatifs et de perte de l'efficacité contraceptive. Les inhibiteurs de protéase boostés, l'Elvitegravir/cobicistat, la Névirapine, l'Etravirine, le Fostemsavir et le Lenacapavir peuvent modifier l'exposition des oestroprogestatifs sans pour autant que la répercussion clinique soit significative. Il est généralement conseillé un dosage de l'Ethinyloestradiol >30 µg ou d'associer un autre mode de contraception. La contraception uniquement progestative est à moindre risque. Pas de risque d'interaction avec l'implant intra-utérin de Levonorgestrel et la contraception injectable par Medroxy-progesterone ou Norethisterone (sauf efavirenz)
Diabète	Il y a peu de risque d'interaction médicamenteuse avec la Metformine ou les sulfamides hypoglycémiants. Toutefois, une surveillance clinique est conseillée avec les inhibiteurs de la protéase boostés, l'Efavirenz, l'Etravirine et la Névirapine, qui peuvent modifier l'exposition (ASC) du patient aux traitements du diabète par inhibition/induction du CYP3A4 principalement. Le seul cas particulier concerne le Dolutégravir qui induit une augmentation des concentrations en Metformine par inhibition des transporteurs OCT2. Une adaptation de posologie de la Metformine peut s'avérer nécessaire si le Dolutegravir est prescrit à la posologie de 50 mg x 2/j et en cas de fonction rénale altérée.

	En revanche, il y a peu de risque d'interaction avec les nouvelles classes thérapeutiques : – les agonistes des récepteurs GLP-1 : un décalage de prise de 4 heures est conseillé avec la Rilpivirine et l'Atazanavir dont l'absorption peut être impactée par inhibition de la sécrétion gastrique – les inhibiteurs de la DPP-4 à l'exception de la Saxaglitpine dont l'exposition peut être augmentée par les boosters et le Lénacapavir, et diminuée par l'Efavirenz, l'Etravirine et la Névirapine. – et les inhibiteurs des SGLT2.
Dyslipidémies	En présence de Ritonavir ou Cobicistat, la Simvastatine est contre indiquée en raison de l'augmentation de son exposition (ASC). Les autres statines sont utilisables avec adaptation de posologie (diminution de posologie) en présence de Ritonavir/Cobicistat ; la Pravastatine et la Rosuvastatine présentant toutefois le meilleur profil en termes d'interaction et donc un moindre risque de surdosage.
Dysfonction érectile HTAP	En présence de Ritonavir ou Cobicistat, les inhibiteurs de la PDE5 exposent à un risque de surdosage et doivent donc être initiés à la plus faible dose. Le Tadalafil est préférentiellement recommandé en raison d'une moindre interaction médicamenteuse.
Pathologies cardiovasculaires	Les interactions à anticiper sont liées au pouvoir inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp par le Ritonavir et le Cobicistat, avec les molécules à index thérapeutique étroit : la Digoxine et les dihydropyridines (Nifédipine, Amlodipine, Nicardipine) doivent être initiés à la plus faible dose. Les ARV boostés (Ritonavir, Cobicistat) sont contre indiqués avec l'Amiodarone, le Ticagrelor, et le Clopidogrel (pro-drogue) en raison pour ce dernier d'un risque de diminution de l'efficacité par inhibition de la formation de la forme pharmacologiquement active. Le Prasugrel (pro-drogue) est préférentiellement recommandé en raison d'une moindre interaction médicamenteuse. Un contrôle fréquent de l'INR est recommandé avec les AVK. Parmi les nouveaux anticoagulants oraux, l'Apixaban et le Rivaroxaban sont non recommandés avec les ARV boostés par le Ritonavir ou Cobicistat. Le Dabigatran doit être initié avec prudence ou à posologie réduite sous monitoring clinique et biologique pour le risque hémorragique. L'Efavirenz, l'Etravirine et la Névirapine sont également susceptibles de diminuer l'exposition (ASC) du patient et nécessite une surveillance de l'efficacité du traitement anticoagulant.
Pathologies rhumatologiques	Les infiltrations de corticoïdes ne sont pas recommandées en présence de Ritonavir ou Cobicistat car elles exposent à un risque de surdosage (syndrome de Cushing) et/ou d'insuffisance surrénalienne à l'arrêt. La colchicine est contre-indiquée en présence de Ritonavir ou Cobicistat du fait d'un risque de surdosage pour cette molécule à index thérapeutique étroit.

Pathologies thyroïdiennes	Le catabolisme de la Levothyroxine peut être augmenté par les ARV ayant un effet inducteur sur les UGT, à savoir les IP boostés (en particulier le Lopinavir/r) et certains INNTI (Efavirenz, Etravirine, Névirapine) pouvant conduire à une hypothyroïdie majeure. Une augmentation des doses de Levotyroxine associée à une surveillance biologique (TSH, T3, T4) est recommandée si cette interaction ne peut être évitée.
Système digestif	Les inhibiteurs de la pompe à protons sont contre indiqués avec la Rilpivirine et l'Atazanavir, en raison d'une augmentation du pH gastrique associée à une diminution de la biodisponibilité orale de ces ARV. Les antiacides topiques doivent être administrés à distance de la plupart des ARV (entre 2 avant et 6h après la prise d'ARV), en raison de phénomènes de chélation qui conduisent à une diminution de la biodisponibilité orale des ARV.
Compléments alimentaires et multi-vitamines	La présence de cations di/trivalents (Aluminium, Calcium, Fer, Magnésium, Zinc) dans certaines spécialités peut diminuer la biodisponibilité des inhibiteurs de l'intégrase par chélation, pouvant conduire à une sous exposition parfois significative, et nécessite un décalage de prise, spécifique à chaque molécule (cf. www.hiv-druginteractions.org/prescribing_resources/hiv-explainers-cations).
Phytothérapie : Millepertuis	La prise de millepertuis doit être évitée avec tous les ARV, même si les ARV principalement concernés sont ceux éliminés par métabolisme hépatique en raison de l'effet inducteur enzymatique de l'hyperforine (substance présente dans le millepertuis avec un effet inducteur enzymatique plus puissant que celui de la Rifampicine).

Méthode de travail

Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».
La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de par le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.
Le CNS et l'ANRS/MIE ont sollicité l'HAS, pour la rédaction de recommandations de bonne pratique dans le cadre d'un processus de labellisation par la HAS des recommandations émises. Le CNS et l'ANRS/MIE sont promoteurs du projet et ont désigné un coordinateur et des chargés de projet pour la rédaction de ces RBP. Les travaux ont été accompagnés par la HAS et confiés à un chef de projet de la HAS.

Coordination du projet

Les RBP sur ce sujet ont suivi la méthodologie de la HAS. Ainsi le déroulement de la RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, s'est fait sous la responsabilité d'un coordinateur du CNS et de l'ANRS/MIE, chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet de la HAS a été chargé de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature.
Le coordinateur du CNS et de l'ANRS/MIE et le chef de projet de la HAS ont veillé à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permet d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel a été constitué par le CNS et l'ANRS/MIE. Il comprenait les membres suivants :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Le coordinateur du groupe de travail a été désignée par le CNS et l'ANRS/MIE pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Des chargés de projet ont été également désignés par le CNS et l'ANRS/MIE pour identifier, sélectionner, analyser la littérature, et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; Ils ont également rédigé les recommandations.

Rédaction de l'argumentaire scientifique

Comme demandé dans la méthodologie de la HAS :
La rédaction de l'argumentaire scientifique a reposé sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.
La recherche documentaire a été systématique, hiérarchisée et structurée, avec l'aide d'un documentaliste de la HAS. Le coordinateur, et les chargés de projet ont participé à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par le documentaliste de la HAS. Celle-ci a été effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.
Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis a été effectuée par les chargés de projet, le coordinateur en amont de la première réunion du groupe de pilotage.
Chaque article retenu a été analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.
L'analyse de la littérature a permis de préciser le niveau de preuve des études.

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se sont réunis à 13 reprises, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigées par les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, le groupe de lecture a comporté 19 professionnels élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.
Il a été consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et a donné un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité, son applicabilité et sa lisibilité.
Les membres du groupe de lecture ont donné aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture ont été ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui a modifié l'argumentaire et rédigé la version finale des recommandations, au cours de deux réunions de travail.
Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C ou AE selon l'échelle proposée par la HAS.

Validation par le Collège de la HAS

La RBP a été soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, le CNS et l'ANRS/MIE et la HAS mettent en ligne sur leurs sites Internet la fiche pratique, les recommandations et l'argumentaire scientifique.
Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site internet de la HAS : www.has-sante.fr.

Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.
Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de validation des déclarations d'intérêts (CVDI).
Les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site DPI-Santé : https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home

Actualisation

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Recherche bibliographique

- Le rapport Morlat a servi de base pour toutes les références jusqu'en 2017 inclus.
- Une recherche bibliographique dans les bases de données PubMed, Cochrane et autres sources a été effectuée en lien avec le service bibliographique de la HAS. La recherche bibliographique initiale a porté sur les références du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2022. Une veille bibliographique a ensuite été réalisée pour ajouter certaines références récentes, et analyser les résultats présentés dans les principaux congrès internationaux jusqu'en mars 2024.
- Les recommandations de bonne pratique de différents pays et sociétés savantes ont été analysées : Etats-Unis (Clinicalinfo, US Department of Health and Human Services, NIH), Canada (Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec), Royaume-Uni (BHIVA), Australie (ASHM), recommandations de la société européenne (EACS)
- Les références ont été lues pour chercher les résultats pertinents dans le cadre des questions d'évaluation identifiées. Certaines références ont été exclues en raison de populations non représentatives, d'interventions non adaptées au contexte français, de critères d'évaluation non pertinents, ou de qualité méthodologique jugée trop faible
- 137 références ont été finalement et analysées et incluses.

1. ASHM. Australian Commentary to the US DHHS Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV [Internet]. ARV Guidelines. 2019 [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: http://arv.guidelines.org.au/adult/introduction/

2. British HIV Association. BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022 (2023 interim update) [Internet]. 2023 [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: https://www.bhiva.org/HIV-1-treatment-guidelines

3. Clinicalinfo.HIV.gov. HIV Clinical Guidelines: Adult and Adolescent ARV [Internet]. 2023 [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new

4. Ministère de la Santé et des Services sociaux. La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH [Internet]. 2022 [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000733/#

5. Rosen S, Maskew M, Fox MP, Nyoni C, Mongwenyana C, Malete G, et al. Initiating Antiretroviral Therapy for HIV at a Patient's First Clinic Visit: The RapIT Randomized Controlled Trial. PLoS Med. mai 2016;13(5):e1002015.

6. Koenig SP, Dorvil N, Dévieux JG, Hedt-Gauthier BL, Riviere C, Faustin M, et al. Same-day HIV testing with initiation of antiretroviral therapy versus standard care for persons living with HIV: A randomized unblinded trial. PLoS Med. juill 2017;14(7):e1002357.

7. Labhardt ND, Ringera I, Lejone TI, Klimkait T, Muhairwe J, Amstutz A, et al. Effect of Offering Same-Day ART vs Usual Health Facility Referral During Home-Based HIV Testing on Linkage to Care and Viral Suppression Among Adults With HIV in Lesotho: The CASCADE Randomized Clinical Trial. JAMA. 20 mars 2018;319(11):1103-12.

8. Coffey S, Bacchetti P, Sachdev D, Bacon O, Jones D, Ospina-Norvell C, et al. RAPID antiretroviral therapy: high virologic suppression rates with immediate antiretroviral

therapy initiation in a vulnerable urban clinic population. AIDS Lond Engl. 1 avr 2019;33(5):825-32.

9. Bachelard A, Isernia V, Charpentier C, Benalycherif A, Mora M, Donadille C, et al. Same-day initiation of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide: Week 48 results of the FAST study-IMEA 055. J Antimicrob Chemother. 2 mars 2023;78(3):769-78.

10. Cuzin L, Cotte L, Delpierre C, Allavena C, Valantin MA, Rey D, et al. Too fast to stay on track? Shorter time to first anti-retroviral regimen is not associated with better retention in care in the French Dat'AIDS cohort. PLOS ONE. 6 sept 2019;14(9):e0222067.

11. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines [Internet]. EACSociety. 2023 [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/

12. NYSDOH. Clinical Guidelines, Standards & Quality of Care [Internet]. 2023 [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: https://www.health.ny.gov/diseases/aids/providers/standards/

13. Martin TCS, Abrams M, Anderson C, Little SJ. Rapid Antiretroviral Therapy Among Individuals With Acute and Early HIV. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 juill 2021;73(1):130-3.

14. Plaçais L, Boufassa F, Lécuroux C, Gardiennet E, Avettand-Fenoel V, Saez-Cirion A, et al. Antiretroviral therapy for HIV controllers: Reasons for initiation and outcomes in the French ANRS-CO21 CODEX cohort. eClinicalMedicine [Internet]. 1 juill 2021 [cité 12 juill 2024];37. Disponible sur: https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00243-1/fulltext

15. Noël N, Saez-Cirion A, Avettand-Fenoël V, Boufassa F, Lambotte O. HIV controllers: to treat or not to treat? Is that the right question? Lancet HIV. déc 2019;6(12):e878-84.

16. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JVR, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 5 sept 2009;374(9692):796-806.

17. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus Abacavir–Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. N Engl J Med. 7 nov 2013;369(19):1807-18.

18. 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 1999. 15 déc 2015;70(5):515-9.

19. 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 Lond Engl. 28 juin 2014;383(9936):2222-31.

20. 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 Lond Engl. 28 nov 2015;29(18):2459-64.

21. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. The Lancet. janv 2019;393(10167):143-55.

22. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment–Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 1 mars 2020;83(3):310-8.

23. Stellbrink HJ, Arribas JR, Stephens JL, Albrecht H, Sax PE, Maggiolo F, et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. juin 2019;6(6):e364-72.

24. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. juin 2019;6(6):e355-63.

25. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380–1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet [Internet]. août 2017 [cité 17 oct 2017]; Disponible sur: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617323401

26. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczer D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. The Lancet [Internet]. août 2017 [cité 17 oct 2017]; Disponible sur: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617322997

27. Chéret A, Bauer R, Meiffrédy V, Lopez P, Ajana F, Lacombe K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus cobicistat in adults at the time of primary HIV-1 infection: the OPTIPRIM2-ANRS 169 randomized, open-label, Phase 3 trial. J Antimicrob Chemother. 25 août 2022;77(9):2506-15.

28. Mariaggi AA, Bauer R, Charre C, Gardiennet E, Meiffredy V, Ajana F, et al. HIV-1-RNA and total HIV-1-DNA loads in the genital compartment in men receiving dolutegravir-versus darunavir-based combined ART (cART) regimens during primary HIV infection. J Antimicrob Chemother. 23 févr 2022;77(3):735-9.

29. Bruzzesi E, Gabrieli A, Bernasconi D, Marchetti G, Calcagno A, Ripamonti D, et al. HIV-DNA decrease during treatment in primary HIV-1 infection with three different drug regimens: Italian Network of Acute HIV Infection (INACTION) clinical trial. J Med Virol. sept 2023;95(9):e29114.

30. Peñafiel J, de Lazzari E, Padilla M, Rojas J, Gonzalez-Cordon A, Blanco JL, et al. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. J Antimicrob Chemother. 1 juin 2017;72(6):1752-9.

31. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. HIV Med. janv 2017;18(1):56-63.

32. Cuzin L, Pugliese P, Katlama C, Bani-Sadr F, Ferry T, Rey D, et al. Integrase strand transfer inhibitors and neuropsychiatric adverse events in a large prospective cohort. J Antimicrob Chemother. 6 déc 2018;7.

33. Fettiplace A, Stainsby C, Winston A, Givens N, Puccini S, Vannappagari V, et al. Psychiatric Symptoms in Patients Receiving Dolutegravir. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 1 avr 2017;74(4):423-31.

34. Préta LH, Chroboczek T, Treluyer JM, Chouchana L. Association of depression and suicidal behaviour reporting with HIV integrase inhibitors: a global pharmacovigilance study. J Antimicrob Chemother. 2 août 2023;78(8):1944-7.

35. Waitt C, Orrell C, Walimbwa S, Singh Y, Kintu K, Simmons B, et al. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant mothers with HIV infection and their neonates: A randomised trial (DolPHIN-1 study). PLoS Med. sept 2019;16(9):e1002895.

36. Kintu K, Malaba TR, Nakibuka J, Papamichael C, Colbers A, Byrne K, et al. Dolutegravir versus efavirenz in women starting HIV therapy in late pregnancy (DolPHIN-2): an open-label, randomised controlled trial. Lancet HIV. mai 2020;7(5):e332-9.

37. Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, Stranix-Chibanda L, McCarthy K, Coletti A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 3 avr 2021;397(10281):1276-92.

38. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. N Engl J Med. 6 sept 2018;379(10):979-81.

39. Pereira GFM, Kim A, Jalil EM, Fernandes Fonseca F, Shepherd BE, Veloso VG, et al. Dolutegravir and pregnancy outcomes in women on antiretroviral therapy in Brazil: a retrospective national cohort study. Lancet HIV. janv 2021;8(1):e33-41.

40. Kourtis AP, Zhu W, Lampe MA, Huang YLA, Hoover KW. Dolutegravir and pregnancy outcomes including neural tube defects in the USA during 2008-20: a national cohort study. Lancet HIV. sept 2023;10(9):e588-96.

41. Zash R, Diseko M, Holmes LB, Jacobson DL, Caniglia E, Brummel S, et al. Neural Tube Defects and Major External Structural Abnormalities by Antiretroviral Treatment Regimen in Botswana: 2014-2022. 12th IAS Conference on HIV Science; 2023 juill; Brisbane, Australia.

42. Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Sussmann O, Lin G, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Week 96 Results of the Randomized, Double-blind, Phase 3 DRIVE-AHEAD Noninferiority Trial. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 juill 2021;73(1):33-42.

43. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. mai 2018;5(5):e211-20.

44. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet HIV. janv 2020;7(1):e16-26.

45. Orkin C, Elion R, Thompson M, Rockstroh JK, Alvarez Bognar F, Xu ZJ, et al. Changes in weight and BMI with first-line doravirine-based therapy. AIDS Lond Engl. 1 janv 2021;35(1):91-9.

46. Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Orkin C, et al. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials. AIDS Lond Engl. 27 mars 2013;27(6):939-50.

47. van Lunzen J, Antinori A, Cohen CJ, Arribas JR, Wohl DA, Rieger A, et al. Rilpivirine vs. efavirenz-based single-tablet regimens in treatment-naive adults: week 96 efficacy and safety from a randomized phase 3b study. AIDS Lond Engl. janv 2016;30(2):251-9.

48. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, Reiss P, Kirk O, Law M, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. Lancet HIV. juin 2018;5(6):e291-300.

49. Costagliola D, Potard V, Lang S, de Castro N, Cotte L, Duval X, et al. Is the Risk of Myocardial Infarction in People With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Associated With Atazanavir or Darunavir? A Nested Case-Control Study Within the French Hospital Database on HIV. J Infect Dis. 3 févr 2020;221(4):516-22.

50. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, et al. Abacavir–Lamivudine versus Tenofovir–Emtricitabine for Initial HIV-1 Therapy. N Engl J Med. 3 déc 2009;361(23):2230-40.

51. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. AIDS Lond Engl. 31 juill 2009;23(12):1547-56.

52. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 oct 2004;39(7):1038-46.

53. Gathe JC, Ive P, Wood R, Schürmann D, Bellos NC, DeJesus E, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. AIDS Lond Engl. 23 juill 2004;18(11):1529-37.

54. Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, Nadler JP, Quinones AR, Sepulveda GE, et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 1 janv 2004;35(1):22-32.

55. Mallal S, Molina JM, Jägel-Guedes E, Cid JF, Hughes S, Hughes A, et al. HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir. N Engl J Med. 2008;

56. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 avr 2008;46(7):1111-8.

57. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. Lancet Lond Engl. 26 avr 2008;371(9622):1417-26.

58. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. J Infect Dis. 1 févr 2010;201(3):318-30.

59. Obel N, Farkas DK, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Riis A, et al. Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: a population-based nationwide cohort study. HIV Med. févr 2010;11(2):130-6.

60. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 1 déc 2012;61(4):441-7.

61. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. Arch Intern Med. 26 juill 2010;170(14):1228-38.

62. Ford N, Shubber Z, Hill A, Vitoria M, Doherty M, Mills EJ, et al. Comparative efficacy of Lamivudine and emtricitabine: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. PloS One. 2013;8(11):e79981.

63. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 janv 2006;42(2):283-90.

64. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 avr 2003;36(8):1070-3.

65. Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. AIDS Lond Engl. 24 sept 2009;23(15):1971-5.

66. Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, Baldelli S, Fucile S, Castagnoli L, et al. Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. PloS One. 2013;8(12):e80242.

67. Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? J Virus Erad. 1 avr 2018;4(2):72-9.

68. Pilkington V, Hughes SL, Pepperrell T, McCann K, Gotham D, Pozniak AL, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: an updated meta-analysis of 14 894 patients across 14 trials. AIDS Lond Engl. 1 déc 2020;34(15):2259-68.

69. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 oct 2010;51(8):963-72.

70. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive 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. 15 juin 2011;203(12):1791-801.

71. Perrot S, Aslangul E, Szwebel T, Caillat-Vigneron N, Le Jeunne C. Bone pain due to fractures revealing osteomalacia related to tenofovir-induced proximal renal tubular dysfunction in a human immunodeficiency virus-infected patient. J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis. mars 2009;15(2):72-4.

72. Orkin C, Molina JM, Negredo E, Arribas JR, Gathe J, Eron JJ, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet HIV. janv 2018;5(1):e23-34.

73. Eron JJ, Orkin C, Gallant J, Molina JM, Negredo E, Antinori A, et al. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. AIDS Lond Engl. 17 juill 2018;32(11):1431-42.

74. Ogbuagu O, Ruane PJ, Podzamczer D, Salazar LC, Henry K, Asmuth DM, et al. Long-term safety and efficacy of emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine

and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 pre-exposure prophylaxis: week 96 results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet HIV. juill 2021;8(7):e397-407.

75. Byun KS, Choi J, Kim JH, Lee YS, Lee HC, Kim YJ, et al. Tenofovir Alafenamide for Drug-Resistant Hepatitis B: A Randomized Trial for Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. févr 2022;20(2):427-437.e5.

76. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. N Engl J Med. 29 août 2019;381(9):803-15.

77. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 12 sept 2020;71(6):1379-89.

78. Bosch B, Akpomiemie G, Chandiwana N, Sokhela S, Hill A, McCann K, et al. Weight and Metabolic Changes After Switching From Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine (FTC)+Dolutegravir (DTG), Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)/FTC + DTG, and TDF/FTC/Efavirenz to TDF/Lamivudine/DTG. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 17 avr 2023;76(8):1492-5.

79. Sandkovsky U, Swindells S, Moore R, Acosta EP, Fletcher CV. Acceptable plasma concentrations of raltegravir and etravirine when administered by gastrostomy tube in a patient with advanced multidrug-resistant human immunodeficiency virus infection. Pharmacotherapy. févr 2012;32(2):142-7.

80. San C, Lê MP, Matheron S, Mourvillier B, Caseris M, Timsit JF, et al. Management of oral antiretroviral administration in patients with swallowing disorders or with an enteral feeding tube. Med Mal Infect. oct 2020;50(7):537-44.

81. Roskam-Kwint M, Bollen P, Colbers A, Duisenberg-van Essenberg M, Harbers V, Burger D. Crushing of dolutegravir fixed-dose combination tablets increases dolutegravir exposure. J Antimicrob Chemother. 1 sept 2018;73(9):2430-4.

82. Chrdle A, Jerhotová Z, Vacík M, Linka M, Chmelík V. Crushed dolutegravir/abacavir/lamivudine given via nasogastric tube in gastric outlet obstruction caused by cancer resulted in rapid viral load suppression. Int J STD AIDS. janv 2019;30(1):94-8.

83. Hocqueloux L, Lefeuvre S, Bois J, Brucato S, Alix A, Valentin C, et al. Bioavailability of dissolved and crushed single tablets of bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide in healthy adults: the SOLUBIC randomized crossover study. J Antimicrob Chemother. 23 déc 2022;78(1):161-8.

84. Lozano AB, Chueca N, de Salazar A, Fernández-Fuertes E, Collado A, Fernández JM, et al. Failure to bictegravir and development of resistance mutations in an antiretroviral-experienced patient. Antiviral Res. juill 2020;179:104717.

85. Rowe SM, Clary JC, Drummond M, Derrick C, Sanasi K, Bookstaver PB. Increased viral load in a hospitalized patient on treatment with crushed bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide: A case report and review of the literature. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 5 août 2022;79(16):1330-6.

86. Brown K, Thomas D, McKenney K, Reeder M, Simonson RB, Bicer C, et al. Impact of Splitting or Crushing on the Relative Bioavailability of the Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen. Clin Pharmacol Drug Dev. mai 2019;8(4):541-8.

87. Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, Castilho JL, Hulgan T, Raffanti SP, et al. Greater Weight Gain in Treatment-naive Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 17 mars 2020;70(7):1267-74.

88. Bourgi K, Jenkins CA, Rebeiro PF, Palella F, Moore RD, Altoff KN, et al. Weight gain among treatment-naïve persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. J Int AIDS Soc. avr 2020;23(4):e25484.

89. Martínez-Sanz J, Blanco JR, Muriel A, Pérez-Elías MJ, Rubio-Martín R, Berenguer J, et al. Weight changes after antiretroviral therapy initiation in CoRIS (Spain): a prospective multicentre cohort study. J Int AIDS Soc. mai 2021;24(5):e25732.

90. Grabar S, Potard V, Piroth L, Abgrall S, Bernard L, Allavena C, et al. Striking differences in weight gain after cART initiation depending on early or advanced presentation: results from the ANRS CO4 FHDH cohort. J Antimicrob Chemother. 2 mars 2023;78(3):757-68.

91. Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, Moorhouse M, Fairlie L, Mashabane N, et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. 1 oct 2020;7(10):e666-76.

92. Ruderman SA, Crane HM, Nance RM, Whitney BM, Harding BN, Mayer KH, et al. Brief Report: Weight Gain Following ART Initiation in ART-Naïve People Living With HIV in the Current Treatment Era. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 1 mars 2021;86(3):339-43.

93. Calza L, Colangeli V, Borderi M, Bon I, Borioni A, Volpato F, et al. Weight gain in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected patients starting a regimen including an integrase strand transfer inhibitor or darunavir/ritonavir. Infection. avr 2020;48(2):213-21.

94. Calza L, Borderi M, Colangeli V, Miani T, Nuti B, Bon I, et al. Weight gain in treatment-naive HIV-1 infected patients starting abacavir/lamivudine/dolutegravir or tenofovir alafenamide/emtricitabine/bictegravir. AIDS Lond Engl. 1 janv 2022;36(1):153-5.

95. Gorwood J, Bourgeois C, Pourcher V, Pourcher G, Charlotte F, Mantecon M, et al. The Integrase Inhibitors Dolutegravir and Raltegravir Exert Proadipogenic and Profibrotic Effects and Induce Insulin Resistance in Human/Simian Adipose Tissue and Human Adipocytes. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 17 déc 2020;71(10):e549-60.

96. Ngono Ayissi K, Gorwood J, Le Pelletier L, Bourgeois C, Beaupère C, Auclair M, et al. Inhibition of Adipose Tissue Beiging by HIV Integrase Inhibitors, Dolutegravir and Bictegravir, Is Associated with Adipocyte Hypertrophy, Hypoxia, Elevated Fibrosis, and Insulin Resistance in Simian Adipose Tissue and Human Adipocytes. Cells. 4 juin 2022;11(11):1841.

97. Perna A, Carleo MA, Mascolo S, Guida A, Contieri M, Sellitto C, et al. Adipocyte differentiation of 3T3-L1 cells under tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate, and integrase strand transfer inhibitors selective challenge: an in-vitro model. AIDS Lond Engl. 15 mars 2023;37(4):561-70.

98. Bansi-Matharu L, Phillips A, Oprea C, Grabmeier-Pfistershammer K, Günthard HF, De Wit S, et al. Contemporary antiretrovirals and body-mass index: a prospective study of the RESPOND cohort consortium. Lancet HIV. nov 2021;8(11):e711-22.

99. Global BMI Mortality Collaboration null, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet Lond Engl. 20 août 2016;388(10046):776-86.

100. Surial B, Mugglin C, Calmy A, Cavassini M, Günthard HF, Stöckle M, et al. Weight and Metabolic Changes After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in People Living With HIV : A Cohort Study. Ann Intern Med. juin 2021;174(6):758-67.

101. Mallon PW, Brunet L, Hsu RK, Fusco JS, Mounzer KC, Prajapati G, et al. Weight gain before and after switch from TDF to TAF in a U.S. cohort study. J Int AIDS Soc. avr 2021;24(4):e25702.

102. Osiyemi O, De Wit S, Ajana F, Bisshop F, Portilla J, Routy JP, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Results Through Week 144 From the Phase 3, Noninferiority TANGO Randomized Trial. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 29 sept 2022;75(6):975-86.

103. Tickell-Painter M, Chadwick DR, Deayton JR, Reeves I, van Halsema CL. A national audit of the management of HIV-2 in adults in the UK. Int J STD AIDS. oct 2022;33(11):1013-7.

104. Gottlieb GS, Eholié SP, Nkengasong JN, Jallow S, Rowland-Jones S, Whittle HC, et al. A call for randomized controlled trials of antiretroviral therapy for HIV-2 infection in West Africa. AIDS Lond Engl. 18 oct 2008;22(16):2069-72; discussion 2073-2074.

105. Bénard A, Damond F, Campa P, Peytavin G, Descamps D, Lascoux-Combes C, et al. Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive HIV-2-infected patients. AIDS Lond Engl. 1 juin 2009;23(9):1171-3.

106. Benard A, van Sighem A, Taieb A, Valadas E, Ruelle J, Soriano V, et al. Immunovirological response to triple nucleotide reverse-transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-naive HIV-2-infected patients: The ACHIEV2E

Collaboration Study Group. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. mai 2011;52(10):1257-66.

107. Zheng Y, Lambert C, Arendt V, Seguin-Devaux C. Virological and immunological outcomes of elvitegravir-based regimen in a treatment-naïve HIV-2-infected patient. AIDS Lond Engl. 24 sept 2014;28(15):2329-31.

108. Requena S, Lozano AB, Caballero E, García F, Nieto MC, Téllez R, et al. Clinical experience with integrase inhibitors in HIV-2-infected individuals in Spain. J Antimicrob Chemother. 1 mai 2019;74(5):1357-62.

109. Matheron S, Descamps D, Gallien S, Besseghir A, Sellier P, Blum L, et al. First-line Raltegravir/Emtricitabine/Tenofovir Combination in Human Immunodeficiency Virus Type 2 (HIV-2) Infection: A Phase 2, Noncomparative Trial (ANRS 159 HIV-2). Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 28 sept 2018;67(8):1161-7.

110. Ba S, Raugi DN, Smith RA, Sall F, Faye K, Hawes SE, et al. A Trial of a Single-tablet Regimen of Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate for the Initial Treatment of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Infection in a Resource-limited Setting: 48-Week Results From Senegal, West Africa. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 30 oct 2018;67(10):1588-94.

111. Pacheco P, Marques N, Rodrigues P, Mansinho K, Maltez F, Janeiro N, et al. Safety and Efficacy of Triple Therapy With Dolutegravir Plus 2 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus Type 2 Patients: Results From a 48-Week Phase 2 Study. Clin Infect Dis. 1 sept 2023;77(5):740-8.

112. Le Hingrat Q, Collin G, Damond F, Peytavin G, Lebourgeois S, Ghosn J, et al. In vitro analysis of the replicative capacity and phenotypic susceptibility to integrase inhibitors of HIV-2 mutants with integrase insertions. J Antimicrob Chemother. 2 févr 2022;77(2):409-12.

113. Muret P, Piedoux S, Solas C, Quaranta S. Niveau de preuve du suivi therapeutique pharmacologique de la névirapine. Therapies. mai 2011;66(3):187-95.

114. Muret P, Solas C. Niveau de preuve du suivi therapeutique pharmacologique du saquinavir. Thérapie. 1 mai 2011;66(3):207-12.

115. Haute Autorité de Santé (HAS), Commission de la transparence. Cabotégravir VOCABRIA 30 mg, comprimé pelliculé VOCABRIA 600 mg, suspension injectable à libération prolongée. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, synthèse d'avis. 21 Avril 2021.

116. Solas C, Muret P. Niveau de preuve du suivi therapeutique pharmacologique de l'atazanavir. Thérapie. 1 mai 2011;66(3):213-9.

117. Solas C, Gagnieu MC. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique de l'efavirenz. Therapies. mai 2011;66(3):197-205.

118. Barrail-Tran A, Taburet AM, Poirier JM. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique de l'indinavir. Therapies. mai 2011;66(3):239-46.

119. Barrail-Tran A, Taburet AM, Poirier JM. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique du lopinavir. Therapies. mai 2011;66(3):231-8.

120. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: https://www.eacsociety.org/media/2019_guidelines-10.0_final.pdf

121. Solas C., Peytavin G. Suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux. VIH, Hépatites virales, Santé sexuelle. EDP Sci Fr. 2020;pp 339-344.

122. Bressy J. Initiation d'un premier traitement antirétroviral. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Sous la direction du Pr P Morlat et sous l'égide du Conseil National du Sida (CNS) et de l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS). Mise à jour Avril 2018. [Internet]. Conseil national du sida et des hépatites virales. 2019 [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

123. McCabe SM, Ma Q, Slish JC, Catanzaro LM, Sheth N, DiCenzo R, et al. Antiretroviral therapy : pharmacokinetic considerations in patients with renal or hepatic impairment. Clin Pharmacokinet. 2008;47(3):153-72.

124. Verrest L, Wilthagen EA, Beijnen JH, Huitema ADR, Dorlo TPC. Influence of Malnutrition on the Pharmacokinetics of Drugs Used in the Treatment of Poverty-Related Diseases: A Systematic Review. Clin Pharmacokinet. 2021;60(9):1149-69.

125. Schoen JC, Erlandson KM, Anderson PL. Clinical Pharmacokinetics of Antiretroviral Drugs in Older Persons. Expert Opin Drug Metab Toxicol. mai 2013;9(5):573-88.

126. Néant N, Solas C, Bouazza N, Lê MP, Yazdanpanah Y, Dhiver C, et al. Concentration–response model of rilpivirine in a cohort of HIV-1-infected naive and pre-treated patients. J Antimicrob Chemother. 1 juill 2019;74(7):1992-2002.

127. European Medicines Agency. Summary product of characteristics VOCABRIA (last update 07/07/2021). [Internet]. [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vocabria-epar-product-information_en.pdf

128. European Medicines Agency. Summary product of characteristics REKAMBYS (last update 28/07/2021). [Internet]. [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rekambys-epar-product-information_en.pdf

129. Orkin C, Bernal Morell E, Tan DHS, Katner H, Stellbrink HJ, Belonosova E, et al. Initiation of long-acting cabotegravir plus rilpivirine as direct-to-injection or with an oral lead-in in adults with HIV-1 infection: week 124 results of the open-label phase 3 FLAIR study. Lancet HIV. 1 nov 2021;8(11):e668-78.

130. Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, Kuritzkes DR, Quercia R, Patel P, et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. AIDS Lond Engl. 15 juill 2021;35(9):1333-42.

131. Tiraboschi J, Scévola S, Penchala SD, Challenger E, Else L, Prieto P, et al. Total and Unbound Doravirine Concentrations and Viral Suppression in CSF. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 30 mai 2022;74(10):1855-8.

132. Mora-Peris B, Watson V, Vera JH, Weston R, Waldman AD, Kaye S, et al. Rilpivirine exposure in plasma and sanctuary site compartments after switching from nevirapine-containing combined antiretroviral therapy. J Antimicrob Chemother. juin 2014;69(6):1642-7.

133. Tiraboschi J, Imaz A, Khoo S, Niubo J, Prieto P, Saumoy M, et al. Total and Unbound Bictegravir Concentrations and Viral Suppression in Cerebrospinal Fluid of Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients (Spanish HIV/AIDS Research Network, PreEC/RIS 56). J Infect Dis. 7 avr 2020;221(9):1425-8.

134. Letendre SL, Mills AM, Tashima KT, Thomas DA, Min SS, Chen S, et al. ING116070: a study of the pharmacokinetics and antiviral activity of dolutegravir in cerebrospinal fluid in HIV-1-infected, antiretroviral therapy-naive subjects. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. oct 2014;59(7):1032-7.

135. Yilmaz A, Price RW, Gisslén M. Antiretroviral drug treatment of CNS HIV-1 infection. J Antimicrob Chemother. févr 2012;67(2):299-311.

136. Manji H, Jäger HR, Winston A. HIV, dementia and antiretroviral drugs: 30 years of an epidemic. J Neurol Neurosurg Psychiatry. oct 2013;84(10):1126-37.

137. Calcagno A, Di Perri G, Bonora S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiretrovirals in the central nervous system. Clin Pharmacokinet. oct 2014;53(10):891-906.

Participants

Coordination

Pr Pierre Delobel, infectiologue, CHU de Toulouse

Groupe de travail

Pr André Cabié, infectiologue, CHU de la Martinique - pilote du groupe « Traitement antirétroviral de l'adulte »
Dr Christine Jacomet, infectiologue, CHU de Clermont-Ferrand (jusqu'au 06/12/2022)
Pr Peggy Gandia, pharmacologue, CHU de Toulouse
Pr Cécile Goujard, interniste, AP-HP Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Mme Marianne L'Henaff, représentante associatif, Arcat, TRT-5 CHV
Pr Guillaume Martin-Blondel, infectiologue, CHU de Toulouse
Pr Sophie Matheron, infectiologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris
Dr Stéphanie Raymond, virologue, CHU de Toulouse (jusqu'au 13/12/2023)
Pr Matthieu. Revest, infectiologue, CHU de Rennes
Dr David Rey, infectiologue, CHU de Strasbourg
Dr Quentin Richier, infectiologue, AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris
Dr Cathia Soulié, virologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Roland Tubiana, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Mr Lucas Vallet, représentant associatif, AIDES, TRT-5 CHV

Groupe de lecture

Dr Sylvie Abel, infectiologue, CHU de la Martinique
Dr Clotilde Allavena, infectiologue, CHU de Nantes
Pr Antoine Bertolotti, dermatologue, CHU de La Réunion, Saint-Pierre
Dr Eric Billaud, infectiologue, COREVIH Pays de la Loire, CHU de Nantes
Dr Ornella Cabras, infectiologue, CHU de la Martinique
Pr Charles Cazanave, infectiologue, CHU de Bordeaux
Dr Agnès Certain, pharmacienne, AP-HP Hôpital Bichat, Paris
Dr Lise Cuzin, infectiologue, CHU de la Martinique
Dr Pierre De Truchis, infectiologue, AP-HP Hôpital Raymond Poincaré, Garches
Dr Sandra Fournier, infectiologue, AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris
Pr Sébastien Gallien, infectiologue, AP-HP Hôpital Henri Mondor, Créteil
Pr Jade Ghosn, infectiologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris
Dr Guillaume Gras, infectiologue, CHU de Tours
Dr Thomas Huleux, médecine généraliste, bureau des maladies infectieuses, conseil départemental de Seine-Saint-Denis, Saint-Denis
Pr Christine Katlama, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Marie Aude Khuong, infectiologue, CHG Delafontaine, Saint-Denis
Dr Aude Lucarelli, médecin généraliste, COREVIH de Guyane, Cayenne
Dr Romain Palich, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Pascal Pugliese, médecin généraliste, COREVIH PACA-Est, CHU de Nice

Groupe transversal de synthèse des recommandations VIH

Dr Fanny Alby-Laurent, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris
Dr Cédric Arvieux, infectiologue, CHU de Rennes
Pr Véronique Avettand-Fenoël, virologue, CHU d'Orléans

Pr Fabrice Bonnet, interniste, CHU de Bordeaux
Dr Julie Bottero, infectiologue, AP-HP Hôpital Avicenne, Bobigny
Pr Olivier Bouchaud, infectiologue, AP-HP Hôpital Avicenne, Bobigny
Pr André Cabie, infectiologue, CHU de la Martinique
Dr Karen Champenois, épidémiologiste, Inserm, Paris
Pr Antoine Cheret, infectiologue, CHU de la Guadeloupe
Dr Guillaume Conort, médecin généraliste, Penne-d'Agenais
Dr Cyrille Delpierre, épidémiologiste, Inserm, Toulouse
Dr Catherine Dollfus, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris (jusqu'au 19/03/2024)
Pr Albert Faye, pédiatre, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris
Mr Hugues Fischer, représentant associatif, Act Up Paris, TRT-5 CHV
Pr Cécile Goujard, interniste, AP-HP Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Dr Christine Jacomet, infectiologue, CHU de Clermont-Ferrand (jusqu'au 01/12/2022)
Dr Marie Lachatre, infectiologue, AP-HP Hôpital Cochin et Hôpital Necker, Paris
Pr Fanny Lanternier, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker, Paris
Mme Marianne L'Henaff, représentante associatif, Arcat, TRT-5 CHV
Dr Florence Lot, épidémiologiste, Santé publique France
Pr Alain Makinson, infectiologue, CHU de Montpellier
Pr Laurent Mandelbrot, gynécologue-obstétricien, AP-HP Hôpital Louis-Mourier, Colombes
Pr Sophie Matheron, infectiologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris
Dr Olivier Paccoud, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker, Paris
Mme Hélène Pollard, représentante associatif, Sol En Si, TRT-5 CHV
Dr David Rey, infectiologue, CHU de Strasbourg
Dr Quentin Richier, infectiologue, AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris
Pr Caroline Solas, pharmacologue, AP-HM Hôpital de la Timone, Marseille
Dr Cathia Soulie, virologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Roland Tubiana, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Stéphane Tuffier, médecin de Santé Publique, Copenhague, Danemark

Groupe transversal pharmacologie

Pr Peggy Gandia, pharmacologue, CHU de Toulouse (groupe de travail « Traitement ARV de l'adulte »)
Dr Rodolphe Garraffo, pharmacologue, CHU de Nice (groupe de travail « Dépistage et prise en charge des cancers chez les PVVIH »)
Dr Matthieu Gregoire, pharmacologue, CHU de Nantes (groupe de travail « Dépistage et prise en charge des cancers chez les PVVIH »)
Pr Caroline Solas, pharmacologue, AP-HM Hôpital de la Timone, Marseille (groupe de travail « Grossesse et VIH : désir d'enfants, soins de la femme enceinte, et prévention de la transmission mère-enfant »)

Remerciements

Le CNS, l'ANRS-MIE et la HAS tiennent à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus

Abréviations et acronymes

ABC	Abacavir
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANRS MIE	Agence nationale de recherche sur le sida, les hépatites virales et les maladies infectieuses émergentes
ARV	Antirétroviral
BIC	Bictegravir
BID	Deux fois par jour
CAB	Cabotegravir
CAB-LP	Cabotegravir longue durée d'action
CMV	Cytomegalovirus
CNS	Conseil national du SIDA et des hépatites virales
CV	Charge virale
ddC	Zalcitabine
ddI	Didanosine
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DOR	Doravirine
DRV	Darunavir
DRV/r	Darunavir/ritonavir
DTG	Dolutegravir
D4T	Stavudine
EFV	Efavirenz
ETP	Education thérapeutique
ETR	Etravirine
EVG	Elvitegravir
EVG/c	Elvitegravir/cobicistat
FTC	Emtricitabine
FVVIH	Femme vivant avec le VIH
HAS	Haute autorité de santé
HVVIH	Homme vivant avec le VIH
INI	Inhibiteur de l'intégrase
INNTI	Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI	Inhibiteur nucléos(t)idique de la transcriptase inverse
IO	Infection opportuniste
IP	Inhibiteur de protéase
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
NVP	Nevirapine
PCR	Réaction de polymérase en chaine
PrEP	Prophylaxie préexposition
PVVIH	Personne vivant avec le VIH
RAL	Raltegravir
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RPV	Rilpivirine
RPV-LP	Rilpivirine longue durée d'action
SA	Semaine d'aménorrhée
STP	Suivi thérapeutique pharmacologique
TAF	Tenofovir alafenamide
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
TME	Transmission mère-enfant

TPE	Traitement post-exposition
3TC	Lamivudine
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VVIH	Vivant avec le VIH
QTc	Espace QT corrigé
ZDV	Zidovudine

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

© Haute Autorité de santé – août 2024 – ISBN : 978-2-11-172667-3