
RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

RECOMMANDATION

**Adaptation du
traitement
antirétroviral en
situation d'échec
virologique chez
l'adulte vivant avec
le VIH**

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 dans le descriptif de la publication 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	Adaptation du traitement antirétroviral en situation d'échec virologique 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'adaptation du traitement antirétroviral en situation d'échec virologique chez l'adulte.
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 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
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. Pour son analyse la HAS a également pris en compte la base « Transparence-Santé » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liants aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les

	informations figurant dans la base « Transparence-Santé » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
Validation	Version du 19 août 2024
Actualisation	
Autres formats	Les recommandations et l'argumentaire sont téléchargeables sur site www.has-sante.fr

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 :

Sommaire

Préambule	6
1. Quelles sont les définitions de la réponse virologique au traitement antirétroviral ?	8
2. Quelles sont les causes de l'échec virologique ?	9
3. Quelles sont les conséquences de l'échec virologique ?	10
4. Quelle évaluation proposer dans une situation d'échec virologique ?	11
5. Quelles conduites à tenir proposer chez les adultes vivant avec le VIH-1 en échec virologique ?	13
5.1. Principes généraux	13
5.2. Conduite à tenir en cas d'une réplication virale faible (CV <200 copies/mL)	14
5.3. Conduite à tenir en cas d'un échec virologique avéré (CV >200 copies/mL)	15
6. Quelles particularités de l'adaptation du traitement antirétroviral chez les adultes vivant avec le VIH-2 en échec virologique	17
Table des annexes	18
Participants	35
Abréviations et acronymes	38

Préambule

Contexte

Afin d'atteindre les objectifs du traitement antirétroviral (ARV), il est nécessaire d'obtenir et de maintenir durablement le contrôle de la charge virale plasmatique (ARN VIH) (<50 copies/mL pour VIH-1, <40 copies/mL pour VIH-2), qui seule permet la restauration immunitaire, la prévention de la transmission du VIH, la réduction du risque de sélection de virus résistants, et la réduction de l'inflammation et de l'activation immunitaire qui contribuent à la morbidité associée à l'infection à VIH.

Les situations d'échec virologique doivent être détectées par des contrôles réguliers de la charge virale à (M1, M3, M6 puis tous les 6 mois), les causes devant être identifiées et corrigées précocement pour rétablir le succès virologique et prévenir l'accumulation de mutations de résistance. L'émergence de mutations de résistance sous traitement ARV a largement diminué au cours des 15 dernières années du fait de la puissance des ARV actuels et du monitoring virologique régulier. Dans la plupart des cas d'échec virologique, un traitement adapté permet d'obtenir le contrôle de la réplication virale. Les virus multirésistants sont actuellement principalement retrouvés chez des PVVIH ayant des histoires thérapeutiques anciennes et complexes.

Lors de l'adaptation d'un traitement ARV en succès, notamment en cas d'allègement thérapeutique, il est nécessaire de tenir compte du risque d'échec virologique.

Enjeux

Enjeux pour les patients

L'adaptation du traitement ARV en échec virologique permet de limiter la durée de réplication virale non contrôlée au cours de laquelle l'état clinique et immunologique peut se détériorer, des mutations de résistance aux ARV peuvent être sélectionnées et le risque de transmission du VIH augmente.

Enjeux de santé publique

L'adaptation du traitement ARV en échec virologique permet d'obtenir de nouveau le succès virologique avec des bénéfices individuels (réduction de la morbidité et de la mortalité associées au VIH) et collectifs (prévention de la transmission du VIH).

Patients concernés

Toutes les PVVIH-1 et/ou -2 adultes traitées par ARV en situation d'échec virologique. 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 traités 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 de suivre une personne traitée par 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'adaptation d'un traitement ARV en échec virologique chez les PVVIH adultes, en dehors de la grossesse et des enfants/adolescents (traités dans des chapitres spécifiques).

Questions

- Quelles sont les définitions de la réponse virologique au traitement antirétroviral ?
- Quelles sont les causes de l'échec virologique ?
- Quelles sont les conséquences de l'échec virologique ?
- Quelle évaluation proposer dans une situation d'échec virologique ?
- Quelles conduites à tenir proposer chez les adultes vivant avec le VIH-1 en échec virologique ?
- Quelles particularités de l'adaptation du traitement antirétroviral chez les adultes vivant avec le VIH-2 en échec virologique ?

1. Quelles sont les définitions de la réponse virologique au traitement antirétroviral ?

Le contrôle de la réplication virale ou contrôle virologique est défini par un ARN VIH-1 ≤ 50 copies/mL ou un ARN-VIH-2 ≤ 40 copies/mL dans le plasma.

Le succès virologique est défini par un contrôle de la réplication virale maintenu depuis au moins 6 mois sous traitement ARV. (Grade A)

Pour le VIH-2, le contrôle virologique n'est souvent pas un critère d'efficacité pertinent ou en tous cas suffisant, compte tenu de la fréquence élevée de PVVIH-2 ayant une charge virale spontanément indétectable. Le succès thérapeutique est au mieux défini par un critère composite associant réponse immunologique (gain de lymphocytes T CD4), contrôle virologique (ARN VIH-2 ≤ 40 copies/mL) et absence de progression clinique ou de décès. (AE)

L'échec virologique est défini comme l'incapacité d'obtenir ou de maintenir le contrôle de la réplication virale sous traitement ARV, c'est-à-dire la mise en évidence, sur deux prélèvements consécutifs espacés de deux à quatre semaines, d'un ARN VIH-1 > 50 copies/mL ou d'un ARN-VIH-2 > 40 copies/mL dans le plasma. (Grade A).

Parmi ces échecs, on peut distinguer les situations de réplication virale faible (ARN VIH < 200 copies/mL) et les échecs virologiques avec réplication plus élevée (ARN VIH ≥ 200 copies/mL) dont les conséquences et la prise en charge sont distinctes. Pour les mêmes raisons, on peut différencier aussi l'échec virologique initial ou réponse virologique incomplète (l'absence de contrôle de la réplication virale au-delà de 6 mois après l'instauration du traitement ARV) et l'échec virologique secondaire ou rebond virologique (perte du contrôle virologique après une période de succès virologique, confirmé sur deux prélèvements consécutifs). (Grade A)

- Le blip est défini comme une virémie transitoire de faible amplitude (< 1000 copies/mL) sur un prélèvement unique, non confirmée sur le prélèvement de contrôle au cours du mois suivant (sur lequel la réplication virale est de nouveau contrôlée). (AE)

2. Quelles sont les causes de l'échec virologique ?

Les facteurs en cause dans l'échec virologique sont multiples et souvent intriqués. On distingue des facteurs liés à l'observance, des facteurs liés au VIH et des facteurs liés aux traitements. Le facteur le plus fréquent est une observance insuffisante du traitement. (Grade A)

3. Quelles sont les conséquences de l'échec virologique ?

L'échec virologique sous traitement ARV expose les PVVIH aux mêmes risques que si elles n'étaient pas traitées (complications infectieuses et non infectieuses de l'infection à VIH, risque de transmission du VIH), et en plus, au risque de sélection de virus résistants aux ARV. (Grade A)

La sélection de ces virus résistants peut compromettre l'efficacité ultérieure du traitement ARV et ils peuvent être transmis à d'autres personnes, conduisant chez elles à un risque d'échec virologique initial. (Grade A)

4. Quelle évaluation proposer dans une situation d'échec virologique ?

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

Confirmer l'échec virologique :

La constatation d'une répllication virale plasmatique non contrôlée sous traitement ARV doit conduire à un contrôle rapproché de la charge virale dans un délai maximum de deux à quatre semaines. (Grade A)

La constatation, sur ce deuxième prélèvement, d'une répllication virale non contrôlée confirme l'échec et le distingue d'un blip. (AE)

Évaluer la situation clinique et immunologique de la personne :

Il est recommandé d'évaluer l'état clinique de la personne, de recueillir les antécédents d'infections opportunistes, et les valeurs du nadir et de la dernière détermination du taux lymphocytes T CD4 et du ratio de lymphocytes T CD4/CD8. (AE)

Évaluer l'observance :

Il est recommandé d'évaluer la qualité de l'observance et rechercher notamment des facteurs associés à une moins bonne observance. (Grade A)

Réaliser une évaluation pharmacologique :

Il est recommandé de vérifier l'adéquation des doses, le respect des horaires de prise, notamment vis à vis des repas et rechercher des interactions médicamenteuses. (AE)

Un suivi thérapeutique des ARV (i.e, détermination des concentrations plasmatiques en ARV selon les préconisations en vigueur) est recommandé en l'absence de cause évidente d'échec. (Grade B)

Reconstituer l'histoire thérapeutique complète et analyser les échecs précédents :

Il est recommandé de recueillir la tolérance et les motifs d'arrêt des traitements antérieurs. En cas d'antécédent d'échec virologique sous un traitement comportant une molécule pour laquelle le VIH a une faible barrière génétique à la résistance (3TC, FTC, INNTI, INI de 1^{re} génération), il faut considérer qu'il existe une résistance potentielle à ces ARV même si elle n'a pas été documentée par un test génotypique. (AE)

Effectuer un bilan des résistances :

Il est recommandé de réanalyser les résultats des tests génotypiques de résistance antérieurs avec la dernière version de l'algorithme de résistance (groupe AC43 de l'ANRS-MIE : www.hivfrenchresistance.org) et réaliser un nouveau test génotypique de résistance sur ARN VIH plasmatique sous le traitement ayant entraîné l'échec virologique ou dans les quatre semaines suivant l'arrêt du traitement par décision de la PVVIH (en dehors des traitements injectables à libération prolongée). (AE)

En cas d'échec d'amplification de l'ARN VIH plasmatique, la réalisation d'un test génotypique de résistance sur l'ADN VIH dans les cellules du sang périphérique peut être envisagée. L'interprétation des tests de résistance génotypique dans l'ADN VIH-1 cellulaire doit prendre en compte leur faible sensibilité (mauvaise valeur prédictive négative) et la présence fréquente de provirus défectifs, et l'interprétation du génotypage doit avoir lieu en RCP. (AE) Voir chapitre « Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH, et analyse de la résistance aux antirétroviraux »

5. Quelles conduites à tenir proposer chez les adultes vivant avec le VIH-1 en échec virologique ?

5.1. Principes généraux

En situation d'échec virologique, l'objectif est d'atteindre le succès virologique le plus rapidement possible. (Grade A)

Pour atteindre cet objectif, la conduite à tenir dépendra de la cause de l'échec, du niveau de l'échec, de la présence de mutations de résistance, et de l'histoire thérapeutique antérieure (nombre de lignes, motifs d'arrêt).

Dans la plupart des cas, le traitement ARV devra être modifié. Cependant, en cas de difficultés d'observance non liées à des effets indésirables, un changement de traitement n'est généralement pas la réponse la plus appropriée. (AE)

Avant d'arrêter un INTI actif sur le VHB (TDF, TAF, 3TC ou FTC), il est impératif de vérifier le statut VHB.

En cas d'infection évolutive par le VHB (présence de l'Ag HBs et/ou ADN VHB positif), il est recommandé de ne pas interrompre un traitement actif sur le VHB (TDF, TAF, 3TC ou FTC) au risque de survenue d'un rebond du VHB et d'hépatite fulminante. Si le ténofovir (TDF ou TAF) doit être interrompu, il doit être remplacé par l'entécavir (1 mg/j en cas d'antécédent de réplication du VHB sous 3TC ou FTC, sinon 0,5 mg/j). L'utilisation du 3TC ou du FTC comme unique molécule active contre le VHB n'est pas recommandée en cas d'infection chronique par le VHB en raison du risque d'émergence rapide de résistance à ces molécules. (Grade A)

En cas d'infection résolutive par le VHB (Ac anti-HBc positifs isolés sans ADN VHB, ou avec Ac anti-HBs positifs), l'interruption d'un traitement actif sur le VHB expose également à un risque de rebond du VHB. (Grade C)

- En cas d'immunodépression (en particulier traitement par anti-CD20, greffe de moelle osseuse), si le ténofovir doit être interrompu, il doit être remplacé par de l'entécavir, y compris en présence d'Ac anti-HBs et quel que soit leur taux. (Grade B)
- En l'absence d'immunodépression, l'interruption d'un traitement actif sur le VHB doit également si possible être évitée. Même en cas de présence d'Ac anti-HBs, et quel que soit leur taux, un risque faible mais non nul de réactivation persiste. (Grade C) Si le ténofovir doit être interrompu, l'utilisation de la 3TC ou FTC comme seule molécule active sur le VHB est acceptable en prévention d'une réactivation. (Grade C) Si l'interruption de toute molécule active sur le VHB est néanmoins réalisée, il est

recommandé de surveiller les ALAT +/- l'ADN VHB de façon mensuelle dans les 3 mois suivant l'interruption. (AE)

Chez les personnes n'ayant pas eu de contact antérieur avec le VHB et non immunisées contre ce virus (Ag HBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc négatifs) il est recommandé de proposer une vaccination contre le VHB. (Grade A)

Lorsque le traitement est modifié en raison de la détection de mutations de résistance, le nouveau schéma thérapeutique devra être construit avec **au moins deux et idéalement trois ARV actifs**, dont au moins un vis-à-vis duquel la barrière génétique du VIH à la résistance est élevée. (Grade A)

Il est déconseillé d'ajouter un seul ARV actif au schéma thérapeutique en cours en raison du risque très élevé d'échec. (Grade B)

Sauf cas particuliers exceptionnels, il n'est pas recommandé de réaliser des interruptions thérapeutiques. (AE)

5.2. Conduite à tenir en cas d'une répllication virale faible (CV <200 copies/mL)

En cas d'échec avec répllication virale faible (ARN VIH-1 <200 copies/mL), les causes identifiées lors du bilan d'évaluation de l'échec virologique doivent être corrigées : renforcement de l'observance, correction d'une interaction médicamenteuse, adaptation du schéma posologique guidée par le suivi thérapeutique pharmacologique. (AE)

Si le défaut d'observance est lié à des effets indésirables ou une inadéquation du schéma posologique avec le rythme de vie de la personne, un changement doit être considéré. La simplification du traitement (nombre de prises quotidiennes, nombre de comprimés par jour, taille des comprimés) peut permettre d'améliorer l'observance. (AE)

En dehors de ces situations d'inobservance, la persistance de la répllication virale, d'autant plus que celle-ci augmente et se rapproche du seuil de 200 copies/mL et que la personne reçoit un traitement pour lequel la barrière génétique du VIH à la résistance est faible, justifie une modification rapide de traitement pour prévenir la sélection de nouvelles mutations de résistance. (Grade A)

Si la PVVIH reçoit un traitement comportant des ARV pour lesquels la barrière génétique du VIH à la résistance est faible ou intermédiaire (3TC, FTC, INNTI, INI de 1^{re} génération), le risque de sélection de mutations de résistance supplémentaires augmente avec le niveau de répllication virale et sa durée. (Grade A) Le risque de sélection de mutations de résistance supplémentaires est plus faible en cas de traitement par un INI de 2^e génération ou un IP. (Grade A). Ce risque peut néanmoins exister vis-à-vis des autres ARV associés s'ils ne sont pas pleinement actifs.

Le choix, si possible guidé par les résultats des tests de résistance génotypiques sur ARN, ou à défaut sur ADN proviral, se portera de préférence vers un traitement comportant un INI de 2^e génération (BIC ou DTG) ou DRV/r associé à deux INTI. (Grade A)

Après un changement de traitement ARV pour échec virologique, un contrôle précoce (à M1) de la CV et de la tolérance du nouveau traitement est nécessaire. (AE)

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

En cas d'échec virologique confirmé (CV >200 copies/mL), une intervention rapide, dans les semaines suivant la mise en évidence de l'échec virologique, est nécessaire quel que soit le niveau de CD4 (Grade A).

La conduite à tenir sera guidée par les résultats des tests de résistance génotypiques.

Absence de détection de mutation de résistance :

Cette situation correspond dans la plupart des cas à un défaut d'observance. Les causes identifiées lors du bilan d'évaluation de l'échec virologique, telles qu'un problème d'observance ou une cause pharmacologique doivent être corrigées. (Grade B)

- Si le traitement actuel est bien toléré, sans interaction médicamenteuse ou alimentaire significative, il est raisonnable de poursuivre le même traitement tout en se concentrant sur l'amélioration de l'observance. (AE)
- Si le traitement est mal toléré ou s'il existe des interactions médicamenteuses ou alimentaires importantes, il faut proposer un changement de traitement. (AE)
- En cas d'échec d'un traitement intermittent 4-5j/7, il est proposé de revenir à un traitement continu 7 jours/7 en l'absence de mutations de résistance sur le génotypage réanalysé au moment de l'échec virologique, avec une vigilance particulière pour les traitements comportant un INNTI. (Grade A)

Un contrôle précoce (à M1) de la CV et de la tolérance du traitement est nécessaire après le renforcement de l'observance au traitement ou la modification du traitement. Si la charge virale reste >200 copies/mL, un nouveau test génotypique doit être proposé pour déterminer si un virus résistant n'a pas été sélectionné. (AE)

Mise en évidence de mutations de résistance :

La mise en évidence de nouvelles mutations de résistance sur le test génotypique de résistance impose une intervention rapide pour éviter leur accumulation, en particulier en cas de traitement pour lequel la barrière génétique du VIH à la résistance est faible. (Grade A)

Le traitement ARV doit être modifié et adapté en s'appuyant sur l'analyse de l'histoire thérapeutique et du génotype cumulé, réinterprété avec l'algorithme le plus récent. (Grade B)

Le choix du nouveau traitement est idéalement discuté au cours d'une RCP associant cliniciens, virologues et pharmacologues. (AE)

Avec les ARV actuellement disponibles, l'objectif d'obtenir une CV < 50 copies/mL peut être atteint dans la majorité des cas, y compris chez les PVVIH avec un long historique de traitement et la présence de mutations de résistance à plus d'une classe. (Grade A)

Lorsque le nombre de mutations est limité et ne concerne que les INTI (M184V/I et/ou 1 ou 2 mutations de type TAMs), ou les INNTI, il est recommandé d'utiliser 2 INTI (TDF, TAF ou ABC plus 3TC ou FTC) et, soit un INI de 2^e génération (BIC ou DTG), soit le DRV/r. (Grade A)

Lorsque les mutations de résistance concernent deux classes thérapeutiques ou plus, il est recommandé de construire une association en combinant INI de 2^e génération (BIC ou DTG), DRV/r, INTI et/ou INNTI (DOR ou ETR). (Grade B)

S'il n'est pas possible de construire une nouvelle association avec ces ARV, il sera nécessaire d'utiliser des antirétroviraux appartenant à de nouvelles classes thérapeutiques (LEN, FTR, IBA) ou d'anciens ARV de seconde ligne : enfuvirtide, MVC. (Grade A)

Le nouveau schéma thérapeutique devra être construit avec **au moins deux et idéalement trois ARV actifs**, dont au moins un pour lequel la barrière génétique du VIH à la résistance est élevée. (Grade A)

La poursuite du 3TC ou du FTC au sein de la combinaison ARV peut être proposée même en cas de mutation de résistance documentée (M184V/I) du fait d'un effet bénéfique résiduel. (Grade A)

Dans tous les cas, une monothérapie n'est pas recommandée. (Grade A)

L'interruption du traitement n'est pas recommandée. (AE)

Si le test génotypique de résistance montre une résistance à l'ensemble des médicaments disponibles, il est recommandé de ne pas modifier le traitement en cours dans l'attente de pouvoir proposer une multithérapie active. (Grade C)

Dans les situations de réplication virale résiduelle dans le LCS, il est recommandé de réaliser un génotypage de résistance, des tests de tropisme, et un suivi thérapeutique pharmacologique dans le plasma et le LCS pour guider l'adaptation du schéma thérapeutique. (AE)

Le degré de diffusion des ARV dans le LCS et le quotient inhibiteur dans le LCS sont des éléments à prendre en compte dans le choix thérapeutique. (AE)

Les molécules suivantes doivent être privilégiées dans les situations de réplication virale résiduelle dans le LCS : (Grade B)

- INTI : ABC, FTC ou 3TC, ZDV (en l'absence d'alternatives)
- INNTI : NVP, DOR
- IP/r : DRV/r (DRV/r 600/100 mg BID selon dosages pharmacologiques)
- INI : RAL, DTG (DTG 50 mg BID selon dosages pharmacologiques)
- Antagoniste de CCR5 : MVC (si tropisme R5 dans le LCS)

6. Quelles particularités de l'adaptation du traitement antirétroviral chez les adultes vivant avec le VIH-2 en échec virologique

Si la définition de l'échec virologique pour le VIH-2 est la même que pour l'infection à VIH-1 (non contrôle de la réplication virale), il faut rappeler le seuil d'ARN VIH-2 définissant le contrôle, <40 copies/mL, et la signification différente (plus faible d'un facteur 30) de la valeur de la charge virale VIH-2 lorsqu'elle est détectable. (AE)

Les principes de la gestion de l'échec pour le VIH-2 sont les mêmes que ceux recommandés dans le cadre de l'infection VIH-1 : (AE)

- Contrôler la charge virale sur un deuxième prélèvement,
- Vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse ou de problème d'observance,
- Réaliser un suivi thérapeutique pharmacologique pour évaluer le degré d'exposition aux ARV
- Réaliser les tests de résistance génotypique spécifiques du VIH-2 qui guideront le choix des molécules de relais.

Ce choix, plus limité que pour VIH-1, doit reposer sur l'interprétation de ces tests, au mieux par une équipe spécialisée dans l'infection VIH-2 ; une liste de mutations associées à la résistance, élaborée dans le cadre d'un consortium européen et un algorithme d'interprétation de la résistance est disponible sur le site de l'AC43 de l'ANRS (<https://hivfrenchresistance.org>). (AE)

Table des annexes

Annexe 1.	Considérations pharmacologiques pour le traitement antirétroviral	19
-----------	---	----

Annexe 1. Considérations pharmacologiques pour le traitement antirétroviral

Voir texte long et références bibliographiques de l'annexe pharmacologique dans l'argumentaire du chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral de l'adulte »

Les tableaux sont repris ici en annexe pour faciliter la lecture.

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	Eventuellement 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 »

6.1.1. Interprétations du STP des antirétroviraux et principales situations à risque d'interactions

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 gastro-résistante) [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	A 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 [5^e ; 95^e 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-2; ‡Valeur correspondant au 1^{er} quartile des Cmin à S8 de l'analyse poolée des essais de phase 3.

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

Diffusion des antirétroviraux dans le liquide cébrospinal (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%	m (R) : 128 (37-384) (n=54) (300 mg x2/j PO) M (R) : 75 (18-147) (n=12) (300 mg x2/j PO)
Emtricitabine	26 - 58%	M (R) : 84,4 (28,6-337,4) (n=24) (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg x1/j PO) M (IQR) : 63,5 (47,4-102) (n=43) (EFV/FTC/TDF 600/200/245 mg x1/j PO) m (R) : 56 (1,5-167) (n=54) (EFV/FTC/TDF 600/200/245 mg x1/j PO) m (R) : 109 (39-386) (n=21) (dose non renseignée)
Lamivudine	11 - 33%	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) M (R) : 97 (51-144) (n=17) (150-450 mg x1/j) M (R) : 46 (36-87) (n=11) (150 mg x2/j PO)
Ténofovir (TDF)	2 - 9%	M (IQR) : 5,0 (2,2-8,2) (n=117) (dose non renseignée) 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)) 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)) m (IQR/R) : 5,5 (2,7-11,3/<0,9-38,5) (n=77) (TDF 300 mg PO, dose unique)
Ténofovir (TAF)	3%	M (R) : 1,6 (0,7-4,3) (n=24) (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg PO, dose unique) M (IQR) : 0,51 (0,34-1,19) (n=9) (EVG/ COBI /FTC/TAF 150/150/200/10 mg PO, dose unique)
Zidovudine	60 - 98%	M (IQR) : 24 (12-46) (n=5) (dose non renseignée) M (R) : 38 (18-66) (n=8) (300 mg x2/j PO)

		m Cmin (SD) : 24 (7-41) (n=6) (2,5 mg/kg IV) m Cmax ± SD (R) : 347 ± 320 (106-962) (n=6) (2,5 mg/kg IV)
Inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse		
Efavirenz	0,5 - 0,6%	m (R) : 11,0 (2,1-18,5) (n=9) (600 mg PO, dose unique)
Etravirine	1 – 5%	M (R) : 7,24 (3,6-17,9) (n=12) (200 mg PO, dose unique) M (R) : 9,5 (2-38,9) (n=17) (dose non renseignée)
Nevirapine	60%	M (R) : 932 (219-1837) (n=9) (200 mg x2/j PO)
Doravirine	12%	M (R) : 58,6 (23-127) (n=15) (dose non renseignée)
Rilpivirine	1,4%	M (R) : 0,8 (0,5-1,6) (n=13) (TDF/FTC/RPV 245/200/25 mg PO, dose unique)
Inhibiteurs de la protéase		
Darunavir	0,6 - 0,9%	M (R) : 34,2 (16-212) (n=15) (600 mg x2/j PO) M (IQR) : 56,9 (39-81) (n=29) (600 mg x2/j PO) 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) M (IQR) : 16,4 (8,6-20,3) (n=7) (DRV/RTV 800/100 mg PO, dose unique) M (IQR) : 15,9 (6,7-31,6) (n=7) (DRV/COBI 800/150 mg PO, dose unique)
Lopinavir	0,2 - 0,9%	M (IQR) : 17,0 (12,1-22,7) (n=24) (LPV/RTV 400/100 mg x2/j PO) M (IQR) : 17,6 (15,1-30,2) (n=12) (dose non renseignée) m (SD) : 26,47 (6,67-46,2) (n=12) (dose non renseignée) M (IQR) : 11,2 (6,7-16,4) (n=10) (LPV/RTV 400/100 mg x2/j PO)
Ritonavir	0,1 - 0,2%	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) R : 1,9-23 (n=11) (dose non renseignée)
Atazanavir	0,9 – 1,1%	M (IQR) : 10,3 (<5-38) (n=68) (ATV/RTV 300-400/100 mg PO, dose unique) M (IQR) : 7,9 (<5-40) (n=11) (ATV 300-400 mg PO, dose unique)

		M (R) : 8,3 (0,6-40) (n=22) (ATV/RTV 300-400/100 mg x2/j PO)
Tipranavir	Pas de données	Non documenté
Inhibiteurs de l'intégrase		
Bictégravir	0,3 - 0,5%	M (R) : 11,8 (0,5-44,9) (n=24) (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg PO, dose unique) M (IQR) : 6,9 (4,8-10,9) (n=15) (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg PO, dose unique)
Dolutégravir	0,4%	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 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 M (IQR) : 7,3 (5,9-8,4) (n=15) (dose non renseignée) M (R) : 9,6 (3,6-22,8) (n=13) (50 mg PO, dose unique (n=12) ; 50 mg x2/j PO (n=1))
Elvitegravir	0,2 - 0,4%	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) 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))
Raltégravir	3 – 20%	M (R) : 31 (21-56) (n=41) (dose non renseignée) M (R) : 18,4 (2,0-126) (n=24) (400 mg x2/j PO) M (IQR/R) : 14,5 (9,3-26,1/6-94,2) (n=21) (400 mg x2/j PO)
Inhibiteurs d'entrée		
Maraviroc	1 – 3%	M (IQR) : 2,4 (1,5-4,0) (n= 7) (150 (n=5) ou 300 (n=2) mg x2/j PO) M (R) : 3,63 (1,83-12,2) (n=7) (dose non renseignée) M (R) : 2,585 (<0,5-7,22) (n=12) (150 mg x2/j PO)
Enfuvirtide	Faible diffusion dans le LCS	Non documenté
Forme long-acting (voie intra-musculaire)		
Cabotegravir-LP	0,3%	M (R) : 10,6 (5,3-24,5) (n=15) (600 mg IM/8 semaines) M (R) : 12,7 (8,2-15,9) (n=3) (400 mg IM/4 semaines)

Rilpivirine-LP

1,1%

M (R) : 1,84 (0-2,90) (n=15) (900 mg IM/8 semaines)

M (R) : 1,67 (1,4-2,47) (n=3) (600 mg IM/4 semaines)

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

Pathologies ou Co-infections fréquemment associées	Commentaires
Hépatite C	<p>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.</p> <p>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.</p>
Tuberculose ou autres infections à mycobactéries atypiques	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>Dans tous les cas, un STP de l'Efavirenz, du Raltégravir et du Dolutégravir est recommandé pour confirmer le choix du schéma posologique.</p> <p>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.</p>
Autres infections opportunistes traitées par antifongiques triazolés	<p>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.</p> <p>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 (Ralpivirine, Atazanavir, Lopinavir, Temsavir).</p> <p>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.</p>
Asthme Rhinite allergique	<p>Parmi les corticoïdes inhalés, seule la Béclo méthasone 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.</p>

Atteinte du SNC	Il est préférable d'éviter la prescription des antiépileptiques de 1 ^{re} 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'Ethinylestradiol >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 hypoglycémisants. 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 Dolutégravir 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 Saxagliptine 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	<p>En présence de Ritonavir ou Cobicistat, la Simvastatine est contre indiquée en raison de l'augmentation de son exposition (ASC).</p> <p>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.</p>
Dysfonction érectile HTAP	<p>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.</p>
Pathologies cardiovasculaires	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Un contrôle fréquent de l'INR est recommandé avec les AVK.</p> <p>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.</p>
Pathologies rhumatologiques	<p>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.</p> <p>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.</p>
Pathologies thyroïdiennes	<p>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.</p>
Système digestif	<p>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.</p> <p>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.</p>

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).

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

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

Mme Marlène Ouka, représentante associatif, Action Sida Martinique

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 de 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, représentant 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 Pitié-Salpêtrière, Paris

Mme Hélène Pollard, représentant 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 chaîne
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

