

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

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

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

Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux

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

Commission « *Traitement antirétroviral* »

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

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

Personne auditionnée

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

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

Introduction

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

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

Définitions

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

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

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

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

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

Evaluation d'un échec virologique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Peut être considéré comme actif un ARV :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Réplication virale résiduelle localisée dans un compartiment anatomique :

Réplication virale résiduelle dans le système nerveux central :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Réplication virale résiduelle dans le compartiment génital :

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

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

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

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

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

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

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

Références

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

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

Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

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

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

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

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

• Degré de force des recommandations

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

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

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

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

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

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

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

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

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