

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

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

Initiation d'un premier  
traitement antirétroviral  
(avril 2018)

## 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
----------------------	-------------------------------------

Les parties surlignées du texte sont celles qui ont été modifiées ou ajoutées en avril 2018 à la précédente version du chapitre (octobre 2017).

## Objectifs du traitement antirétroviral

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

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

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

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

## Initiation d'un premier traitement antirétroviral

### Personnes asymptomatiques

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

#### Bénéfices sur la morbi-mortalité

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

L'essai TEMPRANO ARNS, conduit dans 9 sites à Abidjan entre 2008 et 2012, a abouti à des conclusions similaires (7). Cet essai a inclus 2056 patients ne présentant pas de critère d'initiation d'un traitement ARV selon les recommandations OMS en cours, avec des CD4  $< 800/\text{mm}^3$ . Les PVVIH randomisés dans le bras 'traitement ARV immédiat' avaient un risque réduit de développer un des événements du critère principal composite (SIDA, cancer non-SIDA, infection bactérienne invasive ou décès, dans les 30 mois suivant l'inclusion), par rapport aux PVVIH randomisés dans le bras "initiation du traitement ARV selon les recommandations de l'OMS", avec un risque relatif de 0,56 (IC95 % : 0,41-0,76). Le bénéfice du traitement ARV immédiat était également démontré dans la sous-population des patients inclus avec un taux de CD4  $> 500/\text{mm}^3$ , avec un risque relatif de 0,56 (IC95 % : 0,33-0,94).

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

Il a par ailleurs été montré que l'initiation précoce d'un traitement est associée à une meilleure préservation du système immunitaire : maintien ou restauration d'un nombre de CD4  $> 500/\text{mm}^3$ , d'un rapport CD4/CD8  $> 1$ , préservation du nombre de lymphocytes CD4 mémoire central, de la diversité du répertoire T et notamment de la réponse T spécifique anti-VIH, réduction de la fibrose des tissus

lymphoïdes (8-10). Elle est aussi associée à une réduction de l'inflammation systémique chronique, dont les conséquences délétères au cours de l'infection VIH non contrôlée ont été établies sur le plan cardio-vasculaire, métabolique, osseux et neurologique, et dont certains marqueurs (en particulier le CD14 soluble) ont été associés de façon indépendante à la mortalité (11).

### **Réduction du risque de transmission du VIH**

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

Dans l'essai HPTN 052, conduit chez 1 763 couples sérodifférents pour le VIH (autant d'hommes que de femmes vivant avec le VIH, plus de la moitié de couples africains, nombre de CD4 compris entre 350 et 500 /mm<sup>3</sup> chez le conjoint séropositif), les conjoints vivant avec le VIH étaient randomisés pour débiter un traitement ARV dès la randomisation ou après diminution du nombre de CD4 sous le seuil d'initiation du traitement ARV ou apparition de symptômes liés au VIH. L'essai a été interrompu après un temps médian de suivi dans l'essai de 1,7 an en raison de la démonstration d'une réduction de 96 % du risque de transmission du VIH au conjoint (IC95 %: 73 %-99 %) (13).

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

### **Inconvénients potentiels d'une initiation précoce du traitement ARV**

Les médicaments antirétroviraux actuellement disponibles permettent presque toujours de construire un traitement simple et bien supporté. Il faut cependant prendre en compte les risques d'un défaut d'observance d'un traitement ARV précoce dont les bénéfices seraient mal perçus, avec l'exposition des patients à un contrôle imparfait de leur répllication virale et donc à un risque d'émergence de virus résistants, qui compromettrait certaines options thérapeutiques futures.

### **En conclusion**

- **Il est recommandé d'instaurer un traitement ARV chez toute personne vivant avec le VIH, quel que soit le nombre de lymphocytes CD4, y compris s'il est > 500 /mm<sup>3</sup> (AI).**
- L'initiation précoce du traitement ARV, quel que soit le nombre de lymphocytes CD4, est associée à d'autres bénéfices : cliniques (réduction des comorbidités associées à l'infection par le VIH), immunologiques (**BII**), réduction du risque de transmission du VIH (**AI**). Le patient doit être informé de ces bénéfices.
- Lorsque le niveau de CD4 est > 500/mm<sup>3</sup> et stable, le traitement peut être différé en cas de non-adhésion immédiate du patient au projet thérapeutique. Le médecin, en lien avec une équipe d'éducation thérapeutique et/ou un groupe de soutien, s'efforcera alors de préparer le patient à la mise en route ultérieure du traitement.

## **Diagnostic au moment de la primo-infection**

Des données récentes incitent à recommander l'initiation rapide (au mieux dans les 24-48 heures) du traitement au cours de la primo-infection (définie soit par une sérologie VIH négative associée à un ARN-VIH positif, soit par une sérologie positive avec un Western-blot négatif ou incomplet ( $\leq 1$  anticorps) (**AII**). Cette recommandation concerne les primo-infections symptomatiques, mais aussi les formes asymptomatiques révélées à l'occasion d'un dépistage, quel que soit le niveau des CD4 et de la CV (Cf. [chapitre "Primo-infection à VIH-1"](#)). En dehors de protocoles de recherche, un traitement initié au cours de la primo-infection ne doit pas être arrêté. La prise en charge de la primo-infection fait l'objet d'un chapitre spécifique dans ce rapport (Cf. [chapitre "Primo-infection à VIH-1"](#)).

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

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

Moins de 1 % des personnes vivant avec VIH-1 ont un contrôle spontané et prolongé de la réplication virale (« HIV controllers »). Le plus souvent, ce contrôle virologique s'accompagne du maintien prolongé d'un nombre élevé de CD4 (« long-term non progressors »). Il est donc nécessaire de s'assurer que le nombre de CD4 reste stable et  $> 500/\text{mm}^3$ , avant d'envisager un éventuel report de l'initiation du traitement ARV. Il est recommandé de proposer à ces personnes de participer à la cohorte ANRS CO21 CODEX.

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

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

### **Personnes présentant une infection opportuniste ou une complication liée au VIH (Cf. chapitre « infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »).**

Chez les patients ayant une complication liée au VIH (troubles cognitifs, encéphalopathie VIH) ou une infection ne relevant d'aucun traitement spécifique (LEMP, cryptosporidiose, microsporidiose...), le traitement ARV doit être initié sans délai pour restaurer l'immunité spécifique contre l'agent causal (**AI/BII**).

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

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

Dans la tuberculose méningée et la cryptococcose neuroméningée, le délai recommandé entre le traitement de l'IO et le traitement ARV est d'au moins quatre semaines, sous réserve d'une bonne évolution clinique et de la négativation des cultures dans la cryptococcose (**AI**). L'objectif est ici de diminuer la surmortalité immédiate en réduisant le risque d'IRIS (**AI**).

### **Personnes atteintes de cancers**

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

## Choix du premier traitement antirétroviral

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

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

<p>Sérologie VIH : un test ELISA de 4<sup>e</sup> génération et un test de confirmation par Western Blot avec différenciation VIH1/VIH2</p> <p>Numération des populations lymphocytaires T CD4/CD8</p> <p>Dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale VIH)</p> <p>Test génotypique de résistance du VIH (transcriptase inverse, protéase, intégrase] et détermination du sous-type VIH-1</p> <p>Recherche de l'allèle HLA-B*5701</p> <p>Hémogramme avec plaquettes</p> <p>Transaminases, <math>\gamma</math>GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée</p> <p>Créatininémie et estimation du DFG par la méthode MDRD ou CKD-EPI</p> <p>Phosphorémie à jeun</p> <p>Glycémie à jeun</p> <p>Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, LDL et HDL, triglycérides</p> <p>Recherche d'une protéinurie [bandelette urinaire] ou dosage du rapport protéinurie/créatininurie</p> <p>Marqueurs de l'hépatite virale B : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc</p> <p>Sérologie de l'hépatite virale C</p> <p>Sérologie de l'hépatite virale A [IgG]</p> <p>Sérologie de la syphilis</p> <p>Sérologie de la toxoplasmose</p> <p>test IGRA [Quantiféron ou T-spot TB] pour le dépistage de la tuberculose latente</p>
<p>Chez les femmes : consultation gynécologique avec cytologie cervicovaginale</p>
<p>Chez les HSH, sujets à partenaires multiples et femmes avec ATCD de condylomatose et/ou pathologie cervicale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- consultation proctologique pour le dépistage des lésions précancéreuses de l'anus.</li> <li>- prélèvements PCR à la recherche d'IST (chlamydia, gonocoque) au niveau anal, urétral et/ou pharyngé selon circonstances (absence de remboursement début 2018 du test gonocoque)</li> </ul>
<p>Chez les patients provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- radio thoracique</li> </ul>
<p>Si CD4 &lt;100/ mm<sup>3</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dosage de l'antigène cryptocoque et sérologie CMV (si positive: PCR CMV et fond d'œil )</li> </ul>

### Objectifs opérationnels du premier traitement

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

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

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

Chez certains patients, cet objectif n'est pas atteint à cette échéance et la CV ne devient  $< 50$  copies/ml qu'après plus de six mois de traitement. Ceci s'observe notamment lorsque la CV initiale est  $> 5 \log$  copies/ml ou les CD4  $< 200/\text{mm}^3$ . Chez ces patients, si la CV est  $< 200$  copies/ml à six mois et en décroissance régulière, il est possible d'attendre qu'elle devienne  $< 50$  copies/ml sous surveillance rapprochée pendant quatre à six mois sans intervention supplémentaire.

## Considérations pour le choix du premier traitement antirétroviral

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

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

En 2018, une trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI avec un 3<sup>ème</sup> agent. Il existe de nombreuses options validées en termes d'efficacité immunovirologique.

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

- le niveau de charge virale ( $<$  ou  $>$  à 100 000 copies/ml),
- la tolérance attendue du traitement,
- la facilité de prise en fonction des conditions et du rythme de vie du patient,
- les interactions médicamenteuses attendues avec d'éventuels autres traitements concomitants,
- les comorbidités, en particulier cardio-vasculaire, rénale, hépatique, les conduites addictives et les troubles psychiatriques, l'existence d'une tuberculose (Cf. infra),
- les résultats du test de résistance génotypique préthérapeutique,
- les conséquences potentielles d'un échec sur les options thérapeutiques ultérieures,
- les résultats de la recherche de l'allèle HLA-B\*5701,
- le coût du traitement.

Il faut par ailleurs avoir conscience que :

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

## Schémas recommandés comme premier traitement antirétroviral

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

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



Le tableau 2 résume les associations à utiliser préférentiellement pour l'initiation d'un premier traitement ARV, sans hiérarchie et sur la base des médicaments disponibles en avril 2018. La lecture de la colonne « Commentaires » permet d'adapter le choix de ce premier traitement à la situation individuelle du patient.

Si, à l'issue de l'analyse d'une situation individuelle, plusieurs associations décrites dans le tableau 2 peuvent être retenues chez un patient donné, le coût du traitement doit être considéré dans la prise de décision et les associations les moins chères doivent être privilégiées. Dans tous les cas, le choix du traitement antirétroviral de 1<sup>ère</sup> ligne doit être explicité et discuté avec le patient auquel il est prescrit. Le tableau 3 est destiné à éclairer le prescripteur sur le coût annuel des traitements qu'il prescrit.

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

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

2 INTI	INNTI	Nb cp/ Nb prises par jour	Commentaires
ténofovir alafénamide /emtricitabine 25/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	1/1	Uniquement si CV < 5 log copies/ml. Précaution si CD4 < 200/mm <sup>3</sup> Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 30 ml/min. Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	2/1	Uniquement si CV < 5 log copies/ml. Précaution si CD4 < 200/mm <sup>3</sup> Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée
2 INTI	INI		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	2/1	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
abacavir/lamivudine 600/300 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	1/1 ou 2/1*	Uniquement si HLA-B*5701 négatif Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
ténofovir alafénamide /emtricitabine 10/200 mg x 1	elvitégravir/c 150/150 mg x 1	1/1	Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 30 ml/min. Interactions médicamenteuses avec le cobicistat
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	raltégravir 1200 mg x 1 (2 comprimés de 600 mg)	3/1	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir
2 INTI	IP/r		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	darunavir/r 800/100 mg x 1	3/1	Intérêt particulier dans les indications suivantes : immunodépression profonde, charge virale plasmatique élevée, nécessité d'entreprendre un traitement rapidement, grossesse. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec le ritonavir

\* Si 2 INTI sous formes génériques

Les options thérapeutiques mentionnées sont toutes recommandées avec une force de recommandation A

**Tableau 3 : Coût de traitement des différentes associations d'antirétroviraux recommandées dans le tableau 2, classées par ordre croissant de prix (prix public ville TTC notifiés sur [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/index.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI) ; consulté en mars 2018).**

Associations recommandées - Noms commerciaux (DCI)	Coût mensuel (€)	Coût annuel (€)
TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + Edurant <sup>®</sup> (rilpivirine)	441,86	5 302
TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + Prezista <sup>®</sup> /Norvir <sup>®</sup> (darunavir/r, 800/100mgx1/j)	622,18	7 466
Odefsey <sup>®</sup> (ténofovir alafénamide/emtricitabine/rilpivirine)	620,33	7 444
TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + Isentress <sup>®</sup> (raltégravir 2 x 600 mg en une prise/j)	732,77	8 793
Abacavir/lamivudine (Gé) + Tivicay <sup>®</sup> (dolutégravir)	764,77	9 177
TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + Tivicay <sup>®</sup> (dolutégravir)	784,37	9 412
Genvoya <sup>®</sup> (ténofovir alafénamide/emtricitabine/elvitégravir /cobicistat)	881,48	10 578
Triumeq <sup>®</sup> (abacavir/lamivudine/dolutégravir)	927,74	11 133

### Choix des deux inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidiques de la trithérapie

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

#### Association ténofovirDF/emtricitabine

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

prescription du ténofovirDF devra être interrompue définitivement en cas de survenue d'insuffisance rénale aiguë, de syndrome de Fanconi ou de dégradation du DFG (**AII**).

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

#### ***Le ténofovir alafénamide, nouvelle formulation de ténofovir***

Une nouvelle prodrogue du ténofovir, le ténofovir alafénamide (TAF), permet d'obtenir des concentrations intra-cellulaires lymphocytaires de ténofovir 4 fois plus élevées du métabolite actif (ténofovir diphosphate) qu'avec le TDF, ce qui permet de l'administrer à des doses plus faibles (10 ou 25 mg/j vs. 245 mg/j avec le ténofovirDF), avec en conséquence des concentrations plasmatiques de ténofovir réduites de 90 % par rapport à celles qu'on obtient avec le ténofovirDF. Plusieurs études comparant TAF et TDF dans le cadre de diverses associations d'ARV ont montré la non-infériorité de TAF par rapport à TDF en termes d'efficacité virologique et une meilleure tolérance rénale et osseuse à court terme sous TAF que sous TDF. Les essais comparant chez des patients naïfs TAF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat à TDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat ont en revanche montré une augmentation significativement plus importante des paramètres lipidiques (cholestérol total, fractions LDL et HDL et triglycérides) sous TAF que sous TDF (Arribas JR, CROI 2017, Abs. 453).

La prescription de TAF est contre-indiquée chez l'adulte ayant une insuffisance rénale avec un DFG inférieur à 30 ml/mi.

L'utilisation du TAF plutôt que du TDF peut être envisagée sans précaution particulière chez les sujets ayant une infection chronique à VHB.

Deux associations fixes comportant du TAF sont commercialisées en France depuis 2017 : TAF(10mg)/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat (GENVOYA<sup>®</sup>) et TAF(25mg)/emtricitabine/rilpivirine (ODEFSEY<sup>®</sup>). Leurs prix publics sont inférieurs à ceux des associations similaires à base de ténofovir DF (respectivement STRIBILD<sup>®</sup> et EVIPLERA<sup>®</sup>) amenant à ne plus retenir ces formulations parmi les combinaisons recommandées en première ligne.

#### ***Association abacavir/lamivudine***

Elle offre aussi l'avantage de la simplicité de prise et de la tolérance. Le risque de survenue de syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir (incidence de 5 % environ) est le principal inconvénient de cette association mais ce risque peut être quasiment annulé par la recherche de l'allèle HLA-B\*5701 et la contre-indication définitive de toute prescription d'abacavir chez les personnes porteuses de cet allèle (22). Son efficacité et sa tolérance ont été confirmées dans plusieurs essais, en association avec efavirenz, lopinavir/r, atazanavir/r et dolutégravir.

Dans l'essai ACTG 5202, pour lequel la recherche de l'allèle HLA-B\*5701 n'était pas réalisée avant la mise sous traitement, abacavir/lamivudine s'est avéré moins efficace que ténofovirDF/emtricitabine chez les personnes ayant une CV > 5 log copies/ml, que ce soit en association avec atazanavir/r ou efavirenz (23). Chez les personnes ayant une CV < 5 log copies/ml, il n'y avait pas de différence entre abacavir/lamivudine et ténofovirDF/emtricitabine en termes d'efficacité virologique, que ce soit en association avec atazanavir/r ou efavirenz.

Dans l'essai ASSERT, abacavir/lamivudine a été comparé à ténofovirDF/emtricitabine en association avec efavirenz. Il s'agissait d'un essai randomisé ouvert dont l'objectif principal était de comparer la tolérance rénale des deux traitements. L'efficacité virologique était moins bonne pour abacavir/lamivudine que pour ténofovirDF/emtricitabine (24).

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

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

### **Autres associations de deux INTI**

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

#### **En conclusion**

- Les associations TDF/emtricitabine, TAF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine doivent être utilisées préférentiellement dans une première trithérapie.
- Les associations TDF/emtricitabine et TAF/emtricitabine doivent être préférées à abacavir/lamivudine si la CV est  $\geq 5$  log copies/ml sauf lorsque le 3<sup>ème</sup> agent est le dolutégravir ou en cas de risque rénal pour TDF/emtricitabine.
- Lorsque la CV est  $< 5$  log copies/ml, le choix entre abacavir/lamivudine, TDF/emtricitabine ou TAF/emtricitabine peut être fait au cas par cas en tenant compte d'éléments comme une co-infection par le VHB ou une altération de la fonction rénale.
- L'association TDF/emtricitabine doit être utilisée avec précautions en cas de clairance de la créatinine  $< 80$  ml/min ou de risque d'insuffisance rénale, notamment en cas d'association avec un autre médicament néphrotoxique; elle doit être évitée, sauf cas particulier, si la clairance de la créatinine est  $< 50$  ml/min et elle est contre-indiquée si la clairance de la créatinine est  $< 30$  ml/min.
- Le TAF est contre-indiqué si le DFG est  $< 30$  ml/min.
- L'association abacavir/lamivudine ne peut être utilisée que chez des patients non porteurs de l'allèle HLA B\*5701.

### **Le choix du 3ème agent**

#### **Trithérapie avec IP comme 3<sup>ème</sup> agent**

L'utilisation d'un IP ne peut se concevoir que potentialisée par l'addition d'une faible dose de ritonavir (100 mg/j) (IP/r). Parce que le VIH a une barrière génétique plus élevée vis-à-vis des IP que des INNTI, les IP n'entraînent que rarement des résistances précoces à l'ensemble des médicaments de la classe quand les concentrations plasmatiques sont insuffisantes (notamment du fait d'une observance imparfaite). Pour cette raison, le choix d'un IP/r pour initier un premier traitement antirétroviral trouve son intérêt chez les patients à un stade avancé d'immunodépression, ayant une charge virale plasmatique élevée, devant entreprendre un traitement antirétroviral sans délai, à un moment où le résultat du test génotypique de résistance pré-thérapeutique peut ne pas être encore disponible ou encore lorsque l'éducation thérapeutique du patient a été limitée. C'est également une indication préférentielle dans l'instauration d'un premier traitement antirétroviral chez une femme enceinte ou ayant un projet de procréation. Une première trithérapie comportant un IP/r fait souvent l'objet d'une optimisation vers un traitement plus simple et mieux toléré à l'occasion du bilan d'évaluation après l'obtention d'une charge virale  $< 50$  copies/ml et son maintien pendant au moins 6 mois (Cf. [chapitre "Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique"](#)).

#### *Darunavir/r*

Le darunavir/r a été comparé au lopinavir/r dans l'essai randomisé ARTEMIS chez 689 patients naïfs à la dose de 800/100 mg une fois par jour. Sur le plan de l'efficacité virologique, la non-infériorité du darunavir a été démontrée. Une efficacité virologique supérieure a également été montrée dans cette étude dans le sous-groupe des patients ayant une CV initiale  $> 5$  log copies/ml. L'efficacité immunologique est identique. La tolérance clinique, notamment digestive et la tolérance lipidique sont meilleures (25;26). Peu de données sont disponibles quant à l'association abacavir + lamivudine + darunavir/r.

#### *Atazanavir/r*

Le groupe d'experts a décidé de ne plus retenir l'atazanavir/r dans les options préférentielles comme 3<sup>ème</sup> agent d'une première trithérapie car il est moins bien toléré que le darunavir/r, à court, moyen et long terme (ictère, tolérance rénale, risque de lithiase), et n'apporte pas de bénéfice en termes d'efficacité ou de simplicité par rapport à darunavir/r (27).

#### *En conclusion*

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

### **Trithérapie avec un INNTI comme 3<sup>ème</sup> agent**

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

- le taux de résistance primaire aux INNTI (3 % en 2014 en primo-infection en France), qui impose la connaissance du résultat du test génotypique de résistance avant d'entreprendre un tel schéma thérapeutique ;
- la faible barrière génétique du VIH vis-à-vis des INNTI, qui expose en cas de défaut d'observance ou en cas d'interaction au risque de sélection rapide de virus résistant non seulement aux médicaments utilisés mais à l'ensemble des INNTI de première génération (efavirenz, névirapine) et aux INTI (notamment lamivudine et emtricitabine) présents dans le schéma thérapeutique. L'étravirine reste habituellement actif sur les virus ayant des mutations de résistance aux INNTI de première génération. Cependant les mutations sélectionnées par l'exposition à la rilpivirine peuvent conférer une résistance croisée à l'étravirine (mutation au codon 138 de la transcriptase inverse, Cf. [chapitre "Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux"](#)).

Les tests de résistance actuellement utilisés en pratique clinique ne permettent pas la détection de populations résistantes minoritaires en dessous d'un seuil correspondant à 20 % de la population virale globale (Cf. [chapitre "Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux"](#)). Plusieurs études ont montré une relation entre la présence de virus minoritaires portant des mutations associées à la résistance aux INNTI et un échec à un traitement comportant des médicaments de cette classe. Cependant des recommandations sur l'intérêt de la détection des populations résistantes minoritaires ne peuvent pas être formulées dans l'état actuel des connaissances. L'utilisation des INNTI nécessitera donc d'accorder une attention particulière à la diminution de la charge virale puis à son indétectabilité dans l'année qui suit l'instauration du traitement.

#### *Efavirenz*

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

#### *Rilpivirine*

La rilpivirine a été évaluée à la dose de 25 mg une fois par jour dans deux essais randomisés en double aveugle contre efavirenz en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine (28-30). Dans l'analyse globalisée de ces deux essais, la non-infériorité de la rilpivirine en termes d'efficacité virologique a été démontrée à 96 semaines (pourcentage de patients ayant une CV < 50 copies à 96 semaines de 76 % et 77 % respectivement sous rilpivirine et efavirenz) (30). Cependant, le taux de succès virologique était moins bon en cas de CV initiale supérieure à 5 log copies /ml et de nombre de CD4 inférieur à 200 /mm<sup>3</sup>. En cas d'échec virologique, les virus isolés à l'échec présentaient plus souvent des mutations de résistance aux autres INNTI et à emtricitabine/lamivudine et ténofovir après échec sous rilpivirine qu'après échec sous efavirenz. En revanche, les arrêts pour effet indésirable et l'aggravation du profil lipidique étaient moins fréquents sous rilpivirine que sous efavirenz.

La rilpivirine est formulée seule et en association fixe en un comprimé par jour (ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine **et TAF/emtricitabine/rilpivirine**) et doit être prise au cours d'un repas. La prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons est contre-indiquée, celle des anti-H2 sera faite avec précaution en raison d'un risque de diminution de la concentration plasmatique de rilpivirine. Cette combinaison a été évaluée dans un essai randomisé ouvert (essai STAR) contre un comprimé par jour de l'association ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz. Sa non-infériorité a été démontrée chez l'ensemble des patients étudiés, et même sa supériorité en cas de CV initiale inférieure à 5 log copies/ml. Le taux d'échec virologique était identique dans les deux bras mais le taux de mutations de résistance à l'échec était plus élevé dans le bras ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine que dans le bras ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz en cas de CV à l'inclusion > 5 log copies /ml. La tolérance clinique et biologique était meilleure sous ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine que sous ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz (31).

#### *En conclusion*

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

### **Trithérapie avec INI comme 3<sup>ème</sup> agent**

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

#### *Raltégravir*

Le raltégravir est le premier représentant de la classe des INI et s'administre en deux prises par jour. Le raltégravir à la dose de 400 mg 2 fois par jour a été comparé à l'efavirenz en association avec ténofovirDF/emtricitabine chez 566 patients naïfs dans le cadre de l'essai randomisé en double aveugle STARTMRK. La non-infériorité du raltégravir a été démontrée en termes d'efficacité virologique. La tolérance du traitement avec raltégravir était significativement meilleure que celle du traitement avec efavirenz (32). La rapidité de décroissance de la charge virale était plus importante avec raltégravir qu'avec efavirenz (32;33). La fréquence de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique était faible et comparable dans les 2 bras.

Le raltégravir à la dose de 400 mg 2 fois par jour a également été comparé avec atazanavir/r (300/100 mg 1 fois par jour) et darunavir/r (800/100 1 fois par jour) en association avec ténofovirDF/emtricitabine chez 1809 patients naïfs dans un essai randomisé d'équivalence sans insu pendant 96 semaines (essai ACTG 5257). Le raltégravir s'est avéré supérieur aux 2 inhibiteurs de protéase sur le critère de jugement principal composite (délai de survenue d'un échec virologique ou d'un arrêt de traitement pour intolérance). En termes d'incidence cumulée d'échecs virologiques, le raltégravir était équivalent aux deux IP/r. Les proportions d'arrêt de traitement pour intolérance étaient de 1,3 %, 5,3 % et 15,7 %, respectivement pour raltégravir, darunavir/r et atazanavir/r. Les proportions de patients ayant une charge virale plasmatique < 50 copies/ml à S96 étaient de 80 %, 73 % et 63 %, respectivement pour raltégravir, darunavir/r, atazanavir/r (analyse ITT snapshot, arrêt de traitement = échec). La fréquence de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique était plus élevée dans le bras raltégravir (3 %) que dans les bras darunavir/r (0,7 %) et atazanavir/r (1,5 %) (27). Peu de données sont disponibles quant à l'association abacavir + lamivudine + raltégravir.

Depuis avril 2018, une nouvelle forme galénique de raltégravir en comprimés à 600 mg est commercialisée. La prise de deux comprimés de 600 mg une fois par jour permet d'obtenir des aires sous courbe de concentrations plasmatiques supérieures à celles obtenues avec la prise de trois comprimés de 400 mg une fois par jour ou d'un comprimé de 400 mg deux fois par jour (34). Un essai randomisé en double aveugle chez 802 patients naïfs de traitement a démontré la non-infériorité en terme de succès virologique à 48 semaines de l'administration de deux comprimés de 600 mg en une prise par jour par rapport à l'administration d'un comprimé de 400 mg deux fois par jour. La fréquence des effets indésirables était similaire pour les 2 modes d'administration (35). Le coût de traitement journalier est identique avec cette nouvelle formulation. Il est donc maintenant recommandé d'utiliser cette nouvelle forme galénique de raltégravir lorsqu'on le choisit comme troisième agent pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral.

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

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

#### *Recommandation :*

L'efficacité et la tolérance de l'association ténofovirDF/emtricitabine + raltégravir ont été démontrées dans trois essais randomisés bien conduits. Cette association doit être administrée désormais en une prise quotidienne en utilisant la nouvelle formulation de raltégravir à 600 mg administrée à raison de deux comprimés pris simultanément (soit 1200 mg). Elle expose à un risque de sélection de mutations de résistance (tant aux INI qu'aux INTI) en cas d'échec virologique. Le groupe d'experts recommande que cette association fasse partie des options thérapeutiques recommandées en première ligne, notamment pour la gestion d'interactions médicamenteuses (exemple : co-infection tuberculose) (**BI**).

### *Elvitégravir/cobicistat*

L'elvégravir est commercialisé sous forme d'un comprimé unique quotidien contenant ténofovirDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat et depuis 2017, d'un comprimé unique quotidien contenant ténofovir alafénamide/emtricitabine/elvégravir/cobicistat (39). L'elvégravir dont la voie métabolique principale passe par le cytochrome P450 doit être utilisé en association avec le cobicistat, inhibiteur puissant de ce cytochrome, ce qui nécessite des précautions en termes de gestion d'interactions médicamenteuses.

L'association fixe ténofovirDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat a été évaluée dans 2 essais randomisés, comparée à l'association fixe ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz (40) dans l'un des essais, et à l'association ténofovirDF/emtricitabine + atazanavir/r dans l'autre (41). Les 2 essais ont démontré la non-infériorité de ténofovirDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat en termes d'efficacité virologique, jusqu'à S96 et au-delà (42-45). La fréquence de sélection de virus résistants aux INI au diagnostic de l'échec virologique était faible dans les bras elvégravir des deux essais, comparable à celle observée sous efavirenz mais plus élevée que sous atazanavir/r. La tolérance clinique de l'association était bonne, les effets indésirables les plus fréquents étant diarrhée, nausées et céphalées.

Le cobicistat inhibe la sécrétion tubulaire active de créatinine, ce qui entraîne une élévation de la créatininémie et une diminution de la clairance de la créatinine estimée, sans toutefois de réduction du DFG (46). Cette élévation de la créatininémie est observée dans les quatre premières semaines et se stabilise ensuite. Elle doit être distinguée des tubulopathies induites par ténofovirDF, ce qui nécessite une surveillance régulière de la fonction rénale, de la protéinurie, de la glycosurie et de la phosphorémie. L'élévation de la créatininémie induite par le cobicistat étant généralement < 35 µmol/l, toute élévation supérieure doit rendre attentif à l'existence d'une insuffisance rénale d'autre cause ou d'une tubulopathie proximale. Il est donc indispensable d'effectuer une mesure de la créatininémie, dans le même laboratoire, immédiatement avant et 4 semaines après l'introduction d'un traitement par ténofovirDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat.

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

Une étude randomisée en double aveugle ayant comparé, chez 1733 patients naïfs, les associations ténofovirDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat et TAF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat - sous forme d'associations fixes de 1 cp/j - a démontré la non-infériorité de l'association à base de TAF sur le critère principal, charge virale < 50 copies/mL à 48 semaines (92 % sous combinaison TAF vs. 90 % sous combinaison ténofovirDF, IC95 % de la différence, -0,7 ; +4,7 %). Sur les critères secondaires rénaux et osseux, l'association à base de TAF était significativement mieux tolérée (39) : augmentation moindre de la créatininémie (moyenne, + 0,8 vs + 1,2 mg/L; p<0,0001), fréquence moindre de protéinurie (-3 % vs +20 %; p<0,0001), et moindre diminution de la densité minérale osseuse au niveau du rachis (-1,30 vs -2,86 %; p<0,0001) et de la hanche (-0,66 vs -2,95 %; p<0,0001). En revanche, on observait une augmentation significativement plus importante des paramètres lipidiques (cholestérol total, fractions LDL et HDL et triglycérides) sous TAF que sous TDF. Les données collectées à la semaine 96 (47) et S144 (Arribas JR, CROI 2017, Abs. 453) confirment ces résultats.

L'association TAF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat est désormais disponible en France, à un prix inférieur à celui de ténofovirDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat à laquelle elle doit donc être préférée.

### *Recommandation :*

L'efficacité et la tolérance de l'association ténofovirDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat ont été démontrées dans deux essais randomisés bien conduits. L'association TAF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat a une efficacité identique, une meilleure tolérance rénale et osseuse et un coût plus faible que l'association TDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat. Elle est disponible sous forme combinée en un comprimé par jour. Les interactions médicamenteuses liées au cobicistat, l'augmentation des lipides et un recul d'utilisation encore limité en constituent les principales limites. Le groupe d'experts recommande que cette association TAF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat fasse partie des options thérapeutiques recommandées en première ligne, à la place de l'association TDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat (**BI**).



### *Dolutégravir*

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

SPRING-2 comparait en double aveugle et double placebo dolutégravir (50 mg une fois par jour) et raltégravir (400 mg 2 fois par jour) en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine chez 822 patients naïfs (48). La non-infériorité virologique du dolutégravir a été démontrée à S48 et confirmée à S96 (49). La fréquence des effets indésirables n'était pas différente dans les 2 bras, avec 2 % d'effets indésirables ayant conduit à l'arrêt de traitement.

SINGLE comparait en double aveugle et double placebo dolutégravir (50 mg une fois par jour) + abacavir/lamivudine avec l'association fixe de référence ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz chez 833 patients naïfs (50). La supériorité virologique de l'association dolutégravir/abacavir/lamivudine a été démontrée à S48 et confirmée à S144 (51). En termes de tolérance, il y a eu moins d'arrêts de traitement pour effet indésirable dans le bras dolutégravir/abacavir/lamivudine que dans le bras ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz (2 % vs 10 %), et l'impact sur les paramètres du remodelage osseux était moindre (52).

FLAMINGO comparait sans insu dolutégravir (50 mg une fois par jour) et darunavir/r (800/100 mg une fois par jour) en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine chez 484 patients naïfs (53). La supériorité virologique du dolutégravir a été démontrée à S48. Dans le bras dolutégravir, il y a eu 2 % d'arrêt de traitement pour effet indésirable, avec moins de diarrhée et d'élévation du LDL cholestérol que dans le bras darunavir/r.

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

Le dolutégravir entraîne une augmentation attendue, de l'ordre de 10 %, de la créatininémie, et par voie de conséquence une diminution de la clairance estimée de la créatinine, liée à l'inhibition du transporteur organique de cations, OCT2. Cette inhibition bloque la sécrétion tubulaire de la créatinine, d'où l'augmentation de la créatinine sérique, mais sans modification du DFG mesurée par exemple par la clairance du iohexol (54). Dans les essais SINGLE, SPRING-2 et FLAMINGO, il n'y a eu aucun cas de tubulopathie ni d'arrêt du dolutégravir pour toxicité rénale.

La tolérance du dolutégravir est globalement bonne, avec moins de 2 % d'arrêt de traitement pour effet indésirable dans les 3 essais pivots décrits ci-dessus. Des effets indésirables neuropsychiques (troubles du sommeil, anxiété, céphalées, vertiges et troubles de la concentration) ont été décrits avec les trois INI et sont associés à des arrêts plus fréquents de traitement pour le dolutégravir dans des études retrospectives (55;56). Les patients doivent être prévenus du risque de leur survenue.

#### *Recommandation :*

L'efficacité et la tolérance du dolutégravir en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine ont été démontrées dans 3 essais randomisés bien conduits. L'association du dolutégravir avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine a l'avantage d'être administrée en une prise par jour, de ne pas nécessiter de potentialisateur pharmacologique et d'exposer à peu d'interactions médicamenteuses. Le faible recul et les effets indésirables neuropsychiques du dolutégravir en constituent les limites actuelles. Le groupe d'experts recommande que l'association du dolutégravir avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine fasse partie des options thérapeutiques recommandées en première ligne (**B1**).

### **Schémas autres que 2 INTI + 3<sup>ème</sup> agent**

#### **Raltégravir + Darunavir/r sans INTI en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne**

Dans l'essai NEAT 01/ANRS 143 (essai randomisé de non-infériorité sans insu pendant 96 semaines), le raltégravir à la dose de 400 mg 2 fois par jour a été comparé avec ténofovirDF/emtricitabine à la dose de 1 comprimé par jour en association avec darunavir/r à la dose de 800/100 mg une fois par jour chez 805 malades naïfs d'antirétroviraux. La non infériorité de la bithérapie raltégravir + darunavir/r par rapport au traitement de référence a été démontrée sur le critère de jugement principal (délai de survenue d'un échec virologique ou clinique), mais en analyse

par sous-groupes, la non infériorité n'est pas retrouvée lorsque la charge virale plasmatique à l'inclusion était  $> 5 \log$  copies/ml et lorsque le nombre de lymphocytes CD4 à l'inclusion était  $< 200/\text{mm}^3$ . La fréquence des effets indésirables était comparable dans les 2 bras. En cas d'échec virologique, aucune mutation de résistance n'a été identifiée sous trithérapie alors que des mutations sur le gène de l'intégrase ont été sélectionnées chez 5/29 patients du bras raltégravir + darunavir/r (57;58).

*Recommandation :*

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

## Situations particulières pour le choix du premier traitement antirétroviral

### Femmes

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

- S'il existe un désir de grossesse exprimé et en l'absence d'utilisation de contraception, la préférence ira vers un schéma sans INNTI, en raison du risque neurologique associé à l'exposition embryonnaire à l'efavirenz (59), du risque d'hypersensibilité et d'hépatotoxicité de la névirapine, et de l'absence d'expérience avec la rilpivirine en début de grossesse. Dans la classe des INI, seul le raltégravir bénéficie d'une expérience suffisante permettant son utilisation au cours de la grossesse.
- En l'absence de désir de grossesse chez une femme utilisant une contraception œstroprogestative ou un traitement hormonal substitutif, il faut vérifier les interactions potentielles avec les œstroprogestatifs oraux (Cf. annexe « pharmacologie et interactions » des recommandations), dont l'efficacité peut être diminuée par les IP/r et les INNTI, ou la toxicité majorée (risque thromboembolique).

### Primo-infection

Le choix du traitement au moment de la primo-infection comporte quelques particularités tenant compte du court délai d'initiation de celui-ci et de l'épidémiologie des résistances. Dans ce contexte où le traitement doit être débuté rapidement, on ne dispose généralement pas des résultats de la recherche de l'allèle HLA-B\*5701 ni du test génotypique de résistance. Le choix d'une trithérapie privilégiera donc l'association de ténofovirDF/emtricitabine, en l'absence de maladie rénale, et d'un IP/r, ce d'autant que la CV est élevée. La discussion du 3<sup>ème</sup> agent doit prendre en considération la tolérance immédiate de la molécule prescrite, sa puissance virologique, sa barrière génétique et les risques d'observance non optimale en l'absence d'éducation thérapeutique préalable. Les IP/r ont été les plus étudiés au moment de la primo-infection. On ne dispose pas de résultats d'essai avec un INI utilisé comme 3<sup>ème</sup> agent en primo-infection mais les résultats des essais réalisés chez les patients naïfs ayant une charge virale élevée peuvent être transposés dans la situation particulière de la primo-infection, conduisant à favoriser le dolutégravir comme alternative aux IP/r. Le bénéfice de schémas intensifiés a été évalué en particulier dans l'essai ANRS OPTIPRIM, qui ne montre pas de différence immunovirologique à S48 entre le bras de référence (trithérapie avec ténofovirDF/emtricitabine et darunavir/r) et un bras intensifié avec maraviroc et raltégravir (60).

Une trithérapie comportant ténofovirDF/emtricitabine + darunavir/r ou dolutégravir est recommandée en 2017. L'ajout d'un ARV supplémentaire n'est pas recommandé. Le schéma thérapeutique ultérieur sera adapté en fonction du profil de résistance, avec un relais si possible par un schéma simplifié. Un chapitre spécifique des recommandations est consacré à la primo-infection (Cf. [chapitre "Primo-infection à VIH-1"](#)).

## **Immunodépression profonde (CD4 < 200/mm<sup>3</sup>) sans infection opportuniste identifiée**

Le choix repose sur les mêmes options que celles proposées chez les personnes asymptomatiques, en tenant compte du fait que le niveau bas de CD4 est généralement associé à une CV élevée. Les essais ayant testé des quadrithérapies associant deux INTI, un IP et un INNTI n'ont pas montré de bénéfice par rapport à une trithérapie, mais ont conclu à des effets indésirables plus fréquents. Chez des patients asymptomatiques ayant moins de 100 CD4/mm<sup>3</sup> ou symptomatiques ayant moins de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, l'essai randomisé ANRS APOLLO a montré que l'adjonction d'enfuvirtide à une trithérapie conventionnelle n'améliorait pas la restauration des CD4 malgré une meilleure réponse virologique à six mois (61). Des essais d'intensification de trithérapie comportant un IP/r sont en cours dans des situations particulières, dont l'essai ANRS OPTIMAL destiné aux patients au stade sida ou asymptomatiques mais très immunodéprimés.

## **Lors du diagnostic et traitement d'une infection opportuniste majeure**

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

En cas de tuberculose traitée par rifampicine, les options pour le 3<sup>ème</sup> agent sont l'efavirenz à dose standard (600 mg/j) (62), le raltégravir à dose standard (400 mg deux fois/j) (63) ou le dolutégravir à double dose (50 mg 2 fois par jour). La prescription de Darunavir/r impose de remplacer la rifampicine par la rifabutine à dose réduite (150 mg tous les deux jours) et doit donc être évitée dans la mesure du possible. La prescription d'autres ARV (rilpivirine, étravirine, elvitégravir) n'est pas recommandée en raison d'une forte diminution des concentrations d'ARV, comportant un risque d'inefficacité virologique, que ce soit en association avec rifampicine ou rifabutine.

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

## **Personnes hémophiles**

En 2017, tous les schémas recommandés en première ligne peuvent être utilisés sans précautions particulières chez les hémophiles.

## **Personnes recevant une chimiothérapie anticancéreuse**

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

## **Personnes transplantées ou candidates à une transplantation**

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

Les points importants à considérer sont :

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

Ces interactions seront prises en compte en cas d'introduction d'ARV chez un transplanté. Dans cette situation, le suivi de l'infection par le VIH doit être rapproché, en lien avec l'équipe de transplantation, avec adaptation posologique des immunosuppresseurs au vu de leurs concentrations

sanguines (Cf. annexe « pharmacologie et interactions » des recommandations). L'essai ANRS LIVERAL a montré la bonne tolérance de raltégravir chez des patients en attente de transplantation hépatique, ainsi que la persistance de la réponse virologique et la stabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du raltégravir. L'essai ANRS TREVE étudie actuellement le raltégravir chez l'insuffisant rénal candidat à la transplantation.

### **Personnes à risque cardiovasculaire élevé**

Diverses études observationnelles ont mis en évidence un lien entre l'exposition à certains ARV et une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Ce lien est démontré pour le lopinavir/r, est discuté pour l'abacavir, inexistant pour le ténofovir, la névirapine ou l'efavirenz (64). Des données récentes issues de la cohorte D:A:D montrent également une augmentation du risque cardiovasculaire avec le darunavir/r (Ryom L, CROI 2017, Abs. 128LB).

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

### **Personnes ayant une insuffisance rénale**

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

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

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

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

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

### **Usagers de drogues injectables ou de produits de substitution**

Le risque d'interactions pharmacologiques entre ARV et drogues ou produits de substitution (méthadone, buprénorphine) doit être pris en compte dans le choix des ARV (Cf. annexe « pharmacologie et interactions » des recommandations). Les inducteurs enzymatiques (efavirenz, névirapine) exposent au risque de sous-dosage des morphiniques et nécessitent, s'ils sont utilisés, de majorer les doses de morphiniques. A l'inverse, les inhibiteurs enzymatiques (ritonavir, cobicistat, inhibiteurs de protéase) exposent à un risque de surdosage de certains produits (notamment l'ecstasy et l'acide gamma-hydroxybutyrique [GHB] métabolisés par le cytochrome CYP2D6 et certaines benzodiazépines métabolisées par le cytochrome CYP3A4) (65).

## Références

- (1) Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 (yen)500/mm<sup>3</sup> compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol* 2012 Apr;41(2):433-45.
- (2) Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, Bansi L, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med* 2011 Apr 19;154(8):509-15.
- (3) Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009 Apr 30;360(18):1815-26.
- (4) Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009 Apr 18;373(9672):1352-63.
- (5) Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med* 2011 Sep 26;171(17):1560-9.
- (6) Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015 Aug 27;373(9):795-807.
- (7) Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015 Aug 27;373(9):808-22.
- (8) Celleraï C, Harari A, Stauss H, Yerly S, Geretti AM, Carroll A, et al. Early and prolonged antiretroviral therapy is associated with an HIV-1-specific T-cell profile comparable to that of long-term non-progressors. *PLoS One* 2011;6(4):e18164.
- (9) Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S, Prazuck T, Legac E, Melard A, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother* 2013 May;68(5):1169-78.
- (10) Zeng M, Southern PJ, Reilly CS, Beilman GJ, Chipman JG, Schacker TW, et al. Lymphoid tissue damage in HIV-1 infection depletes naïve T cells and limits T cell reconstitution after antiretroviral therapy. *PLoS Pathog* 2012 Jan;8(1):e1002437.
- (11) Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection. *Journal of Infectious Diseases* 2011 Mar 15;203(6):780-90.
- (12) Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis [In Process Citation]. *Lancet* 2010 Jun 12;375(9731):2092-208.
- (13) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011 Aug 11;365(6):493-505.
- (14) May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiebaut R, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007 May 31;21(9):1185-97.

- (15) Hoffmann CJ, Schomaker M, Fox MP, Mutevedzi P, Giddy J, Prozesky H, et al. CD4 Count Slope and Mortality in HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy: Multicohort Analysis From South Africa. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2013;63(1).
- (16) Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 2009;4(5):e5575.
- (17) Chene G, Sterne JA, May M, Costagliola D, Ledergerber B, Phillips AN, et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003 Aug 30;362(9385):679-86.
- (18) Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006 Jan 19;354(3):251-60.
- (19) Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, Dejesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Jan 1;47(1):74-8.
- (20) Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2008 Jan 1;197(1):102-8.
- (21) Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS* 2009 Sep 24;23(15):1971-5.
- (22) Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008 Feb 7;358(6):568-79.
- (23) Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011 Oct 15;204(8):1191-201.
- (24) Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Sep;55(1):49-57.
- (25) Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Ndrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008 Jul 31;22(12):1389-97.
- (26) Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis [In Process Citation]. *AIDS* 2009 Aug 24;23(13):1679-188.
- (27) Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 2014 Oct 7;161(7):461-71.
- (28) Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011 Jul 16;378(9787):238-46.

- (29) Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011 Jul 16;378(9787):229-37.
- (30) Cohen CJ, Molina JM, Cahn P, Clotet B, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve HIV-1-infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 May 1;60(1):33-42.
- (31) Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, van Lunzen J, Bloch M, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults [In Process Citation]. *AIDS* 2014 Apr 24;28(7):989-97.
- (32) Lennox JL, De Jesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009 Sep 5;374(9692):796-806.
- (33) Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwan W, Kovacs C, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Oct 1;46(2):125-33.
- (34) Krishna R, Rizk ML, Larson P, Schulz V, Kesisoglou F, Pop R. Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Once-Daily Formulations of Raltegravir. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018 Feb;7(2):196-206.
- (35) Cahn P, Kaplan R, Sax PE, Squires K, Molina JM, Avihingsanon A, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2017 Nov;4(11):e486-e494.
- (36) Madeddu G, Menzaghi B, Ricci E, Carezzi L, Martinelli C, di Biagio A, et al. Raltegravir central nervous system tolerability in clinical practice: results from a multicenter observational study. *AIDS* 2012 Nov 28;26(18):2412-5.
- (37) Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, McComsey GA, Godfrey C, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis* 2015 Jun 15;60(12):1842-51.
- (38) Brown TT, Moser C, Currier JS, Ribaudo HJ, Rothenberg J, Kelesidis T, et al. Changes in Bone Mineral Density After Initiation of Antiretroviral Treatment With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Plus Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, or Raltegravir. *J Infect Dis* 2015 Oct 15;212(8):1241-9.
- (39) Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, De Jesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials [epub ahead of print] [Record Supplied By Publisher]. *Lancet* 2015 Apr 15;385(9987):2606-15.
- (40) Sax PE, De Jesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012 Jun 30;379(9835):2439-48.
- (41) De Jesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial

treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012 Jun 30;379(9835):2429-38.

- (42) Rockstroh JK, Dejesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. A randomized, double-blind comparison of co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results [epub ahead of print] [Record Supplied By Publisher]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 Jan 18;62(5):483-6.
- (43) Zolopa A, Sax PE, De Jesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 May 1;63(1):96-00.
- (44) Clumeck N, Molina JM, Henry K, Gathe J, Rockstroh JK, Dejesus E, et al. A Randomized, Double-blind Comparison of Single-Tablet Regimen Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF vs Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir DF for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 144 Results [In Process Citation]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014 Mar 1;65(3):e121-ee14.
- (45) Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, Dejesus E, et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Single-Tablet Regimen Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Versus Single-Tablet Regimen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 144 Results [In Process Citation]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014 Mar 1;65(3):e118-ee20.
- (46) German P, Liu HC, Szwarcberg J, Hepner M, Andrews J, Kearney BP, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 Sep 1;61(1):32-40.
- (47) Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, et al. Brief Report: A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results [In Process Citation]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 May 1;72(1):58-64.
- (48) Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013 Mar 2;381(9868):735-43.
- (49) Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013 Nov;13(11):927-35.
- (50) Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013 Nov 7;369(19):1807-18.
- (51) Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naïve Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015 Dec 15;70(5):515-9.
- (52) Tebas P, Kumar P, Hicks C, Granier C, Wynne B, Min S, et al. Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir + abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naïve adults over 144 weeks. *AIDS* 2015 Nov 28;29(18):2459-64.



- (53) Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014 Jun 28;383(9936):2222-31.
- (54) Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiha T, et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013 Apr;75(4):990-6.
- (55) Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med* 2017 Jan;18(1):56-63.
- (56) Penafiel J, de Lazzari E, Padilla M, Rojas J, Gonzalez-Cordon A, Blanco JL, et al. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother* 2017; <https://doi.org/10.1093/jac/dkx053>.
- (57) Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2014 May 8;384(9958):1942-51.
- (58) Lambert-Niclot S, George EC, Pozniak A, White E, Schwimmer C, Jessen H, et al. Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS 143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART [In Process Citation]. *J Antimicrob Chemother* 2016 Apr;71(4):1056-62.
- (59) Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, Le Chenadec J, Boullag-Bonnet N, Faye A, et al. Association between Prenatal Exposure to Antiretroviral Therapy and Birth Defects: An Analysis of the French Perinatal Cohort Study (ANRS CO1/CO11) [In Process Citation]. *PLoS Med* 2014 Apr;11(4):e1001635.
- (60) Cheret A, Nembot G, Melard A, Lascoux C, Slama L, Mialhes P, et al. Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015 Apr;15(4):387-96.
- (61) Joly V, Fagard C, Grondin C, Descamps D, Yazdanpanah Y, Charpentier C, et al. Intensification of Antiretroviral Therapy through Addition of Enfuvirtide in Naïve HIV-1-Infected Patients with Severe Immunosuppression Does Not Improve Immunological Response: Results of a Randomized Multicenter Trial (ANRS 130 Apollo) [In Process Citation]. *Antimicrob Agents Chemother* 2013 Feb;57(2):758-65.
- (62) Lortholary O, Roussillon C, Boucherie C, Padoin C, Chaix ML, Breton G, et al. Tenofovir DF/emtricitabine and efavirenz combination therapy for HIV infection in patients treated for tuberculosis: the ANRS 129 BKVIR trial [In Process Citation]. *J Antimicrob Chemother* 2016 Mar;71(3):783-93.
- (63) Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Replate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014 Oct 4.
- (64) Monforte A, Reiss P, Ryom L, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, et al. Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio or cerebrovascular disease events [In Process Citation]. *AIDS* 2013 Jan 28;27(3):407-15.
- (65) Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010 Aug;7(3):152-60.

## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

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

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

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

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

### • Degré de force des recommandations

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

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

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

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

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

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

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

Mise à jour : **avril 2018** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

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