

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

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

Optimisation d'un traitement  
antirétroviral en situation  
de succès virologique  
(juillet 2017)

## Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

*Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

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

## **Commission « *Traitement antirétroviral* »**

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

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

## **Personne auditionnée**

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

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

*Apparaissent en surligné jaune, les parties du chapitre actualisées depuis la précédente version (novembre 2016)*

## Introduction

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

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

Plus particulièrement, il peut s'agir de :

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

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

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

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

Ce chapitre comporte les paragraphes suivants :

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

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

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

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

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

## 1.1. Historique thérapeutique et résistance

### 1.1.1. Historique thérapeutique

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

### 1.1.2. Nadir de lymphocytes CD4

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

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

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

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

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

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

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

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

### 1.2.1. Durée de traitement préalable

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

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

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

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

### 1.2.3. Charge virale ADN-VIH élevée

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

Une charge virale cellulaire élevée dans les PBMC (> 3 log copies/10<sup>6</sup> PBMC) sous traitement antirétroviral est :

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

Un nadir de lymphocytes CD4 bas (< 200/mm<sup>3</sup>) est associé à un réservoir ADN-VIH plus élevé (4).

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

## 1.3. Situations particulières

### 1.3.1. Compartiments anatomiques

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

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

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

### 1.3.2. Co-infection VIH et VHB

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

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

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

## 1.4. Suivi après un changement de traitement antirétroviral

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

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

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

## 2. Options pour simplifier la prise du traitement antirétroviral

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

### 2.1. Diminution du nombre de prises

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

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

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

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

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

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

## 2.3. Diminution du nombre de comprimés

### **Remplacement de IP/r+TDF/FTC par EVG/c/TDF/FTC ou EVG/c/TAF/FTC**

L'essai randomisé ouvert STRATEGY-PI a comparé sur 48 semaines chez 433 patients, en succès virologique sous un traitement associant ténofovirDF/emtricitabine + 1 IP/r (40% atazanavir, 40% darunavir, 17% lopinavir), le remplacement de l'IP/r par EVG/c/TDF/FTC en 1 comprimé par jour au maintien du traitement en cours avec IP/r. La stratégie de switch s'est avérée non inférieure au maintien de l'IP/r sur le plan virologique. Aucune résistance aux INI n'a été observée chez les 2 patients en échec virologique sous elvitégravir à S48. La tolérance clinique et biologique a été comparable dans les 2 bras (14). Un essai randomisé ouvert a comparé sur 48 semaines chez 212 femmes en succès virologique sous un traitement par ténofovir DF/emtricitabine + ATV/r l'introduction de l'association EVG/c/TAF/FTC en un comprimé unique par jour à la poursuite du traitement en cours. La stratégie de switch s'est avérée non inférieure à la stratégie de maintien sur le plan virologique. Dans le groupe EVG/c/TAF/FTC, comparativement au groupe maintien, il y a eu une amélioration significative de la densité minérale osseuse rachidienne et de la protéinurie tubulaire ainsi qu'une augmentation significative du cholestérol total et de ses fractions LDL et HDL, sans modification significative du rapport cholestérol total/HDL (Hodder S, CROI 2017, Abs. 443).

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

## 2.4. Diminution de dose

### **Trithérapie INNTI/INTI**

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

### **Trithérapie de type IP/r+INTI**

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

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

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

**A ce jour, aucune stratégie de diminution de dose d'IP/r ne peut être recommandée.**

## 2.5. Diminution du nombre d'antirétroviraux

### **2.5.1. Passage à une bithérapie**

*Avec 1 IP/r et 1 INTI*

Ce type d'association a fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques.

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

Dans l'essai pilote AtLaS qui a évalué le switch par atazanavir/r 300 mg/100 mg + lamivudine chez 40 patients en succès virologique sous une trithérapie associant atazanavir/r+lamivudine+1 INTI, 9 patients étaient en échec de la stratégie à 144 semaines, dont 2 avec échec virologique sans résistance. Si cette stratégie a permis une amélioration de la filtration glomérulaire, de la densité minérale osseuse et une diminution de la graisse tronculaire, 7 patients ont eu des lithiases rénales possiblement liées à l'atazanavir (22). Dans l'essai randomisé ouvert SALT, 286 patients en succès virologique sous une trithérapie conventionnelle avec 2 INTI ont été randomisés pour poursuivre leur trithérapie (n=143) ou passer à la bithérapie atazanavir/r + lamivudine (n=143). A 48 semaines en

analyse per-protocole, l'indéteçtabilité de la charge virale plasmatique était maintenue chez 78% et 84% des patients respectivement, démontrant la non-infériorité du switch vers la bithérapie. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes de traitement en termes d'effets indésirables (23). Dans l'essai randomisé ouvert ATLAS-M, 266 patients en succès virologique sous une trithérapie associant atazanavir/r + 2 INTI ont été randomisés pour poursuivre leur trithérapie ou passer à la bithérapie atazanavir/r + lamivudine. En analyse per-protocole, l'indéteçtabilité de la charge virale plasmatique était maintenue à 48 semaines chez 79,8% et 90,1% des patients respectivement (24) et à 96 semaines chez 65,6% et 77,8 % des patients respectivement (Gagliardini R, HIV Glasgow 2016, Abs. O121), démontrant la non-infériorité et la supériorité du switch vers la bithérapie. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes de traitement en termes d'effets indésirables.

Dans l'essai DUAL, 249 patients en succès virologique sous une association darunavir/r + 2 INTI (TDF/FTC ou ABC/3TC) ont été randomisés pour poursuivre leur trithérapie (n=123) ou passer à la bithérapie darunavir/r + lamivudine (n=126). A 48 semaines selon analyse en intention de traiter, l'indéteçtabilité de la charge virale plasmatique était maintenue chez 93 % et 89% des patients respectivement, démontrant la non-infériorité du switch vers la bithérapie. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en termes d'effets indésirables et il n'y a pas eu de sélection de mutations de résistance (Pulido F, HIV Glasgow 2016, Abs. O331)

**Il existe donc un ensemble d'essais démontrant qu'un switch par IP/r + 3TC permet de maintenir le succès virologique chez la plupart des patients. Cette stratégie peut donc être proposée, en particulier lorsque l'IP est le darunavir.**

#### *Association Dolutégravir/lamivudine*

Les résultats préliminaires (à S40) de l'essai ouvert non comparatif ANRS Lamidol ayant pour objectif d'étudier le maintien de l'efficacité et la tolérance de la bithérapie dolutégravir/lamivudine chez 104 patients en succès virologique prolongé sous une trithérapie antirétrovirale montrent qu'il n'y a eu que trois échecs de la stratégie (Joly V, CROI 2017, Abs. 458). **Dans l'attente des résultats définitifs, cette stratégie ne peut être recommandée pour le moment.**

#### *Bithérapie sans INTI*

- *Association raltégravir + maraviroc*

L'essai ANRS ROCnRAL a évalué l'efficacité de l'association raltégravir 2 x 400 mg/j + maraviroc 2 x 300 mg/j chez 44 patients ayant une charge virale < 50 copies/ml (virus de tropisme R5) sous trithérapie comportant 2 INTI, et présentant une lipodystrophie. L'étude a été interrompue après la survenue de 5 échecs virologiques, avec sélection de mutations de résistance sur l'intégrase dans 3 cas, changement de tropisme (passage R5 à X4) dans un cas et 2 effets indésirables graves (25). **Cette association ne peut donc pas être recommandée.**

- *Association IP/r + raltégravir*

L'association raltegravir + IP/r (atazanavir, darunavir/r ou lopinavir/r), en relais d'un traitement virologiquement efficace, a été évaluée dans de petites études pilotes qui ont montré que le succès virologique est maintenu dans la plupart des cas. Ce type de schéma présente toutefois l'inconvénient de nécessiter une administration bi-quotidienne et d'être plus onéreux. Pour ces raisons et compte tenu du nombre limité de patients évalués, **cette stratégie ne peut être recommandée. Elle peut toutefois être considérée dans des situations particulières imposant l'arrêt de tout INTI.**

- *Association IP/r + INNTI*

Dans un essai randomisé ouvert chez 60 patients en succès virologique sous trithérapie avec IP/r depuis au moins 6 mois, la poursuite de cette trithérapie a été comparée au switch par darunavir/r + rilpivirine. Les pourcentages de sujets maintenant le succès virologique étaient respectivement de 90,1% et 100% à S24 et de 93,4% et 96,7% à S48 (26). En raison du petit nombre de sujets évalués, l'essai ne permet pas de conclure à la non infériorité de **cette stratégie de switch qui ne peut donc être recommandée.**

- *Associations INI + INNTI*

Le changement d'une trithérapie en succès pour l'association raltégravir + névirapine n'a été évalué que chez un petit nombre de patients dans des études non comparatives (27) et ne peut donc pas être recommandée.

L'essai ANRS ETRAL évalue l'association raltégravir + étravirine.

L'association dolutégravir + rilpivirine a été évaluée dans deux essais randomisés ouverts identiques (SWORD 1 et SWORD 2) chez 1024 patients en succès virologique depuis plus de 12 mois sous une première ou deuxième ligne de trithérapie conventionnelle et n'ayant jamais présenté d'échec virologique. La poursuite de la trithérapie en cours a été comparée au switch par dolutégravir + rilpivirine. Le pourcentage de sujets ayant une charge virale plasmatique < 50 copies/ml à S48 était de 95 % dans les 2 groupes, et la non-infériorité de la stratégie de switch a été démontrée. Il y a eu 2 échecs virologiques dans chaque groupe. La fréquence d'effets indésirables liés au traitement et conduisant à l'arrêt du traitement était toutefois supérieure dans le groupe "switch" à celle du groupe "poursuite du traitement" (Llibre JM CROI 2017, Abs. 44LB).

**Au vu des résultats des essais SWORD, le remplacement d'une trithérapie par l'association dolutégravir + rilpivirine peut être envisagé chez des patients n'ayant jamais eu d'échec virologique antérieur et à qui on souhaite proposer un traitement sans INTI ni IP/r.**

### 2.5.2. Monothérapies d'IP/r

Les stratégies de maintenance par monothérapie d'IP/r ont fait l'objet de nombreuses études randomisées ou de cohorte. Une méta-analyse de 10 essais randomisés (lopinavir/r : 7, darunavir/r : 2 et saquinavir/r : 1) totalisant 1189 patients a objectivé une moindre efficacité virologique de la monothérapie d'IP/r par rapport au maintien de la trithérapie en cours (28). Cependant, la différence d'efficacité est faible, peut-être dépendante du choix de l'IP/r. Par ailleurs, la monothérapie n'a pas entraîné d'augmentation du risque de résistance et la ré-introduction des INTI a entraîné une suppression virologique dans 93% des cas.

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

Plus récemment, l'essai randomisé ouvert PIVOT a également montré la non-infériorité du switch vers une monothérapie d'IP/r vs la poursuite d'une trithérapie en termes de pertes d'options thérapeutiques en cas d'échec virologique, même si la fréquence des échecs virologiques était significativement plus élevée sous monothérapie d'IP/r (29).

L'atazanavir/r en monothérapie de maintenance n'est pas recommandé en raison d'un taux élevé d'échecs virologiques, comme démontré dans l'essai randomisé MODAt, maintien de la trithérapie atazanavir/r + 2 INTI vs monothérapie d'atazanavir/r (30).

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

### 2.5.3. Monothérapie par dolutégravir

Deux études observationnelles non comparatives ont évalué le switch vers une monothérapie par dolutégravir chez des sujets en succès virologique naïfs d'inhibiteur d'intégrase ou n'ayant jamais eu d'échec virologique sous un traitement en comportant, l'une chez 33 patients (31), l'autre chez 28 patients (Katlama C., EACS 2015, Abs PS4/4). A S24, un échec virologique a été observé chez un et 3 patients respectivement. Un essai thérapeutique randomisé, conduit chez 104 patients en succès virologique sous trithérapie conventionnelle sans antécédent d'échec virologique ni résistance documentée, a été interrompu prématurément après la survenue de huit échecs virologiques dans le bras "monothérapie dolutégravir", avec sélection de mutations de résistance aux INI chez trois des six patients pour lesquels l'intégrase a pu être séquencée (Wijting I, CROI 2017, Abs. 451LB). Il ressort de ces études que la puissance et la barrière génétique de la monothérapie par dolutégravir sont insuffisantes pour permettre son utilisation en monothérapie de maintenance.

**Le switch par monothérapie de dolutégravir n'est pas recommandé.**

## 2.6. Retrait du ritonavir en association avec atazanavir

Le retrait du ritonavir en augmentant la dose d'atazanavir à 400 mg, en association avec lamivudine et abacavir a été évalué dans 2 études (ARIES et ASSURE) et permet de maintenir une charge virale indétectable tout en améliorant le bilan lipidique (32-34). **Cette option ne devrait être choisie que pour des patients dont l'adhésion au traitement est maximale.**

## 2.7. Remplacement de TDF par TAF

Le remplacement de TDF par TAF a été évalué dans un essai randomisé ouvert conduit chez 1443 patients en succès thérapeutique depuis au moins 96 semaines sous un traitement antirétroviral comportant du TDF en association avec l'une des 4 options suivantes : elvitégravir/c et emtricitabine, efavirenz et emtricitabine, atazanavir/c et emtricitabine ou atazanavir/r et emtricitabine. Un tiers des patients randomisés a poursuivi le traitement en cours (444 patients) et 959 patients ont eu leur traitement remplacé par l'association en un comprimé unique quotidien EVG/c/FTC/TAF. À S48, le pourcentage de patients maintenant une charge virale <50 copies /ml était de 93 % dans le bras TDF et de 97 % dans le bras TAF (différence ajustée 4,1 %, IC 95 % 1,6 – 6,7), démontrant la non infériorité de la stratégie de remplacement de TDF par TAF. Dans le sous-groupe des patients qui étaient sous EVG/c/FTC/TDF au moment de la randomisation, le taux de succès à S48 était le même dans les 2 groupes (98% et 97%). Le nombre d'effets indésirables était identique dans les 2 groupes, avec toutefois plus d'effets indésirables liés au traitement dans le bras TAF. La densité minérale osseuse et le débit de filtration glomérulaire étaient significativement améliorés dans le bras TAF comparativement au bras TDF (35). **Ces résultats ont été confirmés à S96 (Raffi F, HIV Glasgow 2016, Abs. 0125)**

Le remplacement de TDF par TAF a également été évalué dans un essai randomisé chez 630 patients en succès virologique depuis au moins six mois sous un traitement par TDF/FTC/RPV. La moitié des patients a poursuivi ce traitement et l'autre moitié a reçu l'association TAF/FTC/RPV. La non-infériorité virologique du switch a été démontrée à S48 avec un taux de succès virologique identique dans les deux groupes (94 %). Il n'y a eu que 0,1 % d'arrêts de traitement pour événement indésirable dans les deux groupes. Une amélioration significative du débit de filtration glomérulaire et de la densité minérale osseuse a été observée sous TAF (Orchin C, HIV Glasgow 2016, Abs. O124)

**En mai 2017, le TAF n'est accessible en France qu'au sein de l'association fixe EVG/c/FTC/TAF. Le prix des autres associations comprenant du TAF, dont la mise à disposition est attendue ces prochains mois, n'est pas encore connu. Des formes génériques de produits contenant du TDF (TDF/FTC, TDF/FTC/EFV) seront disponibles prochainement et permettront de diminuer le coût des traitements antirétroviraux. Enfin le recul d'utilisation du TAF reste limité. Pour toutes ces raisons, le groupe d'experts ;**

- **recommande le remplacement des traitements avec EVG/c/FTC/TDF par EVG/c/D+FTC/TAF chez les patients sans hyperlipidémie et à faible risque cardiovasculaire,**
- **n'émet pas pour le moment de recommandations sur des options de switch vers les autres associations contenant du TAF tant que celles-ci ne sont pas disponibles en France et que leur prix n'est pas connu.**

## 2.8. Diminution du nombre de jours de traitement

### Prises discontinues

L'essai randomisé BREATHER (traitement continu vs discontinu 5 jours/7) a montré chez 199 jeunes PVVIH (8-24 ans) en succès virologique sous une trithérapie à base d'efavirenz et sans antécédent d'échec virologique, que la prise du traitement 5 jours/7 était non inférieure à la poursuite d'un traitement 7 jours/7 (36).

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

Cette stratégie de prise discontinue n'a pas encore été évaluée chez des patients dont le 3<sup>ème</sup> agent est un INI. Un essai ANRS (QUATUOR) va débiter prochainement pour évaluer cette situation.

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

***Antirétroviraux à longue durée d'action***

Des formes galéniques permettant une injection IM par mois sont en cours d'évaluation dans des essais de phase I/II avec l'association du cabotégravir, un analogue du dolutégravir et la rilpivirine. Ces formes pourraient être intéressantes pour les patients qui ont du mal à prendre un traitement quotidien ou pour la PrEP. Cependant la persistance de l'exposition pendant plusieurs semaines pourrait être problématique en cas de survenue d'effets indésirables (37).

### 3. Tableau synoptique des principaux essais de « switch »

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

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique (juillet 2017)

Acronyme de l'étude (réf)	Nb de patients	Traitement en cours au moment du switch	Traitements évalués		Critère principal		
<b>Diminution du nombre d'ARV</b>							
Passage à bithérapie IP + 1 INTI							
OLE (21)	250	1 INTI + FTC/3TC + 1 lopinavir/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	86,6%	Non infériorité démontrée
				lopinavir/r + lamivudine		87,8%	
AtLaS (22)	40	2 INTI + atazanavir/r	Etude ouverte	atazanavir/r + lamivudine	ARN VIH < 50 c/mL à S48	95%	
ATLAS-M (HIV Glasgow 2016, Abs. O121)	266	2 INTI + atazanavir/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48 et S96	80%	Non infériorité démontrée
				atazanavir/r + lamivudine		66%	
DUAL (HIV Glasgow 2016, Abs. O331)	249	2 INTI + darunavir/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	93%	Non infériorité démontrée
				darunavir/r + lamivudine		89%	
SALT (23)	286	2 INTI + 3ème agent (succès de première ligne)	Etude randomisée 1/1	2 INTI + atazanavir/r	ARN VIH < 50 c/mL à S48	78%	Non infériorité démontrée
				3TC + atazanavir/r		84%	
<b>Maraviroc + raltégravir</b>							
ROCnRAL (25)	44	2 INTI + 3ème agent (virus de tropisme R5)	Etude pilote ouverte	maraviroc 2 x 300 mg + raltégravir 2 x 400 mg	ARN VIH < 50 c/mL à S24	arrêt prématuré après 7 échecs dont 5 virologiques	
<b>IP/r + raltégravir</b>							
KITE (38)	60	2 INTI + 1 INNTI ou 1 IP/r	Etude randomisée 1/2	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	92%	Non infériorité démontrée
				lopinavir/r 400/100 mg X 2/j + raltégravir 400 mg x 2/j		88%	
SPARE (39)	58	ténofovir/emtricitabine + lopinavir/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	96,7%	Non infériorité démontrée
				darunavir/r + raltégravir 800 mg/j		85,7%	
<b>INI + INNTI</b>							
Reliquet (27)	39	traitement incluant de la névirapine, naïfs d'anti-intégrase	Etude pilote ouverte	névirapine 400 mg/j + raltégravir 2 x 400 mg/j	ARN VIH < 50 c/mL à S48	82%	
SWORD (CROI 2017, Abs. 44LB)	1024	2 INTI + 3ème agent	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	95%	Non infériorité démontrée
				Dolutégravir 50 mg/j + rilpivirine 25 mg/j		95%	
<b>Monothérapies d'IP/r</b>							
PIVOT (29)	587	traitement à base d'INNTI ou IP/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	perte d'option thérapeutique future (médiane suivi : 44 mois)	1,8%	Non infériorité démontrée
				monothérapie d'IP/r (80% sous darunavir/r, 14% sous lopinavir/r)		2,1%	
MODAt (30)	103	2 INTI + atazanavir/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	85%	Non infériorité NON démontrée
				atazanavir/r 300/100 mg		73%	
<b>Retrait du ritonavir</b>							
ARIES (32)	369	abacavir/lamivudine + atazanavir/r (succès de 1ère ligne)	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S108	73%	Non infériorité démontrée
				abacavir/lamivudine + atazanavir		77%	
ASSURE (33;34)	296	ténofovir/FTC + atazanavir/r	Etude randomisée 2/1	ténofovir/FTC + atazanavir	ARN VIH < 50 c/mL à S24	86,9%	Non infériorité démontrée
				Poursuite du même traitement		86,6%	

				2 INTI + raltégravir		89,2%	
				2 INTI + maraviroc		86%	
<b>Diminution du nombre de jours de traitement</b>							
ANRS 162-4D (IAC 2016, Abs. THPEB063)	100	2 INTI + 1 INNTI ou 2 INTI + 1 IP/r	Etude ouverte non comparative	Même traitement 4 jours / 7	ARN VIH < 50 c/mL à S48	96%	
BREATHER (36)	199	2 INTI + efavirenz	Etude randomisée 1/1	Même traitement tous les jours	ARN VIH > 50 c/mL à S48	7%	Non infériorité démontrée
				Même traitement 5 jours / 7		6%	

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

### 4.1. Toxicité rénale des antirétroviraux

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

#### 4.1.1. Toxicité rénale intrinsèque des ARV

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

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

#### 4.1.2. Situations à risque majoré de maladie rénale

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



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

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

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

Une alternative au TDF est l'abacavir (ABC), sous réserve de la négativité de l'allèle HLA-B\*5701, dont la dose n'a pas à être modifiée en cas d'insuffisance rénale. Le ténofovir alafénamide (TAF), dont la toxicité rénale est moindre que celle du TDF (55;56) en association coformulée avec emtricitabine, elvitégravir et cobicistat, s'est avéré également bien toléré dans un essai ouvert non comparatif de switch par EVG/c/FTC/TAF chez 242 patients en succès virologique sous divers traitements antirétroviraux et ayant un DFG stable, compris entre 30 et 70 ml/min (57).

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

**Le groupe d'experts recommande [AII] :**

- **d'explorer toute anomalie rénale;**
- **de surveiller la fonction rénale après toute introduction d'ARV, pour différencier 1) les situations avec élévation rapide mais limitée de la créatininémie liée à une diminution de la sécrétion tubulaire de créatinine (+ 10-12  $\mu\text{mol/L}$  à M1 stable à M3), observées avec DTG, RPV, EVG et IP/c ; 2) les altérations progressives de la fonction rénale liées soit à une toxicité des ARV, soit à la survenue d'une comorbidité rénale liée ou non au VIH, soit à la co-prescription d'un autre médicament néphrotoxique ;**
- **d'évoquer une possible toxicité rénale après exposition prolongée à l'ATV/r et au LPV/r, associés ou non au TDF;**
- **d'adapter le traitement ARV en cas d'insuffisance rénale en considérant les options suivantes :**
  - **1) quand le DFG est compris entre 50 et 30 mL/min ; réduire la dose de TDF ou envisager le remplacement du TDF par le TAF si la prescription de l'association fixe EVG/c/FTC/TAF (seule forme galénique comportant du TAF mise à disposition en France en mai 2017) est adaptée à la situation du patient, ou par l'ABC en l'absence d'infection par le VHB et si l'allèle HLA-B\*5701 est négatif;**
  - **2) envisager le remplacement du traitement en cours par une association sans INTI, par exemple dolutégravir + rilpivirine lorsque c'est possible (notamment en l'absence d'infection par le VHB),**
  - **3) arrêter le TDF et le TAF si le DFG est < 30 ml/min ;**
  - **4) arrêter les IP/r en cas de diminution persistante et non expliquée du DFG ;**
  - **5) sans oublier d'adapter la dose de 3TC et FTC en fonction du DFG.**
- **de prendre en compte pour la prescription des ARV potentiellement néphrotoxiques a) les autres facteurs de risque de maladie rénale : âge, origine d'Afrique sub-saharienne et des Antilles, diabète, HTA, infection VIH avancée, co-infection par le VHB ou le VHC, et b) la prescription d'autres médicaments néphrotoxiques.**

#### 4.2. Toxicité osseuse des antirétroviraux

La question de modifier le traitement antirétroviral doit se poser chez toute personne présentant des facteurs de risque de fragilité osseuse ou de fracture : antécédent de fracture sévère basse énergie (extrémité supérieure de l'humérus ou du fémur, fémur distal, vertèbres, bassin, 3 côtes au moins simultanément, tibia proximal), corticothérapie prolongée, facteurs de risque de chute, IMC < 20 kg/m<sup>2</sup>, homme de plus de 60 ans ou femme ménopausée avec T score  $\leq$  -2,5 ou un FRAX score en l'absence d'ostéodensitométrie  $\geq$  20% (FRAX score calculable sur

<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx>). La validité de ce score est néanmoins discutée chez le patient infecté par le VIH (58).

Le ténofovir entraîne une perte rénale de phosphate (toxicité tubulaire rénale) (59). Des études observationnelles ont confirmé son effet ostéopéniant en démontrant une augmentation des marqueurs du remodelage osseux sous ténofovir (60-62). Chez les personnes naïves de traitement antirétroviral, un traitement par abacavir + lamivudine (et efavirenz) n'induisait pas (63) ou significativement moins (64) de diminution de la densité minérale osseuse au niveau des vertèbres comme de la hanche, contrairement aux régimes incluant du ténofovir. Cette perte osseuse sous ténofovir était également significativement plus importante que sous zidovudine après un an (65), ou sous stavudine après un an et 3 ans de traitement (65;66). Chez les personnes prétraitées par antirétroviraux, la diminution de la densité osseuse à 2 ans dans un essai thérapeutique randomisé de switch était significativement plus importante sous TDF + emtricitabine que sous abacavir + lamivudine, même si aucune différence en termes de fracture n'était observée (67).

Les inhibiteurs de protéase ont été aussi associés à un sur-risque d'ostéopénie et d'ostéoporose dans plusieurs études, la prévalence d'ostéopénie sous inhibiteurs de protéase allant de 50% (68) à 71% (69), potentiellement du fait d'une augmentation de la résorption osseuse (70). Une autre hypothèse serait une inhibition du métabolisme de la vitamine D avec moindre production de 1,25-dihydroxyvitamine D (71), même si ce mécanisme ne saurait être univoque compte tenu du fait que cet impact sur la vitamine D est également (et surtout) observé avec l'efavirenz (72-79), alors qu'il n'a pas été retrouvé de sur-risque de déminéralisation osseuse avec l'efavirenz. Dans un essai randomisé chez des personnes naïves de traitement antirétroviral, la décroissance de la densité osseuse vertébrale à 48 semaines de traitement était plus importante chez les personnes sous traitement antirétroviral incluant un IP que chez celles sous trithérapie à base d'INNTI (80). Dans un autre essai, l'atazanavir/r induisait une diminution de la densité osseuse vertébrale significativement plus importante que l'efavirenz, quels que soient les INTI associés (63). Une tendance similaire était observée dans un autre essai comparant le lopinavir/r à l'efavirenz (65). La baisse de densité osseuse à 96 semaines semble cependant être moins importante sous atazanavir/r que sous lopinavir/r lorsqu'associés au ténofovir dans l'essai CASTLE (81). D'autres études n'ont cependant pas mis en évidence d'effet délétère intrinsèque significatif des IP sur la densité osseuse (82-84).

Par contre, le raltégravir utilisé en association avec le darunavir/r (dans un essai comparatif avec darunavir/r + emtricitabine + ténofovir (62)) ou avec le lopinavir/r (dans un essai comparatif avec lopinavir/r+ 2INTI (85)), entraîne une moindre diminution de la densité osseuse à 48 semaines et 96 semaines, respectivement.

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

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

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

- ***1) Remplacement du TDF par TAF si la prescription de l'association fixe EVG/c/FTC/TAF (seule forme galénique comportant du TAF mise à disposition en France en mai 2017) est adaptée à la situation du patient ou par l'abacavir (si HLA B\*5701 négatif et absence d'infection par le VHB),***
- ***2) Remplacement de l'IP/r,***
- ***3) Introduction d'un traitement sans IP/r ni INTI, par exemple dolutégravir + rilpivirine lorsque c'est possible (notamment absence d'infection par le VHB).***

***Elle ne dispense pas des mesures thérapeutiques préventives, correctives et curatives appropriées à ces situations (Cf. chapitre "comorbidités").***

### **4.3. Tolérance neuropsychique des antirétroviraux**

#### **4.3.1. Efavirenz**

La gestion des effets indésirables neuropsychiques induits par l'efavirenz est la situation qui reste la plus fréquente (86).

Les effets indésirables neurosensoriels de l'efavirenz sont le plus souvent observés en début de traitement (rêves anormaux, vertiges, sensation ébrieuse, céphalées), et en général résolutifs en quelques semaines. Néanmoins, ils peuvent d'une part être plus sévères d'emblée, d'autre part ne pas régresser et s'accompagner de syndrome dépressif chronique. Un doublement du risque d'idées et conduites suicidaires en rapport avec la prise d'efavirenz a été identifié dans une analyse de 4 essais randomisés chez des patients sous première ligne d'antirétroviraux (87). Ceci n'a en revanche pas été retrouvé dans 2 études observationnelles d'envergure (88;89).

La substitution de l'efavirenz est justifiée devant la survenue d'un syndrome dépressif caractérisé. La difficulté est de repérer d'autres troubles neuropsychiques, parfois chroniques (irritabilité, troubles de l'humeur, anxiété, stress, tendances paranoïaques, difficultés d'attention et de concentration avec baisse des performances professionnelles, difficultés relationnelles et affectives), parfois non perçues par le patient comme possiblement iatrogéniques mais impactant sa qualité de vie, et d'établir un lien entre ces troubles et le traitement antirétroviral. Une évaluation neuropsychiatrique simple et systématique des patients traités par efavirenz peut permettre de repérer ces symptômes et d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une substitution de l'efavirenz (90).

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

Plusieurs options ont été évaluées :

- Le maintien de la même association antirétrovirale, en diminuant la dose d'efavirenz de 600 mg à 400 mg par jour afin d'améliorer la tolérance : une étude comparant les deux posologies en traitement de 1ère ligne a montré une fréquence d'effets indésirables rapportés au traitement significativement moins élevée dans le groupe 400 mg, atteignant cependant 39%, sans différence quant à la fréquence des événements psychiatriques (anxiété, dépression, stress) et quant à la qualité de vie (18). Cette modification supprime l'avantage du comprimé unique.
- Le relais par une association de 2 INTI et un autre INNTI peut permettre de conserver le même schéma thérapeutique en termes de classes antirétrovirales :
  - L'association ténofovir/emtricitabine/rilpivirine a l'avantage du comprimé unique. La stratégie de switch pour intolérance chez 49 patients en succès virologique d'une 1ère ligne de traitement incluant l'efavirenz depuis au moins 3 mois a été évaluée à S48 dans une étude ouverte et a montré l'absence d'effets indésirables (91).
  - Le relais par l'étravirine en situation de succès virologique a été évalué d'une part chez 38 patients avec effets indésirables neuropsychiatriques, par une étude en double aveugle contre placebo, montrant une réduction significative de l'insomnie, des rêves anormaux et de la nervosité, mais pas des signes de dépression (92) et d'autre part chez 58 patients sans effets secondaires, sans montrer de bénéfice (93). Ce relais ne permet néanmoins pas de maintenir une prise en comprimé unique quotidien.
  - Le relais par elvitégravir offre la possibilité d'un traitement en prise unique par l'association fixe ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat. Un essai randomisé ouvert mené chez 434 patients traités par ténofovirDF/emtricitabine + 1 INNTI (efavirenz dans 78% des cas) et en succès virologique a montré une tolérance clinique et biologique comparable dans les 2 groupes de randomisation et une amélioration des symptômes neuropsychiatriques rapportée par les patients randomisés dans le groupe ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat (15). **Plus récemment, l'association elvitégravir/c/emtricitabine/TAF a fait la preuve de son équivalence en termes d'efficacité, en comparaison de l'association comportant du TDF, avec une meilleure tolérance rénale et osseuse, conduisant à remplacer le TDF par le TAF dans cette indication.**
  - Le relais par dolutégravir est en cours d'évaluation dans un essai randomisé de phase 4 chez des patients en succès virologique avec des manifestations neuropsychiatriques.

#### 4.3.2. Autres antirétroviraux

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

- Leur fréquence est évaluée dans les essais de première ligne à 17% pour la rilpivirine (vertiges 8% et troubles psychiatriques 15%), à 11% pour les céphalées sous étravirine.
- **Des effets neuropsychiatriques sont rapportés avec les trois inhibiteurs d'intégrase avec une fréquence > 10% : céphalées, insomnie, vertiges, rêves anormaux, et plus rarement troubles de l'humeur, anxiété voire idées ou comportements suicidaires (94-97), ce qui doit conduire à les**

utiliser avec prudence en cas d'antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique. Ces effets sont associés à des arrêts plus fréquents de traitement pour le dolutégravir dans des études retrospectives (98;99). La fréquence de ces manifestations neuropsychiques pourrait être liée aux concentrations plasmatiques de dolutégravir (Yagura H, CROI 2017, Abs. 426). Les patients doivent être prévenus du risque de leur survenue.

- Ces effets indésirables moins fréquents et moins connus que ceux de l'efavirenz, méritent d'être pris en compte dans la gestion des traitements de première ligne mais aussi des stratégies de switch, afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

**Le groupe d'experts recommande :**

- **de réaliser un dépistage systématique des effets indésirables neuro-psychiques sous INNTI et sous INI, ce qui peut conduire à envisager un switch [BII].**

#### 4.4. Toxicité hépatique des antirétroviraux

La survenue d'une atteinte hépatique aiguë suivant l'introduction d'un traitement antirétroviral doit bien évidemment faire évoquer la responsabilité de celui-ci et un remplacement rapide des antirétroviraux les plus à risque, que le mécanisme soit une réaction d'hypersensibilité (notamment avec l'abacavir, les INNTI, le maraviroc et certains inhibiteurs de protéase), ou exceptionnellement la survenue d'une acidose lactique (avec les INTI, zidovudine et lamivudine) (100) (Cf. chapitre « comorbidités »).

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

- il existe probablement une corrélation entre réplication virale VIH importante et risque d'atteinte hépatique, y compris chez les personnes vivant avec le VIH et non co-infectées par les virus des hépatites (101) ;
- un traitement antirétroviral efficace a donc probablement globalement un effet bénéfique quant au risque de survenue et au degré de fibrose hépatique chez les personnes vivant avec le VIH co-infectées ou non par le VHC (102).

La question d'une atteinte hépatique chronique se pose souvent en pratique devant l'apparition et la persistance d'une élévation des transaminases (même si l'augmentation des phosphatases alcalines est à prendre en compte). Ceci doit faire évoquer la possibilité d'une stéato-hépatite et d'une fibrose hépatique significative sous-jacentes, qui sont retrouvées respectivement dans 55% et 18% des cas dans une étude récente (103). Il convient donc de rechercher des arguments indirects en faveur d'une NASH ou d'une veinopathie portale oblitérante et d'en évaluer la gravité éventuelle (biologie, tests biochimiques d'évaluation de la fibrose, élastométrie hépatique, échographie ou IRM hépatique).

La responsabilité des antirétroviraux dans la genèse d'une atteinte hépatique chronique peut être évoquée dans différentes situations. L'hypertension portale non cirrhotique (liée à une hyperplasie nodulaire régénérative et à une veinopathie portale oblitérante) est particulièrement liée à une exposition à la didanosine (104). La toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques est aussi un facteur de risque de stéato-hépatite et de fibrose hépatique (105-107). Comme l'insulino-résistance est un facteur de risque de stéatose hépatique, le rôle délétère des inhibiteurs de protéase du VIH a été avancé. Cependant, une étude récente a montré une corrélation inverse entre la durée d'exposition aux IP et une valeur élevée d'élastométrie hépatique (108).

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

- **rechercher et prendre en charge d'autres facteurs de toxicité hépatique (notamment alcool, co-infections virales, médicaments, syndrome métabolique, prise de poids) [BII] ;**
- **s'assurer de l'absence de surdosage des antirétroviraux potentiellement responsables d'une toxicité directe [BIII] ;**
- **envisager une modification du traitement antirétroviral, que ce soit en l'absence d'autre cause identifiée ou en cas de comorbidité hépatique évolutive [BII], en arrêtant si possible les ARV incriminés, et en les remplaçant par des ARV moins toxiques (raltégravir, dolutégravir, rilpivirine, étravirine, maraviroc), a fortiori en présence d'une insulino-résistance, de troubles lipidiques ou d'une stéatose hépatique.**

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

### 4.5.1. Risque cardiovasculaire et paramètres lipidiques

Les maladies cardio-vasculaires sont responsables de 10% des décès chez les PVVIH en France (109). Certains ARV contribuent probablement au risque cardio-vasculaire, mais des données récentes suggèrent que leur rôle est marginal dans ce risque, en 2016, d'autant que les principales associations prescrites ne contiennent plus les ARV les plus incriminés :

- une étude de la cohorte Kaiser Permanente portant sur près de 25 000 PVVIH suivis en Californie entre 1996 et 2011 a montré que le risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde (IDM) chez les PVVIH par rapport à la population générale a significativement diminué sur cette période, pour devenir équivalent à celui de la population générale sur la dernière période de l'étude (RR 1,0 ; IC95% 0,7-1,4 pour les années 2010-2011) (110)
- L'analyse des IDM rapportés dans la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH-ANRS CO4) montre que le sur-risque chez les PVVIH par rapport à la population générale a diminué sur la période 2000-2009. Chez les PVVIH en succès immuno-virologique depuis au moins 2 ans, le risque est équivalent à celui de la population générale (RR 1,0 ; IC95% 0,7-1,4 pour les hommes et 0,1-3,8 pour les femmes) (Balde A, EACS 2015, Abstract PE/15/46)
- une étude de la cohorte Danoise (Danish HIV cohort) ayant porté sur 3251 PVVIH ne retrouve pas de sur-risque d'IDM chez les PVVIH non-fumeurs par rapport à la population générale et estime que la part du risque d'IDM attribuable au tabagisme, passé ou présent, est de 72% chez les PVVIH vs. 24% dans la population générale (111).
- Une étude réalisée au sein de la collaboration de cohortes NA-ACCORD observe une augmentation de risque d'IDM en rapport à l'utilisation récente d'abacavir. Le risque relatif était compris entre 1 et 2, ce qui était significatif dans les modèles analogues à ceux construits dans l'étude D:A:D et dans les modèles restreints aux patients naïfs d'ARV, mais non significatif dans les modèles ajustés sur les facteurs de risque cardio-vasculaire traditionnels (Palella FJ, CROI 2015, Abstract 749LB).
- Des données récentes issues de la cohorte D:A:D ont apporté des arguments en faveur d'une augmentation du risque cardiovasculaire avec le darunavir/r (Ryom L, CROI 2017, Abs. 128LB).

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

- L'essai SWIFT a démontré la non-infériorité du remplacement d'abacavir/lamivudine par ténofovirDF/emtricitabine en termes d'efficacité virologique, avec une amélioration des paramètres lipidiques (112).
- L'essai SPIRIT a montré que le remplacement de l'IP/r par la rilpivirine permet le maintien du succès virologique et améliore les paramètres lipidiques (16).
- L'essai ETRASWITCH a montré, chez 43 patients en succès virologique sous un traitement par 2 INTI + 1 IP/r, que le remplacement de l'IP/r par l'étravirine permet de maintenir l'efficacité virologique et d'améliorer les paramètres lipidiques (113).
- L'essai SPIRAL a montré que le remplacement de l'IP/r par le raltégravir, en situation de succès virologique, s'accompagne d'une amélioration significative des paramètres lipidiques tout en maintenant le succès virologique (114;115).
- Dans une étude menée chez 39 femmes lipohypertrophiques, le remplacement de l'IP/r par du raltégravir se soldait par une diminution du cholestérol total et du LDL (116).
- Dans l'essai STRATEGY-PI, l'introduction d'EVG/c/FTC/TDF a été associée à une baisse significative des triglycérides à S48 (-0,18 mmol/l) comparativement au maintien du traitement avec IP/r, mais il n'a pas été observé de modification significative du HDL-cholestérol (14)

L'importance du maintien du succès virologique a été solidement démontrée par l'étude SMART [AI]. Les principales associations d'ARV recommandées en 2017 ne contribuent pas, ou de façon très limitée, au risque cardio-vasculaire. L'impact d'un changement d'ARV sur la prévention primaire ou secondaire du risque cardio-vasculaire apparaît donc très limité en comparaison des interventions d'efficacité démontrée sur les autres facteurs de risque, au premier rang desquels le tabagisme. Le traitement de l'hypertension, des dyslipidémies, les règles hygiéno-diététiques et l'exercice physique régulier sont d'autres interventions indiscutablement bénéfiques [AI].

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

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

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

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

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

#### **4.5.2. Lipodystrophie**

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

Suite à l'instauration d'un traitement antirétroviral :

- Dans la sous-étude portant sur les modifications de l'ADN mitochondrial chez des sujets randomisés pour recevoir abacavir-lamivudine ou ténofovirDF-emtricitabine avec atazanavir/r ou efavirenz (Etude ACTG A5202), il a été montré que l'initiation de ABC/3TC ou de TDF/FTC était associée à une diminution significative de l'ADN mitochondrial, avec une augmentation similaire de la graisse viscérale et périphérique et une prévalence similaire de lipodystrophie à 96 semaines (117;118).
- Certains antirétroviraux comme les IP et l'efavirenz favorisent l'accumulation de tissu adipeux tronculaire, abdominal et cervical. Dans l'étude ACTG 5202, les sujets traités par ATV/r ou EFV voyaient leur graisse viscérale augmenter, mais avec une tendance plus importante dans le bras ATV/r (117).
- l'instauration d'efavirenz ou de rilpivirine était associée à des modifications de répartition des graisses chez environ 15% des sujets sans différence entre les deux bras de traitement dans les essais ECHO et THRIVE (119).

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

- L'éviction de la zidovudine est recommandée. Le remplacement de ces ARV par le ténofovir ou l'abacavir, ou encore par des régimes thérapeutiques sans INTI a permis d'observer dans plusieurs études d'intervention une régression partielle de la lipoatrophie périphérique (120-122).
- Le remplacement de l'IP
  - par le raltégravir a été évalué dans plusieurs études.
    - Dans l'étude SPIRAL qui comparait, chez des patients sous IP/r, la poursuite du même régime thérapeutique ou le remplacement de l'IP/r par du raltégravir, les patients qui poursuivaient leur IP/r continuaient à gagner de la graisse viscérale sur 48 semaines alors que cette augmentation n'était pas notée chez les patients qui remplaçaient leur IP/r par du raltégravir (123).
    - Dans une étude menée chez 39 femmes lipohypertrophiées, le remplacement de l'IP/r par du raltégravir entraînait une diminution du cholestérol total et du LDL mais était sans impact sur le volume de graisse viscérale (116).
  - Il n'existe pas d'étude publiée faisant état d'un bénéfice du remplacement d'un IP/r ou de l'efavirenz par la rilpivirine, l'étravirine, l'elvitégravir, le dolutégravir, ou le maraviroc sur les modifications corporelles et notamment la répartition des graisses.
- Des schémas thérapeutiques de switch excluant les INTI et INNTI ont été évalués :
  - Chez des patients porteurs d'une lipodystrophie sous INTI et en échec de traitement, une étude australienne a montré que le remplacement de deux INTI + un INNTI par soit du raltegravir + LPV/r soit deux ou trois INTI + LPV/r, était associé à une augmentation dans les mêmes proportions de la graisse périphérique et centrale. Néanmoins, le ratio HDL/cholestérol total était moins favorable dans le bras raltegravir + LPV/r (124).
  - Dans l'essai ROCnRAL qui regardait l'évolution de la lipodystrophie après switch pour l'association maraviroc + raltegravir, il n'a pas été noté d'amélioration des paramètres de lipodystrophie mais cette étude a été interrompue prématurément en raison d'un échec virologique supérieur à ce qui était attendu (25).
  - Dans l'étude MONARK, la monothérapie de LPV/r ne faisait pas mieux que l'association LPV/r + 2 INTI dans l'évolution de la répartition des graisses chez des sujets prétraités par INTI et INNTI ou IP/r (125). Ces résultats rejoignent ceux de l'étude MONOÏ qui ne montraient pas de bénéfice,

en termes d'acquisition de masse grasse, de la monothérapie par DRV/r par rapport à une trithérapie de deux INTI + DRV/r (126).

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

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

Enfin, en cas de lipoatrophie, l'utilisation d'un régime dépourvu d'INTI et d'efavirenz peut être discutée (127) en prenant en compte l'historique du traitement et la puissance intrinsèque de l'association envisagée.

**Le groupe d'experts recommande [BIII]:**

- **d'effectuer précocement le diagnostic de lipodystrophie chez les PVVIH sous ARV (interrogatoire, mesure régulière du poids et du tour de taille),**
- **de remplacer les ARV jugés responsables de la lipodystrophie (classiquement INTI pour la lipoatrophie et IP/r ou efavirenz pour la lipohypertrophie, mais le raltégravir peut aussi entraîner des lipohypertrophies) par des ARV réputés avoir un moindre impact sur les troubles de la répartition des graisses. Néanmoins aucune intervention thérapeutique n'ayant fait la preuve d'une efficacité à large échelle, aucune stratégie particulière ne peut être recommandée,**
- **de réévaluer l'hygiène de vie et proposer si besoin des mesures correctrices,**
- **d'évaluer l'intérêt de l'administration de produit de comblement (lipoatrophie du visage) voire d'une intervention réparatrice en cas de lipodystrophie préjudiciable.**

#### 4.6. ARV et diabète ou résistance à l'insuline

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

Les IP/r sont souvent associés à une augmentation globale de la glycémie et de l'index de résistance à l'insuline (128-130), même s'il n'a pas été retrouvé *in vitro* d'impact sur la résistance à l'insuline pour l'atazanavir et le darunavir chez l'adulte non infecté par le VIH (130). Le darunavir/r semble être l'IP ayant le moins d'impact métabolique, en particulier sur la résistance à l'insuline (131).

Plusieurs études anciennes ont montré le profil plutôt favorable de la névirapine sur le métabolisme lipidique et la résistance à l'insuline (132;133). L'efavirenz aurait un profil plus défavorable (128), et il n'existe pas de données sur l'évolution de la tolérance glucidique avec l'étravirine ou la rilpivirine. Les études réalisées chez les patients naïfs n'ont pas détecté de signal.

Dans une étude portant sur 39 patients lourdement prétraités, la mise en place de traitements épargnant la classe des INTI et certains IP (associant raltégravir, étravirine, maraviroc ou darunavir/ritonavir), était associée à une augmentation de la glycémie et une diminution de la production d'insuline sur 3 ans de suivi. Ces résultats, bien que limités, suggèrent que la mise en place d'un traitement d'épargne des INTI n'améliore pas la tolérance glucidique (134).

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

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

- **remplacer les ARV jugés potentiellement responsables du diabète (IP/r ou efavirenz) par des ARV réputés avoir un moindre impact métabolique [BIII]. Néanmoins aucune modification thérapeutique précise n'ayant fait la preuve d'une efficacité à large échelle, aucune stratégie particulière ne peut être recommandée,**

- **réévaluer l'hygiène de vie et proposer des mesures correctrices, en particulier hygiéno-diététiques [AII],**
- **prescrire des antidiabétiques oraux en cas d'inefficacité du changement de traitement antirétroviral; la thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne en l'absence d'insuffisance rénale est la metformine (prudence avec les co-prescriptions pouvant accentuer la toxicité du biguanide) [BII].**

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

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

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

## 6. Modification du traitement antirétroviral et réduction des coûts

### 6.1. Utilisation de médicaments génériques

En plus des antirétroviraux génériques qui avaient une autorisation de mise sur le marché en France en 2016 (lamivudine, lamivudine/zidovudine, névirapine, efavirenz et lopinavir/ritonavir) deux autres combinaisons d'ARV fréquemment utilisés (ténofovirDF/emtricitabine et abacavir/lamivudine) ont été mis sur le marché en 2017. Leur commercialisation devrait permettre d'importantes économies. Le prix hors taxe de ces médicaments génériques est en effet fixé à 40 % du prix du princeps. La sortie de ces deux génériques devrait réduire le coût de nombreuses associations recommandées : ténofovirDF/emtricitabine + darunavir/r, ténofovirDF/emtricitabine + raltégravir, ténofovirDF/emtricitabine + dolutégravir et abacavir/lamivudine + raltégravir. Par ailleurs, des traitements actuellement prescrits sous la forme d'associations fixes en un comprimé, comme Eviplera<sup>®</sup> (ténofovirDF/emtricitabine + rilpivirine) ou Triumeq<sup>®</sup> (abacavir/lamivudine/dolutégravir), pourraient voir leur prix baisser si les patients acceptent de passer d'un traitement en un comprimé par jour à un traitement en deux comprimés, toujours en une prise par jour. Cette substitution est susceptible de réduire l'observance des patients et l'efficacité virologique du traitement (135;136). Cependant, le niveau de preuve de la supériorité des associations fixes en un comprimé par jour en termes d'efficacité virologique reste faible (137-139). Dans une méta-analyse récente, il n'est identifié que trois études comparant le succès virologique à 48 semaines (CV < 50 copies/ml) entre association fixe en un comprimé par jour et association à comprimés multiples, deux d'entre elles objectivant une efficacité plus faible de l'association à deux comprimés ou plus (140). Si globalement les patients expriment une préférence pour les associations fixes en un comprimé par jour, une enquête récente menée aux Pays-Bas montre qu'une proposition de substitution d'un traitement en un comprimé quotidien pour réduire le coût du traitement pourrait être bien acceptée (47% d'acceptation et 26% de « peut-être ») si les patients sont bien informés sur l'efficacité et la tolérance des traitements de substitution (141). Il faut toutefois noter que les traitements en un comprimé quotidien semblent avoir un impact favorable sur l'observance et l'efficacité chez les personnes en situation de précarité sociale, notamment de logement (142), ce qui amène à ne pas recommander cette stratégie de modification chez les PVVIH en situation de précarité.



## 6.2. Autres stratégies de réduction des coûts

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

- *Remplacement des associations comportant des IP/r par des associations comportant des INNTI* lorsque l'histoire clinique (tolérance), virologique (résistance) et pharmacologique (interactions) du patient le permet. Les IP/r restent actuellement parmi les ARV les plus chers (et les moins bien tolérés) alors que les INNTI (hormis l'étravirine) sont parmi les moins chers. Une étude médico-économique allemande a montré que le remplacement de 50 à 90% des trithérapies avec IP/r en première ligne par des trithérapies avec INNTI diminuerait de 11 à 20% le coût journalier des traitements (143). Dans cette étude, les écarts de prix entre IP/r et INNTI étaient comparables à ceux observés en France actuellement.
- *Remplacement des associations comportant des IP/r par des monothérapies ou bithérapies à base d'IP/r* lorsque les conditions préalables sont remplies (Cf. partie 2.5.2). Deux études médico-économiques espagnoles réalisées en 2011 et 2013 ont montré que la stratégie de substitution qui permettait le plus d'économie est la monothérapie d'IP/r (143;144). En Italie, il a été estimé que la substitution d'une trithérapie (à base d'IP/r) à une monothérapie ou une bithérapie à base d'IP/r chez des patients bien sélectionnés pourrait permettre une économie de 33 millions d'euros sur 3 ans (145). A partir des résultats de l'essai MONET, plusieurs études médico-économiques ont simulé la baisse des coûts de traitement induits par une substitution par une monothérapie à base de darunavir/ritonavir. Au Royaume-Uni, le passage d'une trithérapie à base d'IP/r à une monothérapie darunavir/ritonavir chez les patients éligibles permettrait une baisse de 51% du coût annuel du traitement ARV et une économie de 60 millions de livres sur 3 ans (146). La même analyse appliquée à l'Espagne montre que le coût annuel du traitement par patient diminuerait de 33%, permettant ainsi une économie de 62 millions d'euros sur 3 ans (147).
- *Remplacement d'un ARV d'une classe par un ARV moins cher de la même classe* lorsque l'histoire clinique, virologique, et pharmacologique du patient le permet. En effet, en dehors des IP, il peut exister des différences significatives de prix au sein d'une même classe. A titre d'exemple on peut proposer, lorsque cela est possible, un remplacement de Truvada® par Kivexa® s'il n'existe pas de contre-indication à l'utilisation de ce dernier. Par ailleurs, une étude canadienne comparant l'utilisation du raltégravir et du dolutégravir chez des patients prétraités a montré une plus grande efficacité et un moindre coût du dolutégravir (148). Une analyse de modélisation appliquée à la France a montré que l'utilisation du dolutégravir plutôt que du raltégravir serait coût-efficace sans toutefois permettre une économie à long-terme (149).

**Le groupe d'experts recommande [BIII]:**

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

## 7. Perspectives

## 7.1. Réservoirs

Les réservoirs du VIH sont constitués majoritairement de lymphocytes T CD4 infectés présents dans le sang et dans de nombreux tissus (tube digestif, ganglions, rate, foie, poumons et système nerveux central). La longue durée de vie de ces cellules latentes infectées ainsi que leur capacité proliférative est la principale cause de la persistance virale dans l'organisme (150).

La quantification de ces réservoirs par la mesure de l'ADN VIH total dans les cellules du sang périphérique peut être faite par PCR en temps réel (151). Les résultats sont généralement exprimés par le nombre de copies d'ADN VIH total par million de cellules mononucléées circulantes (Peripheral Blood Mononuclear Cells [PBMC]). En l'absence de traitement ARV, les valeurs les plus élevées peuvent atteindre 4,5 à 5 log copies/10<sup>6</sup> PBMC, en particulier en primo-infection et au stade de sida (152-155). Les valeurs les plus faibles (< 2 log copies/10<sup>6</sup> PBMC) sont observées chez les personnes « HIV controllers » (156). Une quantité élevée d'ADN VIH est associée à un risque élevé de progression vers le sida, vers un nombre de CD4 < 200/mm<sup>3</sup> et vers le décès, de façon indépendante de l'ARN VIH et du nombre de lymphocytes CD4 (157). Sous traitement ARV initié en infection chronique, on observe une diminution modeste du niveau d'ADN VIH durant la première année, suivie d'une longue phase de stabilité de l'ADN VIH même après plusieurs années de contrôle de la réplication du VIH (158). Lorsque le traitement est initié en primo-infection, la réduction du niveau des réservoirs est significativement plus importante que lorsque le traitement est initié en phase chronique (2;159). L'essai SALTO a permis de démontrer la valeur prédictive d'un taux d'ADN VIH bas sur le risque de rebond virologique après l'arrêt de traitements institués en phase chronique d'infection (160). Un niveau d'ADN VIH bas (<2 log copies/million PBMC) a également été décrit chez des personnes présentant un contrôle de la réplication virale après l'arrêt du traitement initié en primo-infection (2;161).

Le marqueur ADN VIH était jusqu'à présent réservé aux protocoles de recherche. Il s'avère de plus en plus utile dans diverses circonstances cliniques. Notamment, il peut être intéressant de connaître le niveau d'ADN VIH lorsqu'est envisagé un allègement du traitement. Un niveau d'ADN VIH > 3 log copies/10<sup>6</sup> PBMC a été associé à une fréquence d'échec accrue après une réduction d'une trithérapie vers une monothérapie d'IP/r (4).

## 7.2. Concept de contrôle viral post-arrêt de traitement

Ce concept est aussi appelé rémission. L'étude ANRS Visconti a montré qu'un contrôle spontané de la réplication virale après arrêt du traitement ARV depuis plus de huit ans était possible chez 10 à 15% de patients sélectionnés, ayant reçu un traitement ARV très précocement au cours de la primo-infection et poursuivi pendant plusieurs années (161). Ces patients présentent un niveau d'ADN VIH particulièrement bas au moment de l'arrêt du traitement. Les patients dans cette situation n'ont pas le profil génétique particulier observé chez les « HIV controllers » (surexpression des allèles HLA-B\*27 et HLA-B\*57).

L'observation d'un contrôle virologique prolongé post-arrêt de traitement chez un enfant traité très précocement à la naissance renforce ce concept (162).

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

## 7.3. Concept de guérison

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

- thérapies visant à réactiver les provirus latents (activateurs de la transcription, modificateurs de la chromatine). Les essais des inhibiteurs d'histone désacétylase (HDACi) ont montré leur capacité à réactiver les virus latents mais sans induire de décroissance significative du réservoir viral (163). Leur association à des immunothérapies est envisagée.
- immunothérapies : agonistes de TLR7 ; anticorps anti-PD1 ; vaccination thérapeutique
- thérapies cellulaires et géniques visant à induire une résistance cellulaire au VIH, notamment des thérapies ciblant le CCR5 (164).

A ce jour, les stratégies visant à réactiver les provirus latents n'ont pas montré d'impact significatif sur le réservoir viral, mais des données récentes chez des macaques infectés par le SIV suggèrent qu'un traitement par agoniste de TLR7 (165) ou par des anticorps ciblant PD-1 pourraient avoir un impact sur le réservoir viral.

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

## Reference List

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

- (14) Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, Di Perri G, Reynes J, Tebas P, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014 Jul 1;14(7):581-9.
- (15) Pozniak A, Markowitz M, Mills A, Stellbrink HJ, Antela A, Domingo P, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014 Jul 1;14(7):590-9.
- (16) Palella FJ, Fisher M, Tebas P, Gazzard B, Ruane P, van Lunzen J, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants . *AIDS* 2014 Jan 28;28(3):335-44.
- (17) Pinnetti C, Di Giambenedetto S, Maggiolo F, Lorenzini P, Fabbiani M, Tommasi C, et al. Simplification to co-formulated rilpivirine/emtricitabine/tenofovir in virologically suppressed patients: Data from a multicenter cohort . *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19812.
- (18) Puls R, Amin J, Losso M, Phanuphak P, Nwizu C, Orrell C, et al. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naive adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2014 Apr 26;383(9927):1474-82.
- (19) Efficacy and safety of efavirenz 400 mg daily versus 600 mg daily: 96-week data from the randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority ENCORE1 study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:793-802.
- (20) Molto J, Valle M, Ferrer E, Domingo P, Curran A, Santos JR, et al. Reduced darunavir dose is as effective in maintaining HIV suppression as the standard dose in virologically suppressed HIV-infected patients: a randomized clinical trial . *J Antimicrob Chemother* 2015 Apr;70(4):1139-45.
- (21) Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martinez-Rebollar M, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:785-92.
- (22) Mondì A, Fabbiani M, Ciccarelli N, Colafigli M, D'Avino A, Borghetti A, et al. Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the AtLaS pilot study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015 Feb 26;70(6):1843-9.
- (23) Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suarez-Lozano I, Riera M, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial . *Lancet Infect Dis* 2015 Jul;15(7):775-84.
- (24) Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E, Latini A, D'Ettorre G, Antinori A, et al. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2017 Apr 1;72(4):1163-71.
- (25) Katlama C, Assoumou L, Valantin MA, Soulie C, Duvivier C, Chablais L, et al. Maraviroc plus raltegravir failed to maintain virological suppression in HIV-infected patients with

- lipohypertrophy: results from the ROCnRAL ANRS 157 study . *J Antimicrob Chemother* 2014 Jun;69(6):1648-152.
- (26) Maggiolo F, Di Filippo E, Valenti D, Ortega PS, Callegaro A. NRTI Sparing Therapy in Virologically Controlled HIV-1 Infected Subjects: Results of a Controlled, Randomized Trial (Probe) . *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 May 1;72(1):46-51.
- (27) Reliquet V, Chirouze C, Allavena C, Muret P, Peytavin G, Andre-Garnier E, et al. Nevirapine-raltegravir combination, an NRTI and PI/r sparing regimen, as maintenance antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients . *Antivir Ther* 2014;19(1):117-23.
- (28) Mathis S, Khanlari B, Pulido F, Schechter M, Negredo E, Nelson M, et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(7):e22003.
- (29) Paton NI, Stohr W, Arenas-Pinto A, Fisher M, Williams I, Johnson M, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial . *Lancet HIV* 2015 Oct;2(10):e417-ee26.
- (30) Castagna A, Spagnuolo V, Galli L, Vinci C, Nozza S, Carini E, et al. Simplification to atazanavir/ritonavir monotherapy for HIV-1 treated individuals on virological suppression: the MODAt trial. *AIDS* 2014 Jul 23;28(15):2269-79.
- (31) Rojas J, Blanco JL, Marcos MaA, Lonca M, Tricas A, Moreno L, et al. Dolutegravir monotherapy in HIV-infected patients with sustained viral suppression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2016 Mar 28.
- (32) Squires KE, Young B, De Jesus E, Bellos N, Murphy D, Ward D, et al. ARIES 144 week results: durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. *HIV Clin Trials* 2012 Sep;13(5):233-44.
- (33) Wohl DA, Bhatti L, Small CB, Edelstein H, Zhao HH, Margolis DA, et al. Simplification to abacavir/lamivudine + atazanavir maintains viral suppression and improves bone and renal biomarkers in ASSURE, a randomized, open label, non-inferiority trial. *PLoS One* 2014;9(5):e96187.
- (34) Wohl DA, Bhatti L, Small CB, Edelstein H, Zhao HH, Margolis DA, et al. The ASSURE study: HIV-1 suppression is maintained with bone and renal biomarker improvement 48 weeks after ritonavir discontinuation and randomized switch to abacavir/lamivudine+?+?atazanavir . *HIV Med* 2016 Feb;17(2):106-17.
- (35) Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, Di Perri G, van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study . *Lancet Infect Dis* 2016 Jan;16(1):43-52.
- (36) Butler K, Inshaw J, Ford D, Bernays S, Scott K, Kenny J, et al. BREATHER (PENTA 16) short-cycle therapy (SCT) (5 days on/2 days off) in young people with chronic human immunodeficiency virus infection: an open, randomised, parallel-group Phase II/III trial. *Health Technol Assess* 2016 Jun;20(49):1-108.
- (37) Boffito M, Jackson A, Owen A, Becker S. New approaches to antiretroviral drug delivery: challenges and opportunities associated with the use of long-acting injectable agents. *Drugs* 2014 Jan;74(1):7-3.
- (38) Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE, Easley KA, Shenvi N, White K, et al. A switch in therapy to a reverse transcriptase inhibitor sparing combination of lopinavir/ritonavir and raltegravir

- in virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot randomized trial to assess efficacy and safety profile: the KITE study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012 Oct;28(10):1196-206.
- (39) Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Endo T, Horiba M, et al. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus Darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial. *PLoS One* 2013;8(8):e73639.
- (40) Jotwani V, Li Y, Grunfeld C, Choi AI, Shlipak MG. Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors. *Am J Kidney Dis* 2012 May;59(5):628-35.
- (41) Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010 Sep 1;51(5):496-505.
- (42) Deti EK, Thiebaut R, Bonnet F, Lawson-Ayayi S, Dupon M, Neau D, et al. Prevalence and factors associated with renal impairment in HIV-infected patients, ANRS C03 Aquitaine Cohort, France. *HIV Med* 2010 May;11(5):308-17.
- (43) Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011 Oct 15;204(8):1191-201.
- (44) Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012 Apr 24;26(7):867-75.
- (45) Young J, Schafer J, Fux CA, Furrer H, Bernasconi E, Vernazza P, et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS* 2012 Mar 13;26(5):567-75.
- (46) Morlat P, Vivot A, Vandenhende MA, Dauchy FA, Asselineau J, Deti E, et al. Role of traditional risk factors and antiretroviral drugs in the incidence of chronic kidney disease, ANRS CO3 Aquitaine cohort, France, 2004-2012. *PLoS One* 2013;8(6):e66223.
- (47) Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis* 2013 May 1;207(9):1359-69.
- (48) Rodriguez-Novoa S, Labarga P, D'avolio A, Barreiro P, Albalade M, Vispo E, et al. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS* 2010 Apr 24;24(7):1064-6.
- (49) Poizot-Martin I, Solas C, Allemand J, Obry-Roguet V, Pradel V, Bregigeeon S, et al. Renal impairment in patients receiving a tenofovir-cART regimen: impact of tenofovir trough concentration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 Apr 1;62(4):375-80.
- (50) Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Law M, Reiss P, Kirk O, et al. Development and validation of a risk score for chronic kidney disease in HIV infection using prospective cohort data from the D:A:D study. *PLoS Med* 2015 Mar;12(3):e1001809.
- (51) Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014 Jun 28;383(9936):2222-31.
- (52) Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19490.

- (53) Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS* 2013 Jul 17;27(11):1771-8.
- (54) Peters L, Grint D, Lundgren JD, Rockstroh JK, Soriano V, Reiss P, et al. Hepatitis C virus viremia increases the incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *AIDS* 2012 Sep 24;26(15):1917-26.
- (55) Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, De Jesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015 Apr 15;385(9987):2606-15.
- (56) Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014 Sep 1;67(1):52-8.
- (57) Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study . *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 Apr 15;71(5):530-7.
- (58) Yin MT, Shiao S, Rimland D, Gibert CL, Bedimo RJ, Rodriguez-Barradas MC, et al. Fracture Prediction With Modified-FRAX in Older HIV-Infected and Uninfected Men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 Aug 15;72(5):513-20.
- (59) Fux CA, Rauch A, Simcock M, Bucher HC, Hirschel B, Opravil M, et al. Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2008;13(8):1077-82.
- (60) Calmy A, Fux CA, Norris R, Vallier N, Delhumeau C, Samaras K, et al. Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study. *J Infect Dis* 2009 Dec 1;200(11):1746-54.
- (61) Brown TT, Ross AC, Storer N, Labbato D, McComsey GA. Bone turnover, osteoprotegerin/RANKL and inflammation with antiretroviral initiation: tenofovir versus non-tenofovir regimens. *Antivir Ther* 2011;16(7):1063-72.
- (62) Bedimo RJ, Drechsler H, Jain M, Cutrell J, Zhang S, Li X, et al. The RADAR study: week 48 safety and efficacy of RALtegravir combined with boosted DARunavir compared to tenofovir/emtricitabine combined with boosted darunavir in antiretroviral-naïve patients. Impact on bone health. *PLoS One* 2014;9(8):e106221.
- (63) McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011 Jun 15;203(12):1791-801.
- (64) Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010 Oct 15;51(8):963-72.
- (65) Huang JS, Hughes MD, Riddler SA, Haubrich RH. Bone mineral density effects of randomized regimen and nucleoside reverse transcriptase inhibitor selection from ACTG A5142. *HIV Clin Trials* 2013 Sep;14(5):224-34.



- (66) Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, De Jesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004 Jul 14;292(2):191-201.
- (67) Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009 Nov 15;49(10):1591-601.
- (68) Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000 Mar 10;14(4):F63-F67.
- (69) Moore AL, Vashisht A, Sabin CA, Mocroft A, Madge S, Phillips AN, et al. Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. *AIDS* 2001 Sep 7;15(13):1731-3.
- (70) Jain RG, Lenhard JM. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. *J Biol Chem* 2002 May 31;277(22):19247-50.
- (71) Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheski KE, Dusso AS. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS* 2003 Mar 7;17(4):513-20.
- (72) Herzmann C, Arasteh K. Efavirenz-induced osteomalacia. *AIDS* 2009 Jan 14;23(2):274-5.
- (73) Fabbriani G, De Socio GV. Efavirenz and bone health. *AIDS* 2009 Jun 1;23(9):1181.
- (74) Theodorou M, Serste T, Van Gossum M, Dewit S. Factors associated with vitamin D deficiency in a population of 2044 HIV-infected patients. *Clin Nutr* 2014 Apr;33(2):274-9.
- (75) Crutchley RD, Gathe J, Mayberry C, Trieu A, Abughosh S, Garey KW. Risk factors for vitamin D deficiency in HIV-infected patients in the south central United States. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012 May;28(5):454-9.
- (76) Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, Reekie J, Knysz B, Losso M, et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2011 Jun 19;25(10):1305-15.
- (77) Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, Elzi L, Schmid P, Dang T, et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naïve and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS* 2010 May 15;24(8):1127-34.
- (78) Van Den Bout-Van Den Beukel, Fievez L, Michels M, Sweep FC, Hermus AR, Bosch ME, et al. Vitamin D deficiency among HIV type 1-infected individuals in the Netherlands: effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008 Nov;24(11):1375-82.
- (79) Welz T, Childs K, Ibrahim F, Poulton M, Taylor CB, Moniz CF, et al. Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. *AIDS* 2010 Jul 31;24(12):1923-8.
- (80) Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, Ghosn J, Rozenberg S, Murphy RL, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naïve patients. *AIDS* 2009 Apr 27;23(7):817-24.
- (81) Moyle GJ, Hardy H, Farajallah A, McGrath SJ, Kaplita S, Ward D. Changes in bone mineral density after 96 weeks of treatment with atazanavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir plus tenofovir DF/emtricitabine in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: the CASTLE body composition substudy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015 Jan 1;68(1):40-5.

- (82) Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Aug 15;51(5):554-61.
- (83) Amiel C, Ostertag A, Slama L, Baudoin C, N'Guyen T, Lajeunie E, et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res* 2004 Mar;19(3):402-9.
- (84) Piso RJ, Rothen M, Rothen JP, Stahl M. Markers of bone turnover are elevated in patients with antiretroviral treatment independent of the substance used. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 Apr;56(4):320-4.
- (85) Haskelberg H, Mallon PW, Hoy J, Amin J, Moore C, Phanuphak P, et al. Bone mineral density over 96 weeks in adults failing first-line therapy randomized to raltegravir/lopinavir/ritonavir compared with standard second-line therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014 Oct 1;67(2):161-8.
- (86) Scourfield A, Zheng J, Chinthapalli S, Waters L, Martin T, Mandalia S, et al. Discontinuation of Atripla as first-line therapy in HIV-1 infected individuals. *AIDS* 2012 Jul 17;26(11):1399-401.
- (87) Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med* 2014 Jul 1;161(1):1-10.
- (88) Napoli AA, Wood JJ, Coumbis JJ, Soitkar AM, Seekins DW, Tilson HH. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19214.
- (89) Smith C, Ryom L, Monforte A, Reiss P, Mocroft A, El-Sadr W, et al. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D:A:D study. *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19512.
- (90) Mothapo KM, Schellekens A, Van Crevel R, Keuter M, Grintjes-Huisman K, Koopmans P, et al. Improvement of Depression and Anxiety after Discontinuation of Long-Term Efavirenz Treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2015 Mar 25;14(6):811-8.
- (91) Mills AM, Cohen C, Dejesus E, Brinson C, Williams S, Yale KL, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials* 2013 Sep;14(5):216-23.
- (92) Waters L, Fisher M, Winston A, Higgs C, Hadley W, Garvey L, et al. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS* 2011 Jan 2;25(1):65-71.
- (93) Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, Mercier I, Cavassini M, Mello AF, et al. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). *AIDS* 2011 Jul 31;25(12):1481-7.
- (94) Harris M, Larsen G, Montaner JS. Exacerbation of depression associated with starting raltegravir: a report of four cases. *AIDS* 2008 Sep 12;22(14):1890-2.
- (95) Lafay-Chebassier C, Chavant F, Favreliere S, Pizzoglio V, Perault-Pochat MC. Drug-induced Depression: a Case/Non Case Study in the French Pharmacovigilance Database. *Therapie* 2015 Jun 8;70(5):425-32.
- (96) Kheloufi F, Allemand J, Mokhtari S, Default A. Psychiatric disorders after starting dolutegravir: report of four cases. *AIDS* 2015;29(13):1723-5.

- (97) Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *The Lancet HIV* 2015;2(4):e127-e136.
- (98) 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.
- (99) 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.
- (100) Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology* 2010 Sep;52(3):1143-55.
- (101) Matthews G, Neuhaus J, Bhagani S, Mehta S, Vlahakis E, Doroana M, et al. Baseline prevalence and predictors of liver fibrosis among HIV-positive individuals: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial . *HIV Med* 2015 Apr;16 Suppl 1:129-36.
- (102) Anderson JP, Tchetgen Tchetgen EJ, Lo Re V, Tate JP, Williams PL, Seage GR, et al. Antiretroviral therapy reduces the rate of hepatic decompensation among HIV- and hepatitis C virus-coinfected veterans. *Clin Infect Dis* 2014 Mar;58(5):719-27.
- (103) Morse CG, McLaughlin M, Matthews L, Proschan M, Thomas F, Gharib AM, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatic Fibrosis in HIV-1-Monoinfected Adults With Elevated Aminotransferase Levels on Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2015 Feb 13;60(10):1569-78.
- (104) Kovari H, Sabin CA, Ledergerber B, Ryom L, Worm SW, Smith C, et al. Antiretroviral drug-related liver mortality among HIV-positive persons in the absence of hepatitis B or C virus coinfection: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs study. *Clin Infect Dis* 2013 Mar;56(6):870-9.
- (105) Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, Orlando G, D'Amico R, Ligabue G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. *Clin Infect Dis* 2008 Jul 15;47(2):250-7.
- (106) Akhtar MA, Mathieson K, Arey B, Post J, Prevette R, Hillier A, et al. Hepatic histopathology and clinical characteristics associated with antiretroviral therapy in HIV patients without viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008 Dec;20(12):1194-204.
- (107) Blanco F, Barreiro P, Ryan P, Vispo E, Martin-Carbonero L, Tuma P, et al. Risk factors for advanced liver fibrosis in HIV-infected individuals: role of antiretroviral drugs and insulin resistance. *J Viral Hepat* 2011 Jan;18(1):11-6.
- (108) Han SH, Kim SU, Kim CO, Jeong SJ, Park JY, Choi JY, et al. Abnormal liver stiffness assessed using transient elastography (Fibroscan) in HIV-infected patients without HBV/HCV coinfection receiving combined antiretroviral treatment. *PLoS One* 2013;8(1):e52720.
- (109) Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* 2014 May 15;28(8):1181-91.
- (110) Klein DB, Leyden WA, Xu L, Chao CR, Horberg MA, Towner WJ, et al. Declining Relative Risk for Myocardial Infarction Among HIV-Positive Compared With HIV-Negative Individuals With Access to Care . *Clin Infect Dis* 2015 Apr 15;60(8):1278-180.

- (111) Rasmussen LD, Helleberg M, May MT, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, et al. Myocardial Infarction Among Danish HIV-Infected Individuals: Population-Attributable Fractions Associated With Smoking . *Clin Infect Dis* 2015 May 1;60(9):1415-123.
- (112) Campo R, De Jesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen . *Clin Infect Dis* 2013 Jun;56(11):1637-145.
- (113) Echeverria P, Bonjoch A, Puig J, Molto J, Paredes R, Sirera G, et al. Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of Once-Daily Etravirine-Based Regimen as a Switching Strategy in HIV-Infected Patients Receiving a Protease Inhibitor-Containing Regimen. Etraswitch Study . *PLoS One* 2014;9(2):e84676.
- (114) Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, Gutierrez F, Saumoy M, Antela A, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010 Jul 17;24(11):1697-707.
- (115) Martinez E, d'Albuquerque PM, Perez I, Pich J, Gatell JM. Abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine in virologically suppressed patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013 Feb;29(2):235-41.
- (116) Lake JE, McComsey GA, Hulgan TM, Wanke CA, Mangili A, Walmsley SL, et al. A randomized trial of Raltegravir replacement for protease inhibitor or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor in HIV-infected women with lipohypertrophy. *AIDS Patient Care STDS* 2012 Sep;26(9):532-40.
- (117) McComsey GA, Kitch D, Sax PE, Tebas P, Tierney C, Jahed NC, et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. *Clin Infect Dis* 2011 Jul 15;53(2):185-96.
- (118) McComsey GA, Daar ES, O'Riordan M, Collier AC, Kosmiski L, Santana JL, et al. Changes in fat mitochondrial DNA and function in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir DF-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: AIDS Clinical Trials Group study A5224s, substudy of A5202. *J Infect Dis* 2013 Feb 15;207(4):604-11.
- (119) Tebas P, Sension M, Arribas J, Duiculescu D, Florence E, Hung CC, et al. Lipid levels and changes in body fat distribution in treatment-naive, HIV-1-Infected adults treated with rilpivirine or Efavirenz for 96 weeks in the ECHO and THRIVE trials . *Clin Infect Dis* 2014 Aug;59(3):425-34.
- (120) Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS* 2006 Oct 24;20(16):2043-50.
- (121) Valantin MA, Lanoy E, Bentata M, Kalmykova O, Boutekadjirt A, Allavena C, et al. Recovery of fat following a switch to nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing therapy in patients with lipoatrophy: results from the 96-week randomized ANRS 108 NoNuke Trial. *HIV Med* 2008 Oct;9(8):625-35.
- (122) Tebas P, Zhang J, Hafner R, Tashima K, Shevitz A, Yarasheski K, et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipoatrophy: results of ACTG A5110. *J Antimicrob Chemother* 2009 May;63(5):998-005.
- (123) Curran A, Martinez E, Saumoy M, del Rio L, Crespo M, Larrousse M, et al. Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir: SPIRAL-LIP substudy. *AIDS* 2012 Feb 20;26(4):475-81.

- (124) Martin A, Moore CL, Mallon PW, Hoy JF, Emery S, Bellosso WH, et al. HIV Lipodystrophy in Participants Randomised to Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) +2-3 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (N(t)RTI) or LPV/r + Raltegravir as Second-Line Antiretroviral Therapy . PLoS One 2013;8(10):e77138.
- (125) Guaraldi G, Zona S, Cossarizza A, Vernacotola L, Carli F, Lattanzi A, et al. Switching to darunavir/ritonavir monotherapy vs. triple-therapy on body fat redistribution and bone mass in HIV-infected adults: the Monarch randomized controlled trial. Int J STD AIDS 2014 Mar;25(3):207-12.
- (126) Valantin MA, Kolta S, Flandre P, Algarte Genin M, Meynard JL, Ponscarne D, et al. Body fat distribution in HIV-infected patients treated for 96 weeks with darunavir/ritonavir monotherapy versus darunavir/ritonavir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the MONOI-ANRS136 substudy. HIV Med 2012 Sep;13(8):505-15.
- (127) de Waal R, Cohen K, Maartens G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. PLoS One 2013;8(5):e63623.
- (128) Erlandson KM, Kitch D, Tierney C, Sax PE, Daar ES, Melbourne KM, et al. Impact of randomized antiretroviral therapy initiation on glucose metabolism. AIDS 2014 Jun 19;28(10):1451-61.
- (129) Dejkhamron P, Unachak K, Aurpibul L, Sirisanthana V. Insulin resistance and lipid profiles in HIV-infected Thai children receiving lopinavir/ritonavir-based highly active antiretroviral therapy . J Pediatr Endocrinol Metab 2014 May;27(5-6):403-12.
- (130) Noor MA, Parker RA, O'Mara E, Grasela DM, Currie A, Hodder SL, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. AIDS 2004 Nov 5;18(16):2137-44.
- (131) Capel E, Auclair M, Caron-Debarle M, Capeau J. Effects of ritonavir-boosted darunavir, atazanavir and lopinavir on adipose functions and insulin sensitivity in murine and human adipocytes. Antivir Ther 2012;17(3):549-56.
- (132) Martinez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. AIDS 1999 May 7;13(7):805-10.
- (133) Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, Domingo JC, Arroyo JA, Sambeat MA, et al. Switching to nevirapine decreases insulin levels but does not improve subcutaneous adipocyte apoptosis in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. J Infect Dis 2001 Nov 1;184(9):1197-201.
- (134) Bigoloni A, Gianotti N, Spagnuolo V, Galli L, Nozza S, Cossarini F, et al. Long-term glucose tolerance in highly experienced HIV-infected patients receiving nucleoside analogue-sparing regimens. AIDS 2012 Sep 10;26(14):1837-40.
- (135) Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2009 Feb 15;48(4):484-8.
- (136) Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. PLoS One 2012;7(2):e31591.
- (137) Dejesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF, et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2009 Jun 1;51(2):163-74.

- (138) Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, et al. Lower Pill Burden and Once-Daily Antiretroviral Treatment Regimens for HIV Infection: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Infectious Diseases* 2014 May 1;58(9):1297-307.
- (139) Ramjan R, Calmy A, Vitoria M, Mills EJ, Hill A, Cooke G, et al. Systematic review and meta-analysis: Patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health* 2014 May;19(5):501-13.
- (140) Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S. Meta-Analysis of Studies Comparing Single and Multi-Tablet Fixed Dose Combination HIV Treatment Regimens. *Medicine (Baltimore)* 2015 Oct;94(42):e1677.
- (141) Engelhard EAN, Smit C, Vervoort SCJM, Smit PJ, Nieuwkerk PT, Kroon FP, et al. Patients Willingness to Take Multiple-Tablet Antiretroviral Therapy Regimens for Treatment of HIV. *Drugs Real World Outcomes* 2016 Jun 2;3(2):223-30.
- (142) Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS* 2010 Nov 27;24(18):2835-40.
- (143) Stoll M, Kollan C, Bergmann F, Bogner J, Faetkenheuer G, Fritzsche C, et al. Calculation of direct antiretroviral treatment costs and potential cost savings by using generics in the German HIV ClinSurv cohort. *PLoS One* 2011;6(9):e23946.
- (144) Llibre JM, Cardona G, Santos JR, Andreu A, Estrada JO, Ara J, et al. Antiretroviral treatment switch strategies for lowering the costs of antiretroviral therapy in subjects with suppressed HIV-1 viremia in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013;5:215-21.
- (145) Restelli U, Andreoni M, Antinori A, Bonfanti M, Di Perri G, Galli M, et al. Budget impact analysis of antiretroviral less drug regimen simplification in HIV-positive patients on the Italian National Health Service. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014;6:409-14.
- (146) Gazzard B, Hill A, Anceau A. Cost-efficacy analysis of the MONET trial using UK antiretroviral drug prices. *Appl Health Econ Health Policy* 2011 Jul 1;9(4):217-23.
- (147) Pasquau J, Gostkorszewicz J, Ledesma F, Anceau A, Hill A, Moecklinghoff C. Budget impact analysis of switching to darunavir/ritonavir monotherapy for HIV-infected people in Spain. *Appl Health Econ Health Policy* 2012 Mar 1;10(2):139-41.
- (148) Despiegel N, Anger D, Martin M, Monga N, Cui Q, Rocchi A, et al. Cost-Effectiveness of Dolutegravir in HIV-1 Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients in Canada. *Infect Dis Ther* 2015 Sep;4(3):337-53.
- (149) Pialoux G, Marcelin AG, Despiegel N, Espinas C, Cawston H, Finkielsztejn L, et al. Cost-Effectiveness of Dolutegravir in HIV-1 Treatment-Experienced (TE) Patients in France. *PLoS One* 2015;10(12):e0145885.
- (150) Trono D, Van Lint C, Rouzioux C, Verdin E, Barre-Sinoussi F, Chun TW, et al. HIV persistence and the prospect of long-term drug-free remissions for HIV-infected individuals. *Science* 2010 Jul 9;329(5988):174-80.
- (151) Avettand-Fenoel V, Chaix ML, Blanche S, Burgard M, Floch C, Toure K, et al. LTR real-time PCR for HIV-1 DNA quantitation in blood cells for early diagnosis in infants born to seropositive mothers treated in HAART area (ANRS CO 01). *J Med Virol* 2009 Feb;81(2):217-23.
- (152) Lewin SR, Rouzioux C. HIV cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials? *AIDS* 2011 Apr 24;25(7):885-97.

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

## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

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

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

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

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

### • Degré de force des recommandations

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

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

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

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

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



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

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

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

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