
RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

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

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient. Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argumentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés en dernière page (fiche descriptive) et détaillés dans l'argumentaire scientifique.


Ce dernier ainsi que la synthèse de la recommandation sont téléchargeables sur www.has-sante.fr.

Grade des recommandations

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

Descriptif de la publication

Titre	Adaptation du traitement antirétroviral en situation de succès virologique chez l'adulte vivant avec le VIH
Méthode de travail	Recommandation pour la pratique clinique (RPC) - Label
Objectif(s)	Réactualisation des recommandations de prise en charge des PVVIH concernant l'adaptation du traitement antirétroviral de l'adulte en situation de succès virologique, stratégies d'optimisation, de simplification et d'allègement thérapeutique.
Cibles concernées	Patients concernés par le thème : PVVIH adultes Professionnels concernés par le thème : infectiologues, internistes, généralistes, virologues, pharmacologues, pharmaciens Associations de patients
Demandeur	Conseil national du Sida et des hépatites virales (CNS) et Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) Maladies infectieuses émergentes
Promoteur(s)	Haute autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Pr Pierre Delobel (CNS, ANRS MIE), M. Alexandre Pitard (HAS)
Recherche documentaire	Dr Quentin Richier, Mr Aurélien Dancoisne (documentaliste HAS)
Auteurs	Pr André Cabié, infectiologue, CHU de la Martinique - pilote du groupe « Traitement antirétroviral de l'adulte » Dr Christine Jacomet, infectiologue, CHU de Clermont-Ferrand (jusqu'au 06/12/2022) Pr Peggy Gandia, pharmacologue, CHU de Toulouse Pr Cécile Goujard, interniste, AP-HP Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre Mme Marianne L'Henaff, représentante associatif, Arcat, TRT-5 CHV Pr Guillaume Martin-Blondel, infectiologue, CHU de Toulouse Pr Sophie Matheron, infectiologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris Dr Stéphanie Raymond, virologue, CHU de Toulouse (jusqu'au 13/12/2023) Pr Matthieu. Revest, infectiologue, CHU de Rennes Dr David Rey, infectiologue, CHU de Strasbourg Dr Quentin Richier, infectiologue, AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris Dr Cathia Soulié, virologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris Dr Roland Tubiana, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris Mr Lucas Vallet, représentant associatif, AIDES, TRT-5 CHV
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf). Par ailleurs, la base de données publique « Transparence-Santé » (www.transparence.sante.gouv.fr) rend accessible les informations déclarées par les entreprises concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant ces entreprises et les acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations déclarées par les entreprises ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des membres du groupe de travail à ce travail.
Validation	Version du 29 août 2024
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – août 2024 – ISBN : 978-2-11-172670-3

Sommaire

Préambule	6
1. Quelle est la définition du succès virologique ?	8
2. Quelles sont les indications et objectifs d'une modification du traitement en situation de succès virologique ?	12
3. Quels éléments prendre en compte pour choisir un nouveau traitement ?	17
3.1. Co-infection VIH et VHB	17
3.2. Situation clinique de la personne	17
3.3. Histoire thérapeutique et caractéristiques immunovirologiques	17
3.3.1. Histoire thérapeutique	18
3.3.2. Nadir du compte lymphocytaire T CD4	18
3.3.3. Historique de résistance	18
3.3.3.1. Tests génotypiques de résistance sur l'ARN-VIH plasmatique	18
3.3.3.2. Tests génotypiques de résistance sur l'ADN-VIH cellulaire	18
3.3.3.3. Interprétation des tests de résistance	19
3.4. Indication de la mesure de la charge virale ADN-VIH	24
3.5. Virémie transitoire (blip) ou charge virale VIH-1 <50 copies/mL avec signal détectable	24
3.6. Sous-type viral	24
4. Quelles stratégies d'adaptation du traitement envisager selon les indications ?	29
4.1. Options pour améliorer et préserver la qualité de vie de la personne	29
4.2. Trithérapies	29
4.2.1. Changement au sein d'une même classe thérapeutique	29
4.2.2. Changement entre deux classes thérapeutiques	29
4.2.3. Bithérapies orales	36
4.2.4. Dolutégravir plus lamivudine	36
4.2.5. Dolutégravir plus rilpivirine	36
4.2.6. Autres bithérapies	36
4.3. Bithérapie injectable à libération prolongée	41
4.3.1. Introduction	41
4.3.2. Données des essais cliniques	41
4.3.3. Tolérance	42
4.3.4. Utilisation pratique	42
4.4. Traitement intermittent	46
4.5. Options pour corriger et prévenir la toxicité d'un traitement antirétroviral dans les principales situations	49
4.6. Circonstances, modalités de prévention et gestion des interactions médicamenteuses	52
4.7. Modification du traitement antirétroviral et réduction des coûts	52
4.8. Utilisation de médicaments génériques	53

4.9. Autres stratégies de réduction des coûts	54
5. Quel suivi après un changement de traitement antirétroviral ?	57
6. Quelles particularités en cas d'infection par le VIH-2 ?	58
Méthode de travail	59
Recherche bibliographique	62
Participants	69
Abréviations et acronymes	71

Préambule

Contexte

Une fois obtenu le contrôle virologique sous traitement ARV, que ce soit après une première ligne de traitement ou un traitement de relais, une modification du traitement ARV peut s'avérer utile ou nécessaire dans des circonstances et avec des objectifs variables. D'une manière générale, il s'agit d'individualiser la combinaison optimale pour gagner en tolérance ou en simplicité d'administration tout en maintenant l'efficacité immuno-virologique, sans compromettre l'efficacité d'un éventuel traitement ultérieur, et si possible de réduire le coût du traitement.

Enjeux

Enjeux pour les patients

L'adaptation du traitement ARV en succès virologique peut être proposée pour :

- Améliorer et préserver la qualité de vie de la personne, par exemple en réduisant le nombre de prises ou d'unités de prises, ou en élevant la barrière génétique à la résistance vis-à-vis des molécules utilisées,
- Corriger des effets indésirables, notamment sur le plan cardiovasculaire et métabolique, rénal, hépatique, osseux, neuro/psychologique ou une prise excessive de poids,
- Eviter ou corriger des interactions médicamenteuses, notamment à l'occasion de l'introduction d'un nouveau médicament,
- Adapter le traitement en cas de survenue d'une grossesse ou d'un désir de grossesse (cf chapitre grossesse « Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant »),
- Réduire le coût du traitement.

Enjeux de santé publique

L'adaptation du traitement ARV en succès virologique permet de maintenir le contrôle de charge virale plasmatique dans les meilleures conditions possibles avec des bénéfices individuels (réduction de la morbidité et de la mortalité associées au VIH) et collectifs (prévention de la transmission du VIH). Elle peut aussi permettre de réduire le coût du traitement.

Patients concernés

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

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

Professionnels concernés

Tous les médecins en situation de suivre une personne traitée par un traitement ARV.

Tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des PVVIH, dont les IPA, les IDE-ETP et les sage-femmes.

Objectifs de la recommandation

Actualiser les recommandations concernant l'adaptation d'un traitement ARV en succès virologique chez les PVVIH adultes, en dehors de la grossesse et des enfants/adolescents (traités dans des chapitres spécifiques).

Questions

- Quelle est la définition du succès virologique ?
- Quelles sont les indications à une modification du traitement ?
- Quels éléments prendre en compte pour choisir un nouveau traitement ?
- Quelles sont les stratégies d'adaptation du traitement selon les indications de changement ?
- Quel est le suivi après un changement de traitement antirétroviral ?
- Quelles particularités en cas d'infection par le VIH-2 ?

1. Quelle est la définition du succès virologique ?

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

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

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

Tableau 1: Recommandations de bonne pratique

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

Tableau 2: Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Quelle est la définition du succès virologique ?
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	Le contrôle virologique est défini par une charge virale VIH-1 indétectable (<20 ou <50 copies/mL selon les tests utilisés)
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Le contrôle virologique est défini par une charge virale VIH indétectable (le seuil de détection peut varier d'un laboratoire à un autre)
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Après le début d'un traitement ARV efficace, l'objectif est de rendre indétectable la charge virale durant les 12 à 24 premières semaines de traitement. Les prédictors du succès virologique sont les suivants : faible charge virale initiale, puissance élevée du traitement antirétroviral, tolérance du traitement, commodité du traitement, bonne observance
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE	Guidelines	Les essais cliniques explorant les stratégies de switch ont généralement défini le contrôle virologique comme une charge virale VIH-1 < 50 copies/mL pendant au moins 6 mois

Proposition de recommandations

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

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

Pour le VIH-2, le succès thérapeutique est au mieux défini par un critère composite associant réponse immunologique (gain de lymphocytes T CD4), contrôle virologique (ARN VIH-2 ≤ 40 copies/mL) et absence de progression clinique ou de décès (AE).

2. Quelles sont les indications et objectifs d'une modification du traitement en situation de succès virologique ?

Une fois le succès virologique obtenu, que ce soit après une première ligne de traitement ou un traitement de relais, une modification du traitement ARV peut s'avérer utile ou nécessaire dans des circonstances et avec des objectifs variables. D'une manière générale, il s'agit d'individualiser la combinaison optimale pour gagner en tolérance ou en simplicité d'administration tout en maintenant l'efficacité immunovirologique et sans compromettre l'efficacité d'un éventuel traitement ultérieur.

Plus particulièrement, il peut s'agir de :

- Améliorer et préserver la qualité de vie de la personne, par exemple en réduisant le nombre de prises ou d'unités de prises, ou en élevant la barrière génétique à la résistance vis-à-vis des molécules utilisées,
- Corriger des effets indésirables, notamment sur le plan cardiovasculaire et métabolique, rénal, hépatique, osseux, neuro/psychologiques, ou une prise excessive de poids,
- Éviter ou corriger des interactions médicamenteuses, notamment à l'occasion de l'introduction d'un nouveau médicament,
- Adapter le traitement à la survenue d'une grossesse ou d'un désir de grossesse (cf chapitre « Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant »),
- Réduire le coût du traitement.

L'adaptation du traitement ARV en succès consiste le plus souvent en une simplification (diminution du nombre de prises de traitement, du nombre de comprimés ou suppression de contraintes alimentaires, administration de traitement injectable à libération prolongée tous les deux mois) ou en un allègement (diminution du nombre de molécules actives, diminution du nombre de prises par semaine) permettant de réduire l'exposition de la PVVIH aux traitements.

Le groupe d'experts recommande que la poursuite du traitement ARV en cours fasse l'objet d'une réévaluation annuelle, idéalement au cours d'une RCP. Les différentes stratégies de simplification et d'allègement doivent être exposées aux personnes éligibles et le choix de la stratégie se fera conjointement entre la PVVIH et son médecin.

Tableau 3: Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Grada-tion	Groupe d'ex-perts pluridisci-plinaire	Relecture (R) – Validation ex-terne (V)
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	Oui	Traitement antirétroviral	Non	Non	R : non V : non
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Oui	Traitement antirétroviral VIH-1	Oui	Oui	R : Oui V :
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE	Guidelines	Oui	Infection par le VIH-1	Oui	Oui	R : ? V :
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [5], Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINE, 2023, [6], Etats-Unis	Rapid ART Initiation	Non	Traitement antirétroviral	Oui	Non	R : Oui V :

Tableau 4: Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Quelles sont les indications et objectifs d'une modification du traitement en situation de succès virologique ?
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	Réduire le nombre de comprimés Améliorer l'adhésion et l'observance et donc le contrôle virologique Éviter les toxicités médicamenteuses et effets secondaires Adapter le traitement ARV aux comorbidités du patient
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Diminution de la toxicité ou de la mauvaise tolérance des ARV Améliorer la qualité de la vie en réduisant le nombre de comprimés Réduire les interactions médicamenteuses Prendre en compte les préférences individuelles Réduire le coût L'adaptation des ARV ne doit pas se faire au détriment de l'efficacité du traitement Rendre plus accessibles/pratiques le dosage des ARV
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Éviter les toxicités médicamenteuses et effets secondaires Réduire les interactions médicamenteuses et les interactions avec les aliments Réduire le nombre de comprimés Adapter le traitement ARV chez une femme enceinte Réduire le coût du traitement ARV Désir du patient
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE	Guidelines	Toxicité médicamenteuse documentée Éviter la toxicité médicamenteuse à long terme Réduire les interactions médicamenteuses Désir de grossesse Adapter le traitement ARV à l'âge ou aux comorbidités du patient Simplification du traitement (réduire le nombre de comprimés, ajuster une restriction alimentaire, améliorer l'adhésion, réduire le nombre de suivis médicaux) Protection contre le VHB Majorer la barrière à la résistance (chez les patients peu observants) Réduction du coût du traitement ARV
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [5], Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Réduire ou prévenir les toxicités médicamenteuses Diminuer les interactions médicamenteuses Faciliter l'adhésion du patient à son traitement ARV

<p>NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDE-LINE, 2023, [6], Etats-Unis</p>	<p>Diagnosis and management of acute HIV infection</p>	<p>Améliorer le contrôle virologique Améliorer la tolérance Réduire la toxicité médicamenteuse Éviter les interactions médicamenteuses Améliorer la sécurité du traitement chez les patientes enceinte Simplification (réduire le nombre de comprimés, améliorer l'adhésion, réduire le coût, améliorer la qualité de vie, désir du patient,)</p>
--	--	---

Proposition de recommandations

Une fois obtenu le succès virologique, une modification du traitement ARV peut s'avérer utile ou nécessaire dans des circonstances et avec des objectifs variables.

Il peut s'agir de :

- Améliorer et préserver la qualité de vie de la personne, (Grade A)
- Corriger des effets indésirables, (Grade A)
- Éviter des interactions médicamenteuses, notamment à l'occasion de l'introduction d'un nouveau médicament, (Grade B)
- Adapter le traitement à la survenue d'une grossesse ou d'un désir de grossesse, (Grade A)
- Réduire le coût du traitement. (AE)

Le groupe d'experts recommande que la poursuite du traitement ARV en cours fasse l'objet d'une réévaluation annuelle, idéalement au cours d'une RCP. Les différentes stratégies de simplification et d'allègement doivent être exposées aux personnes éligibles et le choix de la stratégie se fera conjointement entre la PVVIH et son médecin. (AE)

3. Quels éléments prendre en compte pour choisir un nouveau traitement ?

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

3.1. Co-infection VIH et VHB

Chez une personne ayant une **infection évolutive par le VHB** (présence de l'Ag HBs et/ou ADN VHB détectable), ou ayant eu une **infection résolutive par le VHB** (Ac anti-HBc positif), l'arrêt d'ARV actifs sur le VHB (TDF ou TAF, 3TC ou FTC) peut entraîner un rebond ou une réactivation du VHB qui peuvent se compliquer d'hépatite grave.

C'est pourquoi il est recommandé de rechercher systématiquement une infection évolutive par le VHB ou une infection résolutive par le VHB en pratiquant une sérologie VHB complète. Elle devra dater de moins de 6 mois, sauf en cas d'Ac anti-HBs >10 mUI/mL isolés, témoignant d'une vaccination efficace.

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

En cas d'infection résolutive par le VHB (Ac anti-HBc positif), l'interruption d'un traitement actif sur le VHB expose également à un risque de rebond du VHB [7,8].

Si le ténofovir (TDF ou TAF) doit être interrompu, un relais par entécavir est recommandé en cas de risque élevé de réactivation (notamment traitement par anti-CD20, greffe de moelle osseuse).

En l'absence de risque élevé de réactivation (absence d'immunodépression ou chimiothérapie classique d'organe solide), l'utilisation du 3TC ou du FTC comme seule molécule active sur le VHB est acceptable en prévention d'une réactivation. Une interruption de toute molécule active sur le VHB doit être évitée, mais si elle est néanmoins réalisée, il est recommandé de surveiller les ALAT +/- l'ADN VHB de façon mensuelle dans les 3 mois suivant l'interruption. Voir chapitre « Dépistage et prévention des cancers chez les personnes vivant avec le VIH ».

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

3.2. Situation clinique de la personne

Avant de modifier le traitement ARV, il convient d'évaluer l'état clinique de la personne, de mesurer le poids, le tour de taille et le tour de hanches, de calculer l'indice de masse corporelle, de rechercher des pathologies associées et de recenser les traitements au long cours. Un indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m² est un facteur de risque d'échec des traitements injectables par CAB-LP + RPV-LP [9].

Un antécédent ou la présence d'une immunodépression doivent être recherchés.

3.3. Histoire thérapeutique et caractéristiques immunovirologiques

Avant d'envisager un changement de traitement, en particulier lorsqu'un allègement thérapeutique est envisagé (trithérapie 4-5 jours/7, ou bithérapie, orale ou injectable), il est recommandé de recueillir les données suivantes :

- Analyse de l'histoire thérapeutique : antécédents d'échecs virologiques, ou historique d'interruptions répétées du traitement notamment avec des ARV pour lesquels la barrière génétique du VIH à la résistance est faible (INNTI ou INI de 1^{re} génération), antécédents d'arrêt pour intolérance, prise de poids sous traitement,
- Nadir du compte lymphocytaire T CD4,
- Génotype cumulé avec réinterprétation avec l'algorithme le plus récent,

- Génotype sur ADN VIH en l'absence de génotype disponible sur ARN lors des échecs ou si données incomplètes,
- Sous-type du VIH-1 si un traitement injectable par CAB-LP et RPV-LP est envisagé.

3.3.1. Histoire thérapeutique

L'histoire thérapeutique complète de la personne doit être reconstituée. 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 pour lesquels le VIH-1 a une faible barrière génétique à la résistance : INNTI et INI de 1^{re} génération (RAL ou EVG). 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'encéphalite à VIH ; également les antécédents d'intolérance et d'allergie observés sous des traitements ARV prescrits antérieurement.

3.3.2. Nadir du compte lymphocytaire T CD4

Dans les essais d'allègement réalisés, un nadir de lymphocytes T CD4 >200/μL faisait partie des critères d'inclusion. Cependant, dans une cohorte française, les facteurs associés à l'échec d'une bithérapie par DTG/RPV, 3TC/DTG ou FTC/DTG ont été étudiés chez 1374 personnes en succès thérapeutique [10]. Le nadir de lymphocytes T CD4 était <200/μL chez 42% d'entre elles. Le nadir de lymphocytes T CD4 n'était pas associé au risque de survenue d'un échec virologique. En revanche, dans l'essai QUATUOR de stratégie d'allègement 4jours/7 (voir infra), un nadir de lymphocytes T CD4 bas était associé à un surrisque d'échec virologique (analyse du taux d'échec virologique des bras 4j/7 vs. 7j/7 selon les tertiles du nadir CD4 <234/μL ; [234-360] ; ≥360 μL : +3.1% ; +1% ; -2%, respectivement) [11].

3.3.3. Historique de résistance

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

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

Les tests de résistance génotypique sur ARN VIH plasmatique sont à privilégier par rapport aux tests réalisés sur l'ADN VIH.

Un génotypage de résistance sur ARN VIH plasmatique est recommandé :

- au diagnostic (ou à l'instauration du traitement en l'absence de données antérieures).
- en cas d'échec virologique, à réaliser sous traitement ou dans les quatre semaines suivant l'arrêt du traitement ARV. Un génotype réalisé à distance d'un arrêt du traitement, en l'absence de pression de sélection, et n'ayant pas objectivé de mutations de résistance n'est pas informatif.

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

En raison de l'intégration du génome viral dans le génome cellulaire, il est possible de réaliser un test génotypique sur l'ADN viral extrait des cellules mononucléées du sang périphérique pour évaluer l'archivage de mutations de résistance et la présence de polymorphismes pouvant impacter la réponse à certains ARV. Un test génotypique de résistance sur l'ADN viral peut être proposé chez les patients en succès virologique en cas de décision de modification thérapeutique si on ne dispose pas de génotypes antérieurs sur l'ARN VIH.

Il faut néanmoins tenir compte des limites de cette approche :

- la faible valeur prédictive négative des génotypes ADN VIH : moindre sensibilité de détection des mutations dans l'ADN viral, en raison de la faible quantité de cellules infectées analysées. Le séquençage à haut-débit pourrait avoir un intérêt pour détecter des variants minoritaires et est en cours d'évaluation. Lorsque la charge ADN VIH est faible, les variants amplifiés ne sont pas forcément représentatifs des multiples variants de la quasi espèce (y compris avec les techniques de séquençage à haut débit) ;

- les possibles différences de détection des mutations entre ARN et ADN viral liées notamment à la compartimentalisation des souches virales ;
- la majorité de l'ADN viral intégré est déficient (cf chapitre « Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux ») : des mutations liées notamment à l'action du facteur de restriction cellulaire APOBEC3G/3F (induisant des hypermutations G/A du génome viral) peuvent être portées par des souches déficientes non répliquatives même sous pression thérapeutique.

En raison de ces limites, l'indication et l'interprétation de ces tests génotypiques sur ADN sont à discuter en RCP.

3.3.3.3. Interprétation des tests de résistance

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").

En cas d'antécédents de mutations de résistance aux INTI, y compris en présence d'une mutation M184V/I isolée, un changement pour une association avec un 3^e agent pour lequel le VIH a une barrière génétique faible (NNRTI, INI de 1^{re} génération) doit se faire avec prudence et exige une surveillance biologique rapprochée pour identifier précocement un possible échec virologique.

Une bithérapie 3TC + IP/r peut par contre être envisagée malgré un antécédent de mutation M184V/I. L'essai randomisé ANRS 12 286 MOBIDIP comparant une monothérapie d'IP/r à une bithérapie 3TC/IP/r chez des PVVIH-1 en 2^e ligne de traitement après échec sous 2 NRTI + NNRTI a montré l'intérêt de maintenir la 3TC dans ce contexte malgré la présence d'une mutation M184V chez 96% des patients inclus (n=252/265) [12]. Le taux d'échec virologique était de 21% sous monothérapie d'IP/r versus 2% sous bithérapie 3TC + IP/r malgré la présence de la M184V. L'essai EARNEST a également confirmé l'effet résiduel des INTI associés aux IP/r malgré la présence de mutations de résistance [13].

Concernant l'utilisation d'une combinaison thérapeutique ABC/3TC et INI de 2^e génération (DTG notamment), deux études de cohorte montrent que l'association ABC/3TC/DTG reste virologiquement efficace en cas de mutation M184V/I archivée [14,15]. L'une des études a un effectif de plus de 1600 PVVIH-1 dont un peu plus de 8% ont une mutation M184V/I. Il en est de même avec l'EVG (sur un petit effectif de patients) [16] et le BIC [17–19], avec des effectifs importants de PVVIH-1. Une mutation M184V/I archivée, chez une PVVIH-1 en succès virologique sous traitement, ne semble donc pas diminuer l'efficacité d'une association de 2 INTI avec un INI de 2^e génération (DTG ou BIC).

Concernant l'efficacité d'une bithérapie par 3TC/DTG, plusieurs études [20–22] ont montré que le contrôle virologique pouvait être maintenu par cette bithérapie malgré une antériorité de mutation M184V/I. Néanmoins, il s'agissait d'études comportant de petits effectifs de PVVIH-1 ayant des souches virales porteuses de M184V (n=21, n=60, et n=33). De plus, un taux d'échec virologique accru a été observé lorsque la durée de contrôle de la charge virale avant changement était insuffisante (42 mois [21], ou 88 mois [22]).

L'utilisation du 3TC dans le cadre d'une bithérapie 3TC/DTG ne peut donc pas être recommandée en présence d'une mutation M184V/I sur un génotype historique, en l'absence à ce jour d'étude contrôlée ayant inclus un nombre suffisant de PVVIH-1. Son utilisation peut néanmoins être discutée au cas par cas, idéalement en RCP, en prenant en compte la durée du contrôle virologique depuis la dernière détection de la M184V/I, la détection sur ARN ou sur ADN, la nature de la mutation M184V ou M184I, la présence concomitante de codons stop et/ou d'hypermutations, et le nadir des lymphocytes T CD4. La bithérapie CAB-LP + RPV-LP, pour laquelle le VIH-1 a une barrière génétique à la résistance faible, n'est pas recommandée en cas d'antécédent de résistance actuelle ou antérieure, et/ou d'antécédent d'échec virologique, à la classe des INI ou des INNTI (sauf en cas de mutation K103N isolée, population incluse dans l'essai ATLAS/ATLAS-2M). La présence initiale de mutations associées à une résistance à la RPV fait partie des facteurs de risque d'échec de cette bithérapie injectable (voir 4.1.3) [9]. La survenue d'un échec virologique sous cette bithérapie expose à l'émergence d'un virus résistant aux 2 classes INNTI et INI, susceptible de limiter fortement les options thérapeutiques ultérieures.

Tableau 5: Données de la littérature sur l'impact de la mutation M184V/I dans le cadre d'une trithérapie avec INI de 2e génération comportant 3TC ou FTC

Auteur, année (référence)	Type d'étude	Objectif	Populations	Critères de jugement	Résultats
Jary A, 2020 [14]	Rétrospective, 2 centres	Efficacité de l'association ABC/3TC/DTG chez des patients contrôlés virologiquement et ayant un passé de mutation M184V/I	PVVIH-1 sous IP/r, avec ABC/3TC ou TDF/FTC, CV < 50 copies/mL, antécédent de M184V/I, et mis sous ABC/3TC/DTG	Efficacité virologique à 12 mois	Inclusion de 154 participants 3 participants ont un blip (53, 62 et 106 copies/ml), suivi d'un retour au contrôle virologique sans changement de traitement Aucun échec virologique
Olearo F, 2019 [15]	Étude observationnelle, 5 cohortes européennes	Efficacité de l'association ABC/3TC/DTG chez des patients contrôlés virologiquement et ayant un passé de mutation M184V/I	PVVIH-1 prétraitées, avec CV < 50 copies/mL, et mises sous ABC/3TC/DTG	Délai d'échec virologique (2 CV consécutives > 50 copies/mL, ou 1 CV > 50 copies/mL avec changement d'ARV)	Inclusion de 1626 participants, dont 137 ont un passé de mutation M184V/I Cette mutation n'est pas corrélée au risque d'échec virologique
Perez-Valero I, 2021 [16]	Phase IIIb, ouverte, un seul bras, multicentrique (19 centres européens, 3 centres américains)	Efficacité de l'association TAF/FTC/EVG/c chez des patients contrôlés virologiquement et ayant un passé de mutation M184V/I	PVVIH-1 prétraitées, avec CV < 50 copies/mL, et mises sous TAF/FTC/EVG/c	Efficacité virologique à 48 semaines	Inclusion de 66 participants, dont 64 analysables Pas d'échec virologique à 48 semaines
Mican R, 2022 [18]	Rétrospective	Efficacité de l'association TAF/FTC/BIC chez des participants prétraités, et analyse selon le passé de mutations de résistances	PVVIH-1 prétraitées, traitées par TAF/FTC/BIC	Efficacité virologique (CV < 50 copies/ml) à 48 semaines de TAF/FTC/BIC	506 participants inclus (changement de traitement pour TAF/FTC/BIC), dont 86,6% avaient une CV < 50 copies/ml à l'inclusion 94,2% des participants étaient en succès virologique à 48 semaines, sans corrélation avec le passé de

					résistances sur la transcriptase inverse
Armenia D, 2022 [17]	Observationnelle, rétrospective	Efficacité de l'association TAF/FTC/BIC chez des PVVIH-1 contrôlées virologiquement et ayant un passé de mutations de résistances	PVVIH-1 prétraitées, avec CV < 50 copies/mL, ancien génotype de résistance disponible, et mises sous TAF/FTC/BIC	Risque d'échec virologique selon la présence de mutations de résistance avant le changement de traitement ARV	Inclusion de 283 participants Mutations de résistances sur transcriptase inverse, avant changement : 29% dont 13,8% avec M184V Risque d'échec virologique à 96 semaines : 5% Pas de corrélation avec les antécédents de mutation sur la transcriptase inverse, risque d'échec majoré en cas d'antécédent d'échec sous INI
Sax PE, 2022 [19]	Rétrospective (données réunies de 6 essais cliniques)	Efficacité de l'association TAF/FTC/BIC chez des PVVIH-1 contrôlées virologiquement et ayant un passé de mutations de résistances	PVVIH-1 prétraitées, avec CV < 50 copies/mL, génotype de résistance disponible (soit ancien, soit sur ADN proviral au changement), et mises sous TAF/FTC/BIC	Efficacité virologique, et analyse selon le passé de résistance	Inclusion de 2034 participants traités par TAF/FTC/BIC, dont 1825 avaient des données génotypiques Présence d'une M184V/I avant changement : 182 patients (10%) Succès virologique : 99% de l'ensemble des participants, et 98% chez ceux ayant une M184V/I

Tableau 6: Données de la littérature sur l'impact de la mutation M184V/I dans le cadre d'une bithérapie DTG/3TC

Auteur, année (référence)	Type d'étude	Objectif	Populations	Critères de jugement	Résultats
Rial-Crestelo D, 2021 [20]	Ouverte, non comparative, preuve de concept	Efficacité de l'association 3TC/DTG chez des PVVIH-1 contrôlés virologiquement depuis au moins 1 an, n'ayant jamais reçu d'INI, et prétraitées par 3TC ou FTC	PVVIH-1 prétraitées, avec des CD4 > 350/μL, une CV indétectable, ayant déjà eu 3TC ou FTC, et pas de mutation de résistance à 3TC au screening	Efficacité virologique à 48 semaines	Inclusion de 41 participants, dont 21 avec un antécédent de résistance au 3TC A 96 semaines : 90,2% des patients ont une CV < 50 copies/mL, différence non significative selon présence ou non d'une résistance au 3TC sur génotype cumulé
Santoro MM, 2022 [21]	Étude européenne, observationnelle multicentrique (France, Italie, Espagne)	Efficacité virologique de l'association 3TC/DTG chez des participants contrôlés virologiquement, selon la présence, ou non, d'une mutation 184V sur un ancien génotype	PVVIH-1 prétraitées, avec CV < 50 copies/mL, mises sous 3TC/DTG, et disponibilité d'un test de résistance antérieur	Risque d'échec virologique sous 3TC/DTG, et selon présence ou absence, d'antécédent de M184V.	712 participants inclus dont 60 (8,4%) ont un passé de mutation M184V A 3 ans : risque d'échec virologique de 6,7% et de blip de 6,9%, sans corrélation avec la présence ou l'absence de M184V dans le passé. Chez les personnes ayant un antécédent de M184V : le risque d'échec est plus élevé si la suppression virologique est survenue < 3,5 ans avant le passage à 3TC/DTG
Ciccullo A, 2021 [22]	Rétrospective, observationnelle, multicentrique, italienne	Délai d'échec virologique sous 3TC/DTG chez des PVVIH-1 contrôlés virologiquement	PVVIH-1 prétraitées (traitement stable depuis 6 mois), avec CV < 50 copies/mL, et mises sous 3TC/DTG	Délai d'échec virologique (CV > 1000 copies/ml, ou 2 CV consécutives > 50 copies/mL)	Inclusion de 785 participants, dont 33 (4,2%) dont ont un passé de détection de M184V 18 échecs virologiques, délai médian d'échec : 25,8 mois Probabilité de succès virologique à 48 semaines : 98,5% Le risque d'échec virologique n'est pas associé à un antécédent de

mutation M184V, néanmoins chez les personnes avec une durée de contrôle virologique < 88 mois, la mutation M184V est prédictive d'échec virologique

3.4. Indication de la mesure de la charge virale ADN-VIH

En 2024, la quantification de l'ADN VIH-1 dans les cellules sanguines n'est pas recommandée avant un allègement thérapeutique (cf chapitre « Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux »).

3.5. Virémie transitoire (blip) ou charge virale VIH-1 <50 copies/mL avec signal détectable

Dans le cas général d'une trithérapie continue, la survenue d'un blip n'a habituellement pas de conséquences en termes de risque d'échec virologique ultérieur ou d'évolution du nombre de lymphocytes CD4 [23,24]. Cependant des études de cohorte ont montré que la survenue de blips répétés pouvait être associée au risque de survenue d'échec ultérieur [24,25]. Ces situations nécessitent d'évaluer l'adhésion au traitement ARV, la présence d'interactions médicamenteuses et de toute situation susceptible d'influer sur le contrôle virologique, en réalisant si besoin une mesure des concentrations plasmatiques des ARV. Elles doivent faire reporter les stratégies d'allègement thérapeutique jusqu'à l'obtention d'un contrôle virologique permanent (ARN VIH-1 <50 copies /mL) pendant au moins 6 mois.

3.6. Sous-type viral

Une infection par un VIH-1 de sous-types A1 et A6 associés au polymorphisme L75I du gène codant pour l'intégrase, est un facteur de risque d'échec des traitements injectables par CAB-LP + RPV-LP [9].

Tableau 7: Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gratification	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	Oui	Traitement antirétroviral	Non	Non	R : non V : non
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Oui	Traitement antirétroviral VIH-1	Oui	Oui	R : Oui V :
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE	Guidelines	Oui	Infection par le VIH-1	Oui	Oui	R : ? V :
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [5], Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINE, 2023, [6], Etats-Unis	Rapid ART Initiation	Non	Traitement antirétroviral	Oui	Non	R : Oui V :

Tableau 8: Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Facteurs à prendre en compte pour choisir un nouveau traitement
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	La présence de mutations de résistances La co-infection avec le VHB Prendre en compte une mauvaise adhésion Les interactions médicamenteuses Prudence chez les PVVIH avec une charge virale élevée > 500 000 copies/mL Prudence si taux de CD4 < 200/mL
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022	Les éventuels effets secondaires des ARV Les interactions médicamenteuses Les résistances connues/suspectées La puissance de l'ARV : prudence dans le changement d'un ARV avec barrière génétique élevée vers un traitement à barrière génétique faible en présence d'une résistance médicamenteuse connue ou suspectée.
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], États-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Historique des traitements ARV Historique de réponses aux traitements ARV Historique des toxicités médicamenteuses et des interactions Historique cumulatif des tests génotypiques de résistance
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE	Guidelines	Historique complet des traitements ARV avec historique des charges virales VIH Historique des tolérances médicamenteuses Historique cumulatif des tests génotypiques de résistance
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [5], Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Rechercher de résistances prouvées ou présumées aux ARV Historique des échecs antérieurs aux ARV Historique des expositions antérieures à un traitement ARV non optimal
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINE, 2023, [6], États-Unis	Diagnosis and management of acute HIV infection	Historique des tests de résistances Historique des échecs sous ARV Tolérance Efficacité clinique du traitement ARV prouvée

Proposition de recommandations

Avant de modifier un traitement ARV en situation de succès thérapeutique, les principes et règles suivants doivent être respectés pour maintenir l'efficacité virologique du futur traitement.

Co-infection VIH/VHB

Chez une personne ayant une infection évolutive par le VHB (présence de l'Ag HBs et/ou ADN VHB positif), ou ayant eu une infection résolutive par le VHB (Ac anti-HBc positif), l'arrêt d'ARV actifs sur le VHB (TDF ou TAF, 3TC ou FTC) peut entraîner un rebond ou une réactivation du VHB qui peuvent se compliquer d'hépatite grave.

C'est pourquoi il est recommandé de rechercher systématiquement une infection évolutive par le VHB ou une infection résolutive par le VHB en pratiquant une sérologie VHB complète. Elle devra dater de moins de 6 mois, sauf en cas d'Ac anti-HBs >10 mUI/mL isolés, témoignant d'une vaccination efficace. (Grade A)

En cas d'infection évolutive par le VHB, il est recommandé de ne pas interrompre un traitement actif sur le VHB (TDF, TAF, 3TC ou FTC). Si le ténofovir (TDF ou TAF) doit être interrompu, il doit être remplacé par l'entécavir (à double dose en cas d'antécédent de réplication du VHB sous 3TC ou FTC). L'utilisation du 3TC ou du FTC comme unique molécule active contre le VHB n'est pas recommandée en raison du risque d'émergence rapide de résistance à ces molécules. (Grade A)

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

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

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

Situation clinique

Une évaluation clinique est recommandée avec la mesure du poids, du tour de taille et du tour de hanches, et le calcul de l'indice de masse corporelle. (Grade B)

Histoire thérapeutique et caractéristiques immuno-virologiques

Avant d'envisager un changement de traitement chez une PVVIH-1, en particulier lorsqu'un allègement thérapeutique est envisagé (trithérapie 4-5 jours/7, ou bithérapie, orale ou injectable, il est recommandé de recueillir les données suivantes :

Analyse de l'histoire thérapeutique : antécédents d'échecs virologiques, notamment avec des ARV pour lesquels le VHI a une faible barrière génétique (INNTI ou INI de 1^{re} génération). Une vigilance particulière doit être apportée au polymorphisme E138A du gène de la transcriptase inverse, retrouvé dans 2 à 5% des souches, et conférant une sensibilité diminuée à la RPV (Grade B); ce polymorphisme n'était pas toujours identifié dans les génotypages réalisés avant 2012 et les séquences antérieures doivent donc être réinterprétées.

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 pour lesquels le VIH-1 a une barrière génétique à la résistance faible : INNTI et INI de 1^{re} génération (RAL ou EVG). (Grade A)

- Antécédents d'intolérance et d'allergie observés sous des traitements ARV prescrits antérieurement. (AE)
- Antécédents d'encéphalite à VIH. (Grade B)
- Nadir du compte lymphocytaire T CD4. Ce nadir n'est pas un facteur formel décisionnel d'un allègement thérapeutique en bithérapie, mais un nadir de CD4 bas a été associé à un risque accru d'échec virologique en cas de trithérapie intermittente 4 jours/7. (Grade B)
- Génotype cumulé avec réinterprétation selon les algorithmes les plus récents. (Grade A)
- Génotype sur ADN VIH en l'absence de génotype disponible sur ARN lors des échecs ou si données incomplètes ; son interprétation doit être effectuée en RCP compte tenu des limites de ce test. (AE)
- Sous-type du VIH-1 si un traitement injectable par CAB-LP et RPV-LP est envisagé. (Grade B)

4. Quelles stratégies d'adaptation du traitement envisager selon les indications ?

4.1. Options pour améliorer et préserver la qualité de vie de la personne

Les stratégies thérapeutiques utilisables doivent être discutées avec les PVVIH, en fonction de leur histoire thérapeutique, de leur mode de vie et de la façon dont elles conçoivent la notion de simplification.

Dans cette indication il peut s'agir de la modification de la composition d'une trithérapie quotidienne sans simplification, de la simplification d'une trithérapie quotidienne ou d'un allègement par passage d'une trithérapie à une bithérapie orale ou injectable à libération prolongée, ou à un traitement intermittent par trithérapie 4 ou 5 jours sur 7. Certaines adaptations combinent simplification et allègement (passage d'une trithérapie à base d'IP/r à une bithérapie orale par exemple).

Les stratégies d'allègement ne concernent que les PVVIH-1.

4.2. Trithérapies

4.2.1. Changement au sein d'une même classe thérapeutique

Le changement d'une molécule par une autre appartenant à la même classe thérapeutique peut être proposé pour corriger un effet indésirable, ou lors de la mise à disposition d'une nouvelle molécule présentant des caractéristiques plus avantageuses : meilleur profil de résistance, barrière génétique à la résistance du VIH plus élevée pour cette molécule, caractéristiques pharmacologiques plus favorables ou réduction du nombre de prises ou d'unités de traitement.

Par exemple :

- TDF [26,27] ou ABC [28] vers TAF, notamment en cas de toxicité rénale ou osseuse du TDF
- RAL ou EVG/c vers DTG ou BIC pour augmenter la barrière génétique du VIH à la résistance, diminuer le nombre de prises (RAL), ou éviter des interactions (EVG/c) [29].
- EFV vers RPV ou DOR, notamment en cas d'effets secondaires neuro-psychiques sous EFV [27,30,31].
- TAF vers TDF, notamment en cas de prise de poids [32].

4.2.2. Changement entre deux classes thérapeutiques

Le changement d'une molécule par une autre appartenant à une autre classe thérapeutique peut notamment être proposé pour corriger ou prévenir des effets indésirables, simplifier le traitement, ou corriger ou prévenir des interactions médicamenteuses. Lorsque le changement se fait pour des molécules pour lesquelles la barrière génétique à la résistance du VIH est plus basse, il est indispensable de vérifier l'absence de résistance aux molécules associées.

Par exemple :

- IP/r vers un INI (DTG, BIC), notamment pour éviter des interactions médicamenteuses ou réduire les effets secondaires des IP/r [33,34].
- IP/r vers un INNTI (RPV ou DOR), notamment pour éviter des interactions médicamenteuses ou réduire les effets secondaires des IP/r [30,35].
- INNTI vers un INI, notamment pour augmenter la barrière génétique du VIH à la résistance avec un INI de 2e génération [36].
- INI vers un INNTI, notamment en cas de prise de poids [37].

Tableau 9: Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gratification	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	Oui	Traitement antirétroviral	Non	Non	R : non V : non
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Oui	Traitement antirétroviral VIH-1	Oui	Oui	R : Oui V :
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE	Guidelines	Oui	Infection par le VIH-1	Oui	Oui	R : ? V :
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [5], Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :

Tableau 10: Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Quelles stratégies d'adaptation du traitement envisager selon les indications ?
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	<p>Privilégier les associations en un seul comprimé, par ex., DTG/3TC/ABC ou BIC/FTC/TAF</p> <p>Préférer les associations en une seule prise par jour,</p> <p>Préférer les médicaments qui n'ont pas d'interaction avec la nourriture,</p> <p>Préférer les traitements combinés,</p> <p>Choisir les médicaments ayant moins d'effets indésirables, par ex. remplacer le ritonavir par le cobicistat</p> <p>Préférer les bithérapies si possible</p> <p>Préférer les traitements qui ont moins d'interactions médicamenteuses par ex., le TAF/FTC/BIC en remplacement de TAF/FTC/EVG/cobicistat</p> <p>Préférer des traitements d'épargne nucléosidique/nucléotidique pour réduire le risque de toxicité</p>
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	<p>Chez les PVVIH-1 ayant des mutations de résistance connues aux INTI, il est recommandé de ne pas changer un IP/r pour un INNTI ou INI de première génération</p> <p>Chez les PVVIH-1 présentant une résistance aux INNTI, il est recommandé de ne pas changer pour des INNTI.</p> <p>Pour éviter une toxicité à long terme et des interactions médicamenteuses, le changement d'un IP/r à un INI ou INNTI est conseillé lorsque cela est cliniquement pertinent.</p> <p>Tous les traitements recommandés en initiation sont aussi recommandés lors d'une adaptation en succès.</p> <p>Les trithérapies suivantes sont aussi acceptables :</p> <p>A base de INNTI</p> <ul style="list-style-type: none"> TDF/FTC ou TAF/FTC ou ABC/3TC plus DOR TDF/FTC ou TAF/FTC ou ABC/3TC plus RPV TDF/FTC ou TAF/FTC ou ABC/3TC plus EFV (seulement en traitement d'entretien et non en traitement de substitution car possible risque d'effet indésirable neuropsychique) TDF/FTC ou TAF/FTC ou ABC/3TC plus NVP (seulement en traitement d'entretien et non en traitement de substitution car possible risque de toxicité sévère) <p>A base de INI</p> <ul style="list-style-type: none"> TDF/FTC ou TAF/FTC ou ABC/3TC plus DTG TAF/FTC/BIC TDF/FTC/EVG/c ou TAF/FTC/EVG/c TDF/FTC ou TAF/FTC ou ABC/3TC plus RAL

		<p>A base d'IP TDF/FTC ou TAF/FTC ou ABC/3TC plus ATV/r ou ATV/c (ATV et TDF sont tous les deux associés à une toxicité rénale) TDF/FTC ou TAF/FTC ou ABC/3TC plus DRV/r ou DRV/c TDF/FTC ou TAF/FTC ou ABC/3TC plus LPV/r</p>
<p>Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis</p>	<p>Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV</p>	<p>Les PVVIH qui n'ont pas d'antécédent de résistance ou d'échec virologique peuvent bénéficier d'une adaptation du traitement ARV en utilisant tous les traitements qui ont montré une efficacité chez les PVVIH n'ayant jamais reçu d'ARV.</p> <p>Pour optimiser le schéma thérapeutique en cas de résistance aux INTI, deux INTI - TAF ou TDF plus 3TC ou FTC - doivent être inclus dans le schéma thérapeutique avec un médicament pleinement actif vis-à-vis duquel la barrière génétique du VIH à la résistance est élevée, tel que DTG, le DRV/r ou BIC.</p> <p>Lors du changement de traitement ARV chez une personne coinfected par le VHB et le VIH, les ARV actifs contre le VHB doivent être poursuivis ou des traitement anti-VHB spécifiques doivent être prescrits. Il n'est pas recommandé d'utiliser le 3TC ou le FTC comme seul médicament dans un schéma thérapeutique actif contre le VHB, car une résistance du VHB à ces médicaments peut apparaître. L'arrêt des médicaments contre le VHB peut conduire à une réactivation du VHB, ce qui peut entraîner de graves lésions hépatocellulaires.</p> <p>Il est recommandé de consulter un spécialiste du VIH lors de la planification d'un changement de régime pour un patient ayant des antécédents de résistance à une ou plusieurs classes de médicaments.</p> <p>Une surveillance étroite pour évaluer la tolérance, la suppression virale, l'adhésion et la sécurité est recommandée au cours des 3 premiers mois suivant un changement de régime.</p> <p>Changements au sein d'une même classe thérapeutique :</p> <p>Les changements à l'intérieur d'une même classe peuvent être motivés par des effets indésirables ou par la disponibilité d'ARV de la même classe qui offrent un meilleur profil de sécurité, une fréquence d'administration réduite, une meilleure barrière à la résistance, un nombre de comprimés plus faible ou qui ne nécessitent pas de renforcement de la pharmacocinétique. Les changements à l'intérieur d'une même classe permettent généralement de maintenir le contrôle virologique, à condition qu'il n'y ait pas de résistance au nouvel ARV. Voici quelques exemples de stratégies de changement de classe qui ont été étudiées chez des personnes ne présentant pas de résistance sous-jacente aux médicaments :</p> <ul style="list-style-type: none"> du TDF ou de l'ABC au TAF du RAL au DTG du DTG de EVG/c ou du RAL au BIC de l'EFV à la RPV ou la DOR

Changements entre deux classes thérapeutiques :

Les changements d'une classe à l'autre permettent généralement de maintenir le contrôle virologique, à condition qu'il n'y ait pas de résistance aux autres composants du traitement. En général, ces changements doivent être évités en cas de doute sur l'activité des autres agents du traitement. Les changements d'une classe à l'autre suivants ont été étudiés :

Remplacement d'un IP/r par un INI (par exemple DTG, BIC ou EVG)

Remplacement d'un IP/r par RPV ou DOR

Remplacement d'un INNTI par un INI

European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE

Guidelines

Les changements au sein d'une même classe thérapeutique sont généralement sûrs sur le plan virologique à puissance égale et en l'absence de résistance. Les passages d'une classe thérapeutique à l'autre ayant la même barrière à la résistance sont généralement sans danger virologique en l'absence de résistance. En cas d'échecs virologiques antérieurs, avec ou sans preuve de résistance, le changement vers un ARV vis-à-vis duquel le VIH a une faible barrière génétique doit être prudent. Un IP/r

		<p>ne peut être remplacé que par un INNTI ou le RAL que si l'on peut supposer une pleine activité des 2 INTI dans la nouvelle association fondée sur l'historique des résistances, l'historique des ARV et de la charge virale avant la modification.</p> <p>En raison de la barrière génétique du VIH plus élevée à la résistance du DTG et du BIC, on ne sait pas encore si le passage à des schémas à base de DTG ou de BIC nécessite également la pleine activité de 2 INTI dans la combinaison.</p> <p>Si le changement implique d'arrêter le TDF et de ne pas commencer le TAF, les cliniciens doivent vérifier le statut vis à vis du VHB et de la vaccination contre le VHB. Le TDF ou le TAF ne doivent pas être interrompus chez les personnes atteintes d'une infection chronique par le VHB.</p> <p>Les personnes doivent être revues peu de temps (par exemple 4 semaines) après le changement de traitement pour vérifier le maintien du contrôle virologique et les éventuels problèmes de tolérance</p> <p>Si une personne reçoit et tolère un traitement ARV qui n'est plus l'option préférée, et qu'aucune des autres raisons de changement ne s'applique, il n'est pas nécessaire de changer de traitement.</p>
<p>Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [5], Québec, Canada</p>	<p>La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH</p>	<p>Les associations préconisées comme traitements de première ligne et les solutions de rechange peuvent être utilisés dans une stratégie de remplacement de médicaments dans un objectif de simplification ou de réduction des effets indésirables.</p> <p>En l'absence d'une résistance antérieure, présumée ou prouvée, aux INTI, les nombreuses options de remplacement de médicaments qui suivent peuvent être envisagées.</p> <p>Il a été montré que le remplacement d'un IP par de la RPV, de la DOR, du RAL, du DTG, du BIC ou de EVG/c peut réduire les problèmes d'hyperlipidémie.</p> <p>La substitution d'un analogue de la thymidine (ZDV ou D4T) par ABC ou TDF peut résorber partiellement ou prévenir la lipoatrophie.</p> <p>Le passage du TDF au TAF peut réduire les risques de protéinurie, de syndrome de Fanconi et d'ostéoporose, et est recommandé dans les cas d'insuffisance rénale quand le degré de filtration glomérulaire se situe entre 30 et 50 ml/min ; de plus, il pourrait être utile dans les cas d'ostéoporose.</p> <p>Le remplacement de l'EFV par de l'EVG/c, de la RPV ou de l'ETR peut réduire les troubles neuropsychiatriques.</p> <p>La substitution d'un IP/r potentialisé par un médicament vis-à-vis duquel la barrière génétique à la résistance est plus faible doit être évitée lorsque le reste du traitement n'est pas pleinement actif, comme dans les cas suivants : un échec thérapeutique antérieur, une résistance aux INTI acquise en primo-infection, un traitement antérieur sous-optimal, tel qu'une monothérapie ou une bithérapie composée d'INTI.</p>

Pour ces cas, la possibilité de conserver l'IP/r ou la substitution d'un IP par du DTG ou du BIC peuvent être envisagés lorsqu'un changement de traitement est rendu nécessaire à cause d'interactions ou d'une intolérance.

4.2.3. Bithérapies orales

Chez les PVVIH-1 en succès virologique sans antécédent d'échec, plusieurs stratégies d'allègement thérapeutique vers une bithérapie ont montré leur non-infériorité par rapport à une trithérapie : bithérapie 3TC + IP/r dans les essais OLE [38], ATLAS-M [39] et DUAL [40] ; bithérapie 3TC/DTG dans les essais ASPIRE [41,42], TANGO [43], et SALSA [44] ; bithérapie INI + INNTI dans les essais ETRAL [45], SWORD [46].

Bithérapie de maintenance	Molécules	Essai	Succès à S48	Références
INTI + IP	3TC + LPV/r	OLE	87,8%	[38]
	3TC + ATV/r	ATLAS-M	89,5%	[39]
	3TC + DRV/r	DUAL	88,9%	[40]
INTI + INI	3TC/DTG	TANGO	93,2%	[43]
	3TC/DTG	ASPIRE	90,9%	[41,42]
	3TC/DTG	SALSA	99,6%	[44]
INNTI + INI	ETR + RAL	ETRAL	99,4%	[45]
	RPV/DTG	SWORD 1 et 2	95%	[46]

Cet allègement du traitement ARV peut-être proposé aux personnes dont la charge virale VIH-1 est contrôlée (<50 copies/mL) depuis au moins 6 mois et en l'absence de résistance actuelle ou antérieure aux molécules proposées (le cas particulier de la résistance au 3TC/FTC est discuté au paragraphe 3.3.3).

Les bithérapies dont l'utilisation est validée ne comportent pas de ténofovir. Des précautions particulières sont à prendre vis-à-vis du VHB : voir recommandations au paragraphe 3.1).

4.2.4. Dolutégravir plus lamivudine

Le passage d'une trithérapie stable à une bithérapie 3TC/DTG chez des PVVIH-1 en succès thérapeutique et sans antécédent d'échec virologique ou de résistance à ces molécules s'est montré non inférieur à la poursuite de la trithérapie notamment dans les études randomisées ASPIRE [41,42], TANGO [43] et SALSA [44], et dans des études non randomisées [47–50].

La bithérapie 3TC/DTG étant indiquée également en initiation de traitement dans certaines situations (absence de résistance aux deux molécules, charge virale VIH-1 <500 000 copies/mL et lymphocytes T CD4 >200/μL), le changement pour cette bithérapie pourrait être proposée précocement dès que la charge virale est indétectable.

4.2.5. Dolutégravir plus rilpivirine

Deux essais randomisés, SWORD-1 et SWORD-2, ont démontré la non-infériorité d'une bithérapie DTG/RPV par rapport à la poursuite d'une trithérapie chez des PVVIH-1 en succès thérapeutique et sans échec virologique antérieur [46]. Si dans ces essais le passage en bithérapie était autorisé après 6 mois de contrôle virologique par une trithérapie, la médiane de traitement ARV avant le changement était de 4 an.

4.2.6. Autres bithérapies

Des bithérapies avec IP (DRV/r) associé au 3TC ou au DTG ont montré leur non-infériorité en comparaison à une trithérapie chez des PVVIH-1 en succès thérapeutique. Ces bithérapies comportent un nombre élevé de comprimés et exposent au risque d'interactions médicamenteuses. L'intérêt pratique

de ces bithérapies est donc limité et leur usage doit être réservé à des situations particulières, idéalement discutées en RCP.

L'association DTG + DOR présente l'avantage d'une barrière élevée à la résistance et d'un faible risque d'interaction médicamenteuses. Des données issues d'études observationnelles montrent un bon maintien de l'efficacité de DTG + DOR après un traitement initial par trithérapie chez des PVVIH-1 en succès thérapeutique [51–53]. Une étude observationnelle française a inclus 240 PVVIH-1 traités par DTG + DOR avec au préalable une charge virale plasmatique <50 copies/mL [54]. Ces personnes avaient un âge médian de 60 ans, recevaient des traitements ARV depuis 22 ans, et avaient 646 lymphocytes T CD4/ μ L à l'inclusion. Environ la moitié d'entre eux avait reçu une autre bithérapie avant DTG + DOR, et environ la moitié recevait déjà du DTG. La durée médiane de suivi sous DTG + DOR était de 403 jours. Quatre échecs virologiques ont été observés au cours du suivi (2% des participants). Le traitement a été interrompu chez 39 autres personnes (16%) pour des raisons non virologiques. Ces données doivent être consolidées dans des essais contrôlés avec des profils variés en termes d'ancienneté d'infection et de molécules antérieurement utilisées avant de pouvoir recommander cette association qui peut néanmoins être discutée au cas par cas en RCP.

Tableau 11: Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Grada-tion	Groupe d'ex-perts pluridisci-plinaire	Relecture (R) – Validation ex-terne (V)
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	Oui	Traitement antirétroviral	Non	Non	R : non V : non
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Oui	Traitement antirétroviral VIH-1	Oui	Oui	R : Oui V :
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE	Guidelines	Oui	Infection par le VIH-1	Oui	Oui	R : ? V :
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [5], Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :

Tableau 12: Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	<p>Les ARV utilisés en bithérapies devraient cibler au moins deux sites différents de réplication du VIH et devraient inclure un INTI puissant (notamment la lamivudine) et un inhibiteur de l'intégrase.</p> <p>L'association dolutégravir plus lamivudine est envisageable en initiation et en entretien</p> <p>L'association darunavir/ritonavir plus lamivudine est envisageable en initiation et en entretien</p> <p>L'association de rilpivirine avec du darunavir boosté, du dolutégravir ou du cabotegravir ont donné d'excellents résultats</p>
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022	<p>Un suivi du traitement antirétroviral est recommandé au moins une fois par an.</p> <p>Lorsqu'une personne suit un traitement non recommandé, un suivi régulier et une justification de la prescription sont recommandés.</p> <p>Bithérapies recommandées préférentiellement chez les PVVIH-1 non co-infecté VHB et immunisé contre le VHB:</p> <p>Dolutegravir et lamivudine (sauf si antécédent d'échec sous INI ou de résistance aux INI ou à la lamivudine)</p> <p>Dolutegravir et rilpivirine (sauf si antécédent de résistance ou d'échec sous INNTI ou INI)</p> <p>Bithérapies envisageables selon les situations :</p> <p>IP boosté avec lamivudine (La modification d'une trithérapie à base d'IP boosté pour une bithérapie à base d'IP boosté avec lamivudine peut être envisagée chez les PVVIH-1 en contrôle virologique sans co-infection par le VHB</p> <p>Aucune autre bithérapie n'est recommandée en situation de succès virologique</p>
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE	Guidelines	<p>Chez les PVVIH-1 en succès virologique (ARN VIH-1 < 50 copies/mL au cours des 6 derniers mois) un traitement par bithérapie ne doit être envisagé que si:</p> <p>a) pas de résistance historique et</p> <p>b) une immunité contre le VHB avec des anticorps anti-HBs</p> <p>Bithérapies orales étudiées par des essais cliniques randomisés de grande envergure ou des méta-analyses :</p> <p>DTG + RPV</p> <p>XTC + DTG</p> <p>XTC + DRV/b</p> <p>Dans les essais cliniques, ces stratégies n'ont pas été associées à un plus grand nombre de rebonds virologiques que la trithérapie. Quelques cas de résistance ont été observés sous DTG + RPV et DRV.</p>

Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [5], Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Le passage d'une trithérapie à une bithérapie à base soit de dolutégravir et de rilpivirine, soit de dolutégravir et de lamivudine, soit de cabotégravir et de rilpivirine injectables peut réduire l'exposition médicamenteuse en l'absence de résistance, présumée ou prouvée, aux agents administrés, d'hépatite B ou d'autres contre-indications.
---	--	---

4.3. Bithérapie injectable à libération prolongée

4.3.1. Introduction

Les traitements injectables à libération prolongée (LP), permettent de libérer les PVVIH-1 de la contrainte de la prise régulière de comprimés ou d'éviter la stigmatisation liée au VIH et à la divulgation du statut associée à la prise de comprimés en présence d'un tiers. L'utilisation de la bithérapie CAB + RPV en traitement injectable à libération prolongée peut être proposée comme traitement de relais chez les PVVIH-1 en succès thérapeutique (après 6 mois de traitement antirétroviral stable et en situation de contrôle virologique avec ARN VIH-1 <50 copies/mL), infectées par un sous-type excluant A1 et A6, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des INNTI et des INI. Le CAB est un INI, disponible sous forme de comprimés et de solution injectable à libération prolongée. La RPV est un INNTI, disponible sous forme de comprimés et de solution injectable à libération prolongée.

4.3.2. Données des essais cliniques

L'efficacité et la tolérance d'une bithérapie par l'injection intramusculaire mensuelle de CAB-LP et RPV-LP a été évaluée dans deux essais cliniques de phase 3 (ATLAS et FLAIR), incluant près de 1 200 PVVIH-1 en succès thérapeutique [55,56]. Les participants ne devaient pas avoir de résistance antérieure aux INI ou aux INNTI (à l'exception de la mutation K103N dans l'essai ATLAS), d'échec virologique antérieur (essai ATLAS) ou d'infection par le VHB active ou occulte. Dans l'étude ATLAS, les participants avaient une charge virale contrôlée (<50 copies/mL) depuis au moins 6 mois sous trithérapie ARV avant la randomisation. Dans l'étude FLAIR, les participants, jamais traités par ARV, recevaient une trithérapie orale par DTG/ABC/3TC. Ceux qui avaient une charge virale contrôlée (<50 copies/mL) après 16 à 20 semaines de traitement étaient randomisés entre le passage au traitement injectable mensuel ou la poursuite de la trithérapie orale. Dans les deux études, le traitement injectable était précédé de quatre semaines de traitement oral par CAB et RPV. Les doses initiales étaient de 600 mg de CAB-LP et de 900 mg de RPV-LP. Les doses mensuelles suivantes étaient de 400 mg de CAB-LP et de 600 mg de RPV-LP. La non-infériorité du traitement injectable par rapport au traitement oral continu a été démontrée dans les deux études. A 48 semaines, un échec virologique (charge virale >50 copies/mL) a été observé chez 11 personnes (1,9%) du groupe traitement injectable et chez 10 participants (1,7%) du groupe traitement oral [56]. Un échec virologique confirmé a été observé chez 7 personnes du groupe traitement injectable, dont 6 avaient des mutations de résistance aux INNTI ou aux INI.

L'étude ATLAS-2M était une étude ouverte de non-infériorité comparant l'efficacité de CAB-LP (600 mg) et RPV-LP (900 mg) toutes les 8 semaines (n=522) à CAB-LP (400 mg) + RPV-LP (600 mg) toutes les 4 semaines (n = 523) [57]. À 48 semaines, l'association CAB-LP + RPV-LP administrée toutes les 8 semaines était non inférieure à l'administration toutes les 4 semaines (charge virale >50 copies/mL chez 2% et 1% des participants, respectivement). Ces résultats ont été confirmés à 96 semaines [58]. La tolérance était équivalente dans les deux groupes.

Les résultats de ces études ont permis une mise sur le marché en France avec une administration tous les deux mois de CAB-LP + RPV-LP après deux injections initiales à un mois d'intervalle.

Les données regroupées de 1651 PVVIH-1 participant aux études FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M ont été utilisées pour étudier le schéma posologique (toutes les 4 ou toutes les 8 semaines), et les données démographiques, virales et pharmacocinétiques prédictives de l'échec virologique confirmées [9]. Globalement, 1,4% (n=23/1651) des participants ont présenté un échec virologique confirmé à 152 semaines, avec un taux d'incidence d'échec virologique non ajusté d'environ 1 pour 200 personnes-années sur 4291 personnes-années. La présence de mutations associées à la résistance à la RPV, le sous-type A6/A1 du VIH-1 et un IMC ≥ 30 kg/m² ont été associés à un risque accru d'échec virologique confirmé. Le taux d'échec était $\leq 0,5\%$ chez les participants ne présentant aucun de ces facteurs de risque ou seulement un IMC ≥ 30 kg/m², et il était de 19,3% lorsque ≥ 2 facteurs de risque étaient présents.

4.3.3. Tolérance

Dans les études ATLAS et FLAIR, les réactions au site d'injection ont été les événements indésirables les plus fréquents et se sont produites au moins une fois chez plus de 80% des participants. La fréquence de ces réactions a diminué avec le temps, survenant chez 10 à 30% des participants à chaque injection après la première année. Ces réactions étaient généralement légères ou modérées dans 99% des cas, et la durée médiane des symptômes était de 3 jours. Le traitement a été interrompu en raison de cet effet indésirable dans 1% des cas [58].

4.3.4. Utilisation pratique

En France, le schéma d'administration retenu est d'une injection de CAB-LP (600 mg) + RPV-LP (900 mg) tous les 2 mois après une dose de charge de deux injections à un mois d'intervalle. Dans les études ATLAS et FLAIR, la première injection était précédée d'une phase de traitement oral de 4 semaines par CAB (30 mg) et RPV (25 mg). Dans le prolongement de l'étude FLAIR, après 100 semaines dans le groupe de traitement ARV standard par voie orale, 232 participants sont passés au CAB-LP + RPV-LP, avec ou sans une phase initiale par voie orale, selon la préférence de la personne [59]. Après 24 semaines, il n'y avait pas de différences en termes d'effets indésirables, de tolérance, d'efficacité ou de pharmacocinétique entre les groupes avec traitement initial par voie orale et sans. La phase orale initiale n'est donc pas obligatoire, mais permet de s'assurer de la tolérance du traitement, en particulier pour les personnes non traitées au préalable par RPV ou DTG.

Les injections de CAB-LP et RPV-LP doivent être strictement intramusculaires (et non sous-cutanées). En cas d'obésité ($IMC \geq 30 \text{ mg/m}^2$), des aiguilles plus longues doivent être utilisées.

Les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte avant de choisir un traitement par CAB-LP et RPV-LP. Ces interactions ne sont pas les mêmes selon la voie d'administration. Pour les voies orales et parentérales, il faut tenir compte des interactions avec le CYP3A4 et l'UGT1A1/9 (voir l'annexe Pharmacologie dans le chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH »). Pour les formes orales, il faut également prendre en compte les interactions de CAB avec les cations bivalents et de RPV avec les anti-acides et les inhibiteurs de la pompe à protons. CAB-LP et RPV-LP ne doivent pas être utilisés en cas de grossesse ou de désir de grossesse, ni en cas de co-infection par le VHB (voir 3.1).

CAB-LP et RPV-LP ont des demi-vies prolongées (6 à 12 semaines pour le CAB-LP et 13 à 28 semaines pour le RPV-LP), et des concentrations détectables peuvent être mesurées plus d'un an après la dernière dose. Les personnes qui manquent des injections ou qui interrompent le traitement sans relais par un traitement oral s'exposent à un échec avec risque de sélection de virus résistants à CAB et/ou RPV, et potentiellement résistants aux 2 classes (INNTI et INI), ceci est susceptible de limiter fortement les options thérapeutiques ultérieures. Après la dose de charge, l'intervalle acceptable entre deux injections est de 2 mois \pm 7 jours. En cas d'impossibilité de pratiquer les injections dans un délai de 7 jours, un relais oral par CAB et RPV doit être immédiatement débuté. Si la durée de relais oral est de plus d'un mois (i.e. durée >3 mois depuis la dernière injection), une nouvelle dose de charge (2 injections espacées d'un mois) doit être effectuée avant de reprendre le schéma d'injection tous les 2 mois. Les personnes doivent être informées par oral et par écrit de ce risque et de la conduite à tenir en cas de retard ou d'impossibilité de recevoir les injections.

Tableau 13 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Oui	Traitement antirétroviral VIH-1	Oui	Oui	R : Oui V :
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Oui	Traitement antirétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE	Guidelines	Oui	Infection par le VIH-1	Oui	Oui	R : ? V :

Tableau 14: Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	<p>L'utilisation de l'association cabotegravir/rilpivirine à longue durée d'action est recommandée chez les PVVIH-1 qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> ont des difficultés à prendre un traitement antirétroviral oral quotidien et sont en situation de contrôle virologique (<50 copies/mL pendant au moins 6 mois) et n'ont pas de résistance connue ou suspectée aux INNTI ou INI et n'ont pas d'antécédents d'échec virologique ou d'interruption de traitement non planifiée sous INNTI ou INI et n'ont pas d'antécédents de monothérapie par INI et peuvent s'engager à se présenter tous les 2 mois pour les injections et acceptent le risque d'échec virologique et de résistance en dépit d'une adhésion complète et les implications potentielles pour le U=U et ont un indice de masse corporelle (IMC) <30 kg/m² ET un sous-type non-A1/6 si la résistance de base n'est pas disponible et n'ont pas besoin d'un traitement contenant du ténofovir pour le traitement ou la prévention de l'hépatite B <p>La poursuite l'association cabotegravir/rilpivirine à longue durée d'action est recommandée chez les PVVIH-1 qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> ont reçu l'association cabotegravir/rilpivirine à action prolongée dans le cadre d'un essai clinique reçoivent cabotegravir/rilpivirine à longue durée d'action dans le cadre d'un accès compassionnel ou d'un programme spécifique <p>Un suivi de la charge virale bimensuel est recommandé Un contact rapide de la PVVIH-1 est recommandé en cas de rebond virologique pour un contrôle de la charge virale et réaliser un test de résistance</p>
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Un traitement ARV à longue durée d'action composé de cabotegravir (CAB) et de rilpivirine (RPV) injectables administrés tous les 1 ou 2 mois est une option d'optimisation pour les patients qui sont en situation de succès virologique par un traitement oral depuis 3 à 6 mois et qui acceptent de se rendre fréquemment dans une structure de soins pour recevoir les médicaments injectables.

European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE

Guidelines

L'utilisation d'un traitement initial en prise orale (1 mois) est facultative.
Les injections sont administrées tous les 2 mois.

Les facteurs de base suivants, lorsqu'ils sont combinés, sont associés au risque d'échec virologique et de résistance:
Résistances archivées à la RPV
Sous-type de VIH A6/A1
IMC \geq 30 kg/m²

4.4. Traitement intermittent

Afin de limiter la toxicité à long terme, de réduire le coût et le nombre de comprimés tout en favorisant une observance dans le long terme, garantie de son efficacité durable, la stratégie d'une trithérapie ARV intermittente au cours de la semaine a été abordée dans la littérature dès 2015 [60–62]. L'étude randomisée multicentrique BREATHER a étudié chez 199 adolescents et jeunes adultes vivant avec le VIH-1 sous trithérapie avec EFV comme 3^e agent un traitement intermittent 5 j/7 versus un traitement continu 7 j/7 [62]. A un an, 6 échecs /99 sont survenus dans le bras 5 j/7 et 7 échecs / 100 dans le bras traitement continu. Le succès du traitement 5 j/7 a été maintenu jusqu'à 144 semaines. Un essai randomisé de changement de traitement par TDF/FTC/EFV pris 3 fois par semaine a été réalisé chez 61 PVVIH-1, avec maintien d'une charge virale contrôlée chez tous les participants à 24 semaines [61]. En 2018, à la suite d'une étude ouverte de traitement 4 ou 5 jours sur 7 [60], un essai français exploratoire non randomisé (ANRS 4D) a montré l'efficacité et la tolérance d'une trithérapie prise 4 jours consécutifs sur 7, chez des PVVIH-1 ayant une charge virale contrôlée depuis plus d'un an sous trithérapie au long cours, sans mutation de résistance aux ARV, avec un succès évalué à 96% [63].

En 2022, la publication de l'essai ANRS QUATUOR a apporté de nouveaux éléments sur l'efficacité de cette stratégie [11]. Il s'agit d'un essai randomisé ouvert multicentrique, ayant inclus des PVVIH-1 avec une charge virale contrôlée sous traitement depuis plus d'un an, n'ayant pas eu de modification de leur trithérapie ARV depuis au moins 4 mois, non infectées par le VHB, ne présentant aucune résistance connue à leur traitement en cours, et ayant des lymphocytes T CD4 >250/μL. Les participants étaient randomisés entre un bras intermittent, avec une prise de leur traitement 4 jours consécutifs par semaine, ou un bras continu, 7 jours sur 7, avec une stratification selon le type de 3^e agent. Le critère de jugement principal était la proportion de personnes en succès virologique à S48, défini par une charge virale <50 copies/mL, sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm). Après S48, tous les participants en succès virologique passaient en stratégie intermittente, avec un suivi proposé jusqu'à S96.

Au total, 647 personnes ont été randomisées après un délai médian de 5,8 ans de contrôle virologique, la population en ITT comprenant 636 personnes ayant effectivement entrepris la stratégie du bras correspondant (318 par bras). Le 3^e agent était un INI pour 48% des patients, un INNTI pour 47% et un IP/r pour 6%. Dans le bras intermittent, 304 personnes étaient en succès virologique à S48 versus 308 dans le bras continu (différence : -1,3%, 95%IC [-4,2 : 1,7]), confirmant la non-infériorité de la stratégie intermittente. Six personnes du bras intermittent contre 4 du bras continu ont présenté un échec virologique. Les résultats étaient similaires selon les sous-groupes démographiques ou liés aux caractéristiques immunovirologiques à l'inclusion, sauf en cas de nadir de lymphocytes T CD4 <234/μL, où la stratégie intermittente présentait un surrisque d'échec virologique (cf. 3.3.2.). La qualité de vie était significativement améliorée dans le bras intermittent (59% vs 7%) mais l'essai n'était pas réalisé en aveugle. Les coûts étaient réduits de 43% dans le bras intermittent. Le nombre de blips était similaire entre les deux groupes (14 et 17 respectivement), tout comme l'évolution des lymphocytes T CD4 et du ratio CD4/CD8. Parmi les personnes en stratégie intermittente dès l'inclusion et évalués à S96, 92% sont restées en succès virologique. Huit des 13 échecs virologiques cumulés à S96 dans le bras intermittent sont survenus avec un INNTI comme 3^e agent.

Au vu des résultats de ces essais, le passage à un traitement intermittent 4 jours ou 5 jours sur 7 doit être réservé aux PVVIH-1 dont le traitement en cours est efficace depuis au moins 1 an, dont l'observance est considérée comme optimale, ayant un nadir de lymphocytes T CD4 >250/μL, sans antécédent d'échec au traitement en cours et dont les virus ne sont pas porteurs de mutations de résistance aux molécules administrées. Si le traitement comporte un INNTI, une vigilance particulière devra être portée sur l'observance lors du suivi.

Après passage à un traitement intermittent, un suivi clinico-biologique rapproché doit être proposé à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois et 12 mois puis tous les 6 mois.

Un traitement intermittent avec une bithérapie orale n'est en revanche pas recommandé. L'essai ANRS DUETTO a comparé de façon randomisée une stratégie de bithérapie orale (majoritairement 3TC/DTG et DTG/RPV) intermittente 4 j/7 à la poursuite de la bithérapie 7 j/7 (n=433) [64]. A S48, la bithérapie 4 j/7 n'a pas démontré sa non-infériorité par rapport à la poursuite de la bithérapie 7 j/7 : 8 participants sur 219 sous bithérapie 4 j/7 ont présenté un échec virologique alors qu'aucun échec n'a été observé chez les participants sous bithérapie en prise continue 7j/7. Le nombre de blips était également plus élevé dans le bras intermittent 4 j/7 que dans le bras continu (12,6% vs 4,2%).

Tableau 15: Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE	Guidelines	Oui	Infection par le VIH-1	Oui	Oui	R : Oui V : Oui

Tableau 16: Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE	Guidelines	Le traitement intermittent n'est pas recommandé

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

Les options pour corriger la toxicité d'un traitement ARV dans les principales situations sont indiquées dans le tableau ci-dessous

Tableau 17: Proposition de changement de traitement selon l'antirétroviral incriminé dans la survenue d'un effet indésirable. Principaux effets indésirables rencontrés avec les ARV recommandés en initiation ou en adaptation en succès ou en échec (voir tableau « Caractéristiques des principaux antirétroviraux utilisés chez l'adulte en France », chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte ». Les effets indésirables sont listés par appareil et par ordre alphabétique.

Effets indésirables	Antirétroviral ou classe d'antirétroviraux responsables	Antirétroviral ou classe d'antirétroviraux de remplacement	Commentaires
Effets indésirables cardiovasculaires Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique	ABC	TDF ou TAF, bithérapie avec 3TC, association sans INTI	Un surrisque d'IDM a été retrouvé dans certaines études de cohorte, mais non confirmé par d'autres études
	DRV/r	INI, DOR, RPV	L'utilisation des IP, dont le DRV/r, a été associée dans certaines études de cohortes à une augmentation du risque cardiovasculaire Souvent associé à une dyslipidémie
Effets indésirables cardiovasculaires Allongement de l'espace QT corrigé (QTc)	EFV, RPV, FTR	INI, DOR	A prendre en compte chez les personnes à risque d'allongement du QTc (traitements associés provoquant aussi un allongement de l'espace QTc ou en cas d'allongement de l'espace QTc pré-existant) En cas de FTR, s'il n'y a pas d'autre traitement antirétroviral possible, envisager de changer le médicament associé qui allonge le QTc
Effets indésirables dermatologiques Éruption cutanée	INNTI (en particulier EFV)	Associations sans INNTI	En cas d'éruption cutanée grave due à un INNTI, il est déconseillé d'utiliser d'autres antirétroviraux de cette classe Les éruptions cutanées modérées peuvent guérir en poursuivant le traitement
	DRV/r	Associations sans DRV/r	En cas d'éruption cutanée grave, le traitement doit être arrêté définitivement. Les éruptions cutanées modérées peuvent guérir en poursuivant le traitement
Effets indésirables musculo-squelettiques Baisse de la densité minérale osseuse (DMO)	TDF	TAF, ABC, bithérapie avec 3TC ou association sans INTI	Une diminution de la densité minérale osseuse a été observée au début de la plupart des traitements ARV. Elle est plus importante avec le TDF. Le remplacement du TDF par d'autres ARV augmente la DMO, mais la signification clinique de cette augmentation est incertaine La toxicité osseuse accrue du TDF vs TAF est essentiellement retrouvée en cas de coadministration avec ritonavir ou cobicistat
Effets indésirables métaboliques	DRV/r, EFV, TAF	INI, DOR ou RPV	L'utilisation du TDF est associée à une baisse des lipides, alors que l'utilisation

Dyslipidémie		TDF, ABC, bithérapie avec 3TC ou association sans INTI	du TAF est associée à leur augmentation
Effets indésirables métaboliques Prise de poids	INI TAF	DOR, RPV TDF, ABC, bithérapie avec 3TC ou association sans INTI	La prise de poids sous traitement ARV est d'origine multifactorielle, mais peut être liée aux INI ou au TAF
Effets indésirables neuropsychiatriques Vertiges, rêves anormaux, insomnie, anxiété, dépression, idées suicidaires	EFV, RPV, DOR INI	DRV/r INI si effet indésirable provoqué par un INNTI avec une surveillance rapprochée DOR, ETR, RPV si effet indésirable provoqué par un INI avec une surveillance rapprochée	Chez la plupart des personnes, les effets sur le système nerveux central liés à l'EFV disparaissent dans les 4 semaines suivant le début du traitement. Des effets persistants doivent conduire à remplacer l'EFV ou à diminuer sa posologie à 400 mg/j Des rêves anormaux, une insomnie, une anxiété, des dépressions et un risque suicidaire ont été décrits avec les INNTI et les INI, nécessitant une vigilance en cas de troubles psychiatriques préexistants et d'évoquer leur imputabilité en cas de dépression incidente. Le DTG est l'INI pour lequel le risque suicidaire semble le plus élevé
Effets indésirables rénaux Tubulopathie proximale, insuffisance rénale.	TDF	ABC, TAF (pour les personnes dont le DFG est >30 mL/min/1,73m ² , sauf en cas d'hémodialyse chronique). Associations sans INTI ou bithérapie avec 3TC (posologie adaptée au DFG)	Le passage du TDF au TAF permet de réduire la protéinurie et d'améliorer la fonction rénale
Effets indésirables systémiques Syndrome d'hypersensibilité	ABC	Associations sans ABC	Ne jamais réintroduire l'ABC après une suspicion de syndrome d'hypersensibilité, quel que soit le statut HLA-B*5701 de la personne
	EFV, ETR, RPV	Associations sans INNTI	Peut être associé à une cytolyse hépatique
	BIC, DTG, RAL	Associations sans INI	Peut être associé à une cytolyse hépatique
	MVC	Associations sans MVC	Peut être associé à une cytolyse hépatique

4.6. 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 IP du VIH ou de l'EVG sont des inhibiteurs puissants du CYP3A, pouvant augmenter les concentrations de nombreux médicaments associés. A l'inverse, certains ARV (NVP, EFV, ETR, mais également certains IP) sont des inducteurs enzymatiques, comme la rifampicine, inducteur enzymatique puissant dont il conviendra d'évaluer les interactions avec les ARV associés lors du traitement de la tuberculose.

Des tableaux avec les principales interactions qu'il convient de prendre en compte avec les ARV figurent dans le rapport (voir l'annexe Pharmacologie). En cas de doute, il est conseillé de se référer au site internet www.hiv-druginteractions.org.

4.7. Modification du traitement antirétroviral et réduction des coûts

En France, après avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché, un laboratoire pharmaceutique peut fixer librement le prix d'un médicament. Pour qu'il soit remboursable par la Sécurité Sociale, il doit déposer une demande à la Haute autorité de santé (HAS). La commission de la transparence de la HAS rédige un avis scientifique dans lequel elle évalue le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par le médicament. L'avis rendu par la commission de la transparence de la HAS est ensuite transmis au comité économique des produits de santé (CEPS) et à l'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM). Le prix est fixé par le CEPS, en général par négociation avec l'entreprise exploitant le médicament (à défaut, par décision du comité), sur la base notamment de l'ASMR, du prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente envisagés, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger. L'UNCAM définit le taux de remboursement sur la base du service médical rendu et de la gravité de l'affection concernée. Il est de 100% pour les ARV. Le prix des médicaments princeps ou génériques peut être consulté sur la base de données publique des médicaments (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>). Les prix mensuels des principaux ARV et combinaisons d'ARV recommandés chez l'adulte en initiation ou en adaptation en succès sont indiqués dans le tableau ci-dessous. Les prix de rétrocession pratiqués par les pharmacies à usage intérieur des hôpitaux sont négociés et peuvent donc être inférieurs aux prix des officines.

Tableau 18: Prix des principaux antirétroviraux et combinaisons d'antirétroviraux recommandés chez l'adulte en initiation ou en adaptation en succès (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>). Juillet 2024.

Antirétroviraux et combinaisons d'antirétroviraux	Coût mensuel (30 jours) en €
Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse	
Abacavir (ABC) 300 mg, princeps	150,90
Abacavir (ABC) 300 mg, générique	105,97
Emtricitabine (FTC) 200 mg	154,08
Fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) 245 mg, princeps	129,02
Fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) 245 mg, générique	129,02
Lamivudine (3TC) 300 mg princeps	64,83
Lamivudine (3TC) 300 mg générique	64,83
Abacavir/lamivudine (ABC/3TC), princeps	175,26
Abacavir/lamivudine (ABC/3TC), générique	135,44
Fumarate de ténofovir disoproxil /emtricitabine (TDF/FTC), princeps	297,39
Fumarate de ténofovir disoproxil /emtricitabine (TDF/FTC), générique	156,44
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	

Doravirine (DOR) 100 mg	227,10
Éfavirenz (EFV) 600 mg, générique	114,62
Etravirine (ETR) 200 mg	293,11
Rilpivirine comprimé (RPV) 25 mg	204,75
Rilpivirine injectable (RPV) 900 mg	350,48 / injection
Inhibiteurs de protéase	
Darunavir (DRV) 800 mg, générique	161,26
Ritonavir (RTV) 100 mg, princeps	18,81
Ritonavir (RTV) 100 mg, générique	10,13
Inhibiteurs de l'intégrase	
Cabotégravir (CAB) comprimé 30 mg	425,61
Cabotégravir (CAB) flacon 600 mg	829,77 / injection
Dolutégravir (DTG) 50 mg	470,54
Raltégravir (RAL) 600 mg	440,95
Bithérapies combinées à base d'inhibiteurs d'intégrase	
Lamivudine/dolutégravir (3TC/DTG)	569,87
Lamivudine générique (3TC) + dolutégravir (DTG)	535,37
Dolutégravir/rilpivirine (DTG/RPV)	578,67
Trithérapies combinées	
Abacavir/lamivudine/dolutégravir (ABC/3TC/DTG)	635,05
Abacavir/ lamivudine générique + dolutégravir (ABC/3TC + DTG)	605,98
Fumarate de ténofovir alafénamide/emtricitabine/bictégravir (TAF/FTC/BIC)	626,59
Fumarate de ténofovir alafénamide/emtricitabine/rilpivirine (TAF/FTC/RPV)	436,52
Fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine/éfavirenz, générique (TDF/FTC/EFV)	226,37
Fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine/rilpivirine (TDF/FTC/RPV)	419,61
Fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine générique + rilpivirine (TDF/FTC + RPV)	361,19
Fumarate de ténofovir disoproxil/lamivudine/doravirine (TDF/3TC/DOR)	443,78
Fumarate de ténofovir disoproxil/lamivudine générique) + doravirine (TDF/FTC + DOR)	383,54

4.8. Utilisation de médicaments génériques

En juillet 2024, les ARV disponibles sous formes de génériques étaient : 3TC, ABC, ABC/3TC, TDF, TDF/FTC, TDF/FTC/EFV, EFV, DRV et RTV. Le prix hors taxe de ces médicaments génériques est initialement fixé à 40% du prix du princeps. Pour le TDF et le 3TC, les prix du princeps et du générique sont identiques. L'utilisation des génériques permet théoriquement de réduire le coût des bithérapies et des trithérapies en passant d'un comprimé unique quotidien à deux comprimés par jour en une prise. Selon les combinaisons, la différence de coût est de -27% à +3% (voir tableau des prix ci-dessus). Cette stratégie de « dé-simplification » pourrait entraîner une baisse de l'observance et une augmentation du risque d'échec virologique. Dans une méta-analyse, il n'était identifié que trois études comparant le succès virologique à 48 semaines (ARN VIH-1 < 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 [65]. Une étude française observationnelle a montré un bénéfice en termes d'efficacité virologique des traitements par comprimé unique quotidien par rapport aux autres associations [66]. Dans cette étude, le délai avant une interruption de traitement était plus court avec les combinaisons à plusieurs comprimés qu'avec les combinaisons en un seul comprimé. Cependant, cette différence disparaissait lorsque les changements pour simplification étaient pris en compte dans l'analyse. Dans une autre étude observationnelle menée en Espagne, l'association ABC/3TC/DTG en un comprimé unique avait une efficacité virologique identique à celle de l'association ABC/3TC + DTG, à la fois lors d'une initiation de traitement, mais aussi lors d'adaptation en succès d'un traitement initial en un comprimé unique vers un traitement à deux comprimés

dans le cadre d'une stratégie de réduction des coûts [67]. Il faut toutefois noter que les traitements en un comprimé quotidien semblent avoir un impact favorable sur l'observance et la réponse au traitement chez les personnes en situation de précarité sociale, notamment de logement, ce qui amène à ne pas recommander cette stratégie de modification chez les PVVIH en situation de précarité [68]. Des études observationnelles menées en France (ABC/3TC/DTG vers ABC/3TC + DTG, ou TDF/FTC/RPV vers TDF/FTC + RPV) et au Canada (ABC/3TC/DTG vers ABC/3TC + DTG) ont évalué l'acceptabilité, l'efficacité et la tolérance de propositions de dé-simplification [69,70]. Le recours à cette stratégie altruiste et responsable, tout en respectant l'autonomie du patient, a permis d'obtenir une « dé-simplification » chez plus de 50% des personnes éligibles et de réaliser des économies immédiates sans augmenter le risque d'effets indésirables, d'échec virologique ou de résistance. Il faut cependant noter que fin 2023, les prix d'ABC/3TC/DTG et ABC/3TC + DTG étaient équivalents.

4.9. Autres stratégies de réduction des coûts

Les stratégies qu'il est possible de recommander pour diminuer les coûts en maintenant des traitements efficaces, bien tolérés, et faciles à prendre, chez les PVVIH-1 sont :

- le remplacement des associations comportant des INI par des associations comportant des INNTI (DOR ou RPV) lorsque l'histoire clinique (tolérance), virologique (résistance) et pharmacologique (interactions) de la PVVIH-1 le permet. Les trithérapies à base d'INNTI (TDF/3TC/DOR, TDF/FTC/RPV ou TAF/FTC/RPV) sont environ 30% moins coûteuses que les trithérapies à base d'INI.
- le passage d'une trithérapie à base d'INI à une bithérapie. Le retrait d'une molécule permet de réduire le coût du traitement, même si cette réduction n'est pas majeure (baisse de 5 à 10% du coût).
- le passage d'une trithérapie continue à une trithérapie intermittente 4 jours/7. Cette stratégie permet de réduire de plus de 40% le coût du traitement [11]. Il s'agit de la stratégie de réduction des coûts la plus efficace en 2024.

Proposition de recommandations

Les indications et objectifs (cf. 2.) et les différentes stratégies d'adaptation thérapeutique doivent être exposées aux personnes éligibles et le choix de la stratégie se fera dans une démarche de décision partagée. (AE)

Le risque de rebond du VHB doit être pris en compte en cas d'interruption d'une molécule active sur le VHB (TDF, TAF, 3TC, FTC), cf infra. (Grade A)

Options d'adaptation du traitement ARV en situation de succès virologique chez les PVVIH-1 :

Modification de la composition d'une trithérapie au sein d'une même classe ou en changeant de classe d'ARV dans le but de corriger un effet indésirable, ou de faire bénéficier la PVVIH d'une nouvelle molécule présentant des caractéristiques pharmacologiques plus avantageuses. (Grade A)

Remplacement du traitement par une bithérapie orale si la charge virale est contrôlée (<50 copies/mL) et en l'absence de résistance actuelle ou antérieure aux molécules proposées. (Grade A)

Les deux principales associations recommandées sont :

- **3TC/DTG**. (Grade A)

Le changement pour cette bithérapie peut être proposé sans délai si les critères de traitement initial de cette association sont remplis. (AE)

L'utilisation de 3TC dans le cadre d'une bithérapie DTG/3TC ne peut être recommandée en présence d'une mutation M184V/I sur un génotype historique, en l'absence à ce jour d'étude contrôlée ayant inclus un nombre suffisant de patients. L'utilisation de cette bithérapie DTG/3TC peut néanmoins être discutée au cas par cas chez un patient ayant un ARN VIH-1 plasmatique <50 copies/mL en fonction d'une analyse globale des critères suivants en RCP (AE) :

- Durée du contrôle virologique depuis la dernière détection de la M184V/I (seuil non établi à ce jour),
- Détection sur ARN ou ADN VIH,
- Nature de la mutation : M184V ou M184I,
- Présence concomitante de codons stop et/ou d'hypermutations,

- Nadir de lymphocytes T CD4 <200 / μ L.

– **DTG/RPV**. (Grade A)

Le changement pour cette bithérapie, peut être envisagé après 6 mois de contrôle virologique*.

Remplacement du traitement par une bithérapie injectable à libération prolongée après 6 mois de traitement ARV stable et en situation de contrôle virologique <50 copies/mL, et en l'absence de résistance actuelle ou antérieure aux INI et aux INNTI (à l'exception de la mutation K103N pour les INNTI). La présence de mutations associées à la résistance à la RPV, le sous-type A6/A1 du VIH-1 et un IMC \geq 30 kg/m² ont été associés à un risque accru d'échec virologique confirmé (Grade A)
Schéma par CAB-LP + RPV-LP en injection IM tous les deux mois après une dose de charge de deux injections à un mois d'intervalle. Une phase orale préalable de 4 semaines par CAB + RPV n'est pas obligatoire, (Grade A) mais permet de vérifier la tolérance du traitement, en particulier pour les personnes non traitées au préalable par RPV et DTG. (AE)

Remplacement du traitement par une trithérapie intermittente 4 ou 5 jours sur 7, après 12 mois de succès virologique**, avec un nadir de lymphocytes T CD4 >250/ μ L, sans antécédents d'échec ni de mutations de résistance au traitement en cours. (Grade B)

Si le traitement comporte un INNTI, une vigilance particulière devra être portée sur l'observance et la surveillance virologique lors du suivi. (AE)

Après passage à un traitement intermittent, un suivi clinico-biologique rapproché devra être proposé : 1 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois et 12 mois puis tous les 6 mois. (AE)

Un allègement thérapeutique n'est pas recommandé dans les situations suivantes :

- Absence de contrôle de la réplication virale sous traitement ARV (mise en évidence, sur 2 prélèvements consécutifs, d'un ARN VIH plasmatique >50 copies/mL). (Grade A)
- Blips répétés dans l'histoire thérapeutique (grade A), ou ARN VHI-1 régulièrement positif >seuil de la technique. (AE)
- Antécédents d'encéphalite VIH. (Grade B),
- Durée de suppression virologique <6 à 12 mois (cette durée peut être plus courte pour la bithérapie DTG/3TC qui peut être proposée sans délai). Une bithérapie par DTG/RPV peut être envisagée après 6 mois de contrôle virologique* ; une bithérapie par CAB-LP + RPV-LP injectable peut être envisagée après 6 mois de traitement ARV stable et en situation de contrôle virologique ; une trithérapie 4-5 j/7 peut être envisagée après 12 mois de contrôle virologique**. (Grade A)
- Pour les bithérapies avec INNTI (per os ou injectable), si preuve de résistance actuelle ou antérieure, et/ou si antécédent d'échec virologique. (Grade A) Une vigilance particulière doit être apportée au polymorphisme E138A du gène de la transcriptase inverse, retrouvé dans 2 à 5% des souches, et conférant une sensibilité diminuée à la RPV (Grade B) ; ce polymorphisme n'était pas toujours identifié dans les génotypages réalisés avant 2012 et les séquences antérieures doivent donc être réinterprétées.
- Pour les bithérapies avec INI (per os ou injectable), si preuve de résistance actuelle ou antérieure, et/ou si antécédent d'échec virologique. (Grade A)
- En cas d'infection évolutive par le VHB (Ag HBs+ et/ou ADN VHB+), il est recommandé de ne pas interrompre un traitement actif sur le VHB (TDF/TAF et/ou 3TC/FTC), au risque de survenue d'un rebond du VHB et d'hépatite fulminante. Si le TDF/TAF doit être interrompu, il doit être remplacé par de l'entécavir (à double dose en cas d'antécédent d'échec virologique VHB sous 3TC/FTC). (Grade A)
- En cas d'infection résolutive par le VHB (Ac anti-HBc+ isolés sans ADN VIH, ou avec Ac anti-HBs), l'interruption d'un traitement actif sur le VHB (TDF/TAF et/ou 3TC/FTC) expose également à un risque de rebond du VHB.
 - En cas d'immunodépression, outre la problématique du VHB, un allègement thérapeutique des ARV n'est pas recommandé. Si le ténofovir doit être interrompu, il doit être remplacé par de l'entécavir, y compris en présence d'Ac anti-HBs et quel que soit leur taux. (Grade B)
 - En l'absence d'immunodépression, l'interruption d'un traitement actif sur le VHB doit également si possible être évitée. Même en cas de présence d'Ac anti-HBs, et quel que soit leur taux, un

risque faible mais non nul de réactivation persiste. (Grade C) Si le ténofovir doit être interrompu, l'utilisation de la 3TC ou FTC comme seule molécule active sur le VHB est acceptable en prévention d'une réactivation. (Grade C) Si l'interruption de toute molécule active sur le VHB est néanmoins réalisée, il est recommandé de surveiller les ALAT +/- l'ADN VHB de façon mensuelle dans les 3 mois suivant l'interruption. (AE)

En plus de ces critères virologiques, il est recommandé de prendre en compte le taux de CD4, le nadir des CD4, l'histoire thérapeutique et les antécédents cliniques dans la décision d'allègement thérapeutique. Il n'est pas recommandé de faire un allègement thérapeutique des ARV en cas d'immunodépression. (AE)

Options pour corriger et prévenir la toxicité d'un traitement ARV dans les principales situations : voir tableau

Circonstances, modalités de prévention et gestion des interactions médicamenteuses :

Les interactions médicamenteuses doivent être anticipées (en particulier pour les molécules inhibitrices, inductrices ou substrats des principales enzymes qui métabolisent les médicaments) et conduire à l'adaptation éventuelle du traitement ARV. Des informations sont disponibles dans l'annexe pharmacologique et sur le site internet <https://www.hiv-druginteractions.org/>.

Modification du traitement ARV et réduction des coûts :

Le groupe d'experts recommande : (Grade B)

- De favoriser, lors de la réflexion en vue du remplacement d'un traitement, la prescription des associations 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 remplacements de traitement dans un objectif de réduction des coûts, sous réserve :
 - 1) d'expliquer 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.

* la non infériorité dans l'essai SWORD a été retrouvée après une médiane de 4 ans de traitement ARV.

** la non-infériorité dans l'essai QUATUOR a été retrouvée après une médiane de 5,1 ans de contrôle virologique.

5. Quel 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. Des contacts intermédiaires à J15 et M2 (téléphonique ou en consultation) pourront être proposés selon les situations individuelles. En cas de rebond de la réplication virale, un test génotypique de résistance doit être effectué sur ARN VIH plasmatique avant la reprise du traitement précédent.

La tolérance clinique et biologique (créatininémie, 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 habituel peut être repris.

En cas de prescription d'une association sans ténofovir, une surveillance régulière (annuelle) de l'antigénémie HBs chez les personnes connues comme non infectées et non immunisées contre le VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc négatifs) devra être proposée. En cas de survenue d'un déficit immunitaire, une réactivation de l'infection par le VHB devra être recherchée par la mesure des transaminases, de l'ADN VHB plasmatique et de l'Ag HBs chez les personnes ayant un antécédent d'infection résolutive par le VHB (Ac anti-HBc positif et Ac anti-HBs positif ou positivité isolée de l'Ac anti-HBc).

Proposition de recommandations

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. (AE)

En cas de rebond de la réplication virale, un test génotypique de résistance sur ARN VIH plasmatique doit être effectué avant la reprise du traitement précédent. (AE)

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

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

En cas de prescription d'une association sans ténofovir, une surveillance régulière (annuelle) de l'antigène HBs chez les personnes connues comme non infectées et non immunisées contre le VHB (AgHBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc négatifs) devra être proposée. (AE)

En cas de survenue d'un déficit immunitaire, une réactivation de l'infection par le VHB devra être recherchée par la mesure des transaminases, de l'ADN VHB plasmatique et de l'Ag HBs chez les personnes ayant un antécédent d'infection résolutive par le VHB (Ac anti-HBc positif et Ac anti-HBs positif ou positivité isolée de l'Ac anti-HBc). (AE)

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

Aucune étude n'a évalué les stratégies d'allègement thérapeutique dans l'infection à VIH-2, en particulier l'association DTG/3TC.

L'association CAB + RPV ne peut être utilisée dans l'infection VIH-2 en raison de sa résistance naturelle aux INNTI.

La réalisation d'essais cliniques randomisés doit être encouragée pour mieux définir les stratégies de prise en charge de l'infection VIH-2, avec l'enjeu particulier de préserver l'avenir thérapeutique chez ces personnes, dans un contexte thérapeutique limité par le profil de résistance naturelle du VIH-2 et par les caractéristiques de la sélection de résistance sous traitement.

Proposition de recommandations

Aucune étude n'a évalué les stratégies d'allègement thérapeutique dans l'infection à VIH-2, en particulier l'association DTG/3TC.

L'association CAB + RPV ne peut être utilisée dans l'infection VIH-2 en raison de sa résistance naturelle aux INNTI. (Grade A)

La réalisation d'essais cliniques randomisés doit être encouragée pour mieux définir les stratégies de prise en charge de l'infection VIH-2, avec l'enjeu particulier de préserver l'avenir thérapeutique chez ces personnes, limité par le profil de résistance naturelle du VIH-2 et les caractéristiques de la sélection de résistance sous traitement. (AE)

Méthode de travail

Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

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

Choix du thème de travail

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

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

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Le CNS et l'ANRS/MIE ont sollicité l'HAS, pour la rédaction de recommandations de bonne pratique dans le cadre d'un processus de labellisation par la HAS des recommandations émises. Le CNS et l'ANRS/MIE sont promoteurs du projet et ont désigné un coordinateur et des chargés de projet pour la rédaction de ces RBP. Les travaux ont été accompagnés par la HAS et confiés à un chef de projet de la HAS.

Coordination du projet

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

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

Le chef de projet de la HAS a été chargé de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature.

Le coordinateur du CNS et de l'ANRS/MIE et le chef de projet de la HAS ont veillé à ce que :

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

Groupe de travail

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

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

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

Rédaction de l'argumentaire scientifique

Comme demandé dans la méthodologie de la HAS :

La rédaction de l'argumentaire scientifique a reposé sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire a été systématique, hiérarchisée et structurée, avec l'aide d'un documentaliste de la HAS. Le coordinateur, et les chargés de projet ont participé à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par le documentaliste de la HAS. Celle-ci a été effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis a été effectuée par les chargés de projet, le coordinateur en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu a été analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature a permis de préciser le niveau de preuve des études.

Rédaction de la version initiale des recommandations

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

Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, le groupe de lecture a comporté 19 professionnels élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il a été consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et a donné un avis formalisé (citations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité, son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture ont donné aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture ont été ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui a modifié l'argumentaire et rédigé la version finale des recommandations, au cours de deux réunions de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C ou AE selon l'échelle proposée par la HAS.

Validation par le Collège de la HAS

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

Diffusion

Au terme du processus, le CNS et l'ANRS/MIE et la HAS mettent en ligne sur leurs sites Internet la fiche pratique, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site internet de la HAS : www.has-sante.fr.

Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de validation des déclarations d'intérêts (CVDI).

Les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site DPI-Santé : <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>

Actualisation

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

Recherche bibliographique

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

1. ASHM. Australian Commentary to the US DHHS Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV [Internet]. ARV Guidelines. 2019 [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: <http://arv.guidelines.org.au/adult/introduction/>
2. British HIV Association. BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022 (2023 interim update) [Internet]. 2023 [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.bhiva.org/HIV-1-treatment-guidelines>
3. Clinicalinfo.HIV.gov. HIV Clinical Guidelines: Adult and Adolescent ARV [Internet]. 2023 [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new>
4. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines [Internet]. EACSociety. 2023 [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>
5. Ministère de la Santé et des Services sociaux. La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH [Internet]. 2022 [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000733/#>
6. NYSDOH. Clinical Guidelines, Standards & Quality of Care [Internet]. 2023 [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.health.ny.gov/diseases/aids/providers/standards/>
7. Abdullahi A, Fopoussi OM, Torimiro J, Atkins M, Kouanfack C, Geretti AM. Hepatitis B Virus (HBV) Infection and Re-activation During Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitor-Sparing Antiretroviral Therapy in a High-HBV Endemicity Setting. *Open Forum Infect Dis*. oct 2018;5(10):ofy251.
8. Altfeld M, Rockstroh JK, Addo M, Kupfer B, Pult I, Will H, et al. Reactivation of hepatitis B in a long-term anti-HBs-positive patient with AIDS following lamivudine withdrawal. *J Hepatol*. août 1998;29(2):306-9.
9. Orkin C, Schapiro JM, Perno CF, Kuritzkes DR, Patel P, DeMoor R, et al. Expanded Multivariable Models to Assist Patient Selection for Long-Acting Cabotegravir + Rilpivirine Treatment: Clinical Utility of a Combination of Patient, Drug Concentration, and Viral Factors Associated With Virologic Failure. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 21 juin 2023;77(10):1423-31.

10. Deschanvres C, Reynes J, Lamaury I, Rey D, Palich R, Bani-Sadr F, et al. Dolutegravir-based dual maintenance regimens combined with lamivudine/emtricitabine or rilpivirine: risk of virological failure in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother.* 24 déc 2021;77(1):196-204.
11. Landman R, de Truchis P, Assoumou L, Lambert S, Bellet J, Amat K, et al. A 4-days-on and 3-days-off maintenance treatment strategy for adults with HIV-1 (ANRS 170 QUATUOR): a randomised, open-label, multicentre, parallel, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* févr 2022;9(2):e79-90.
12. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo AB, Ndour CT, Eymard-Duvernay S, Mbouyap PR, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy versus boosted protease inhibitor plus lamivudine dual therapy as second-line maintenance treatment for HIV-1-infected patients in sub-Saharan Africa (ANRS12 286/MOBIDIP): a multicentre, randomised, parallel, open-label, superiority trial. *Lancet HIV.* sept 2017;4(9):e384-92.
13. Paton NI, Kityo C, Thompson J, Nankya I, Bagenda L, Hoppe A, et al. Nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance and outcomes from second-line antiretroviral therapy in the public health approach: an observational analysis within the randomised, open-label, EARNEST trial. *Lancet HIV.* août 2017;4(8):e341-8.
14. Jary A, Marcelin AG, Charpentier C, Wirden M, Lê MP, Peytavin G, et al. M184V/I does not impact the efficacy of abacavir/lamivudine/dolutegravir use as switch therapy in virologically suppressed patients. *J Antimicrob Chemother.* 1 mai 2020;75(5):1290-3.
15. Olearo F, Nguyen H, Bonnet F, Yerly S, Wandeler G, Stoeckle M, et al. Impact of the M184V/I Mutation on the Efficacy of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir Therapy in HIV Treatment-Experienced Patients. *Open Forum Infect Dis.* oct 2019;6(10):ofz330.
16. Perez-Valero I, Llibre JM, Castagna A, Pulido F, Molina JM, Esser S, et al. Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Adults With HIV and M184V/I Mutation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 avr 2021;86(4):490-5.
17. Armenia D, Forbici F, Bertoli A, Berno G, Malagnino V, Gagliardini R, et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide ensures high rates of virological suppression maintenance despite previous resistance in PLWH who optimize treatment in clinical practice. *J Glob Antimicrob Resist.* sept 2022;30:326-34.
18. Micán R, de Gea Grela A, Cadiñanos J, de Miguel R, Busca C, Bernardino JI, et al. Impact of preexisting nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor resistance on the effectiveness of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment experience patients. *AIDS Lond Engl.* 15 nov 2022;36(14):1941-7.
19. Sax PE, Andreatta K, Molina JM, Daar ES, Hagins D, Acosta R, et al. High efficacy of switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in people with suppressed HIV and preexisting M184V/I. *AIDS Lond Engl.* 1 sept 2022;36(11):1511-20.
20. Rial-Crestelo D, de Miguel R, Montejano R, Dominguez-Dominguez L, Aranguren-Rivas P, Esteban-Cantos A, et al. Long-term efficacy of dolutegravir plus lamivudine for maintenance of HIV viral suppression in adults with and without historical resistance to lamivudine: Week 96 results of ART-PRO pilot study. *J Antimicrob Chemother.* 11 févr 2021;76(3):738-42.
21. Santoro MM, Armenia D, Teyssou E, Santos JR, Charpentier C, Lambert-Niclot S, et al. Virological efficacy of switch to DTG plus 3TC in a retrospective observational cohort of suppressed HIV-1 patients with or without past M184V: the LAMRES study. *J Glob Antimicrob Resist.* déc 2022;31:52-62.

22. Ciccullo A, Borghi V, Giacomelli A, Cossu MV, Sterrantino G, Latini A, et al. Five Years With Dolutegravir Plus Lamivudine as a Switch Strategy: Much More Than a Positive Finding. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 nov 2021;88(3):234-7.
23. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, Monie D, Han Y, Parsons T, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*. 16 févr 2005;293(7):817-29.
24. Fleming J, Mathews WC, Rutstein RM, Aberg J, Somboonwit C, Cheever LW, et al. Low Level Viremia and Virologic Failure in Persons with HIV Infection Treated with Antiretroviral Therapy. *AIDS Lond Engl*. 1 nov 2019;33(13):2005-12.
25. Elvstam O, Malmborn K, Elén S, Marrone G, García F, Zazzi M, et al. Virologic Failure Following Low-level Viremia and Viral Blips During Antiretroviral Therapy: Results From a European Multi-center Cohort. *Clin Infect Dis*. 1 janv 2023;76(1):25-31.
26. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, Brinson C, Ruane P, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV*. avr 2016;3(4):e158-165.
27. Hagins D, Orkin C, Daar ES, Mills A, Brinson C, DeJesus E, et al. Switching to coformulated rilpivirine (RPV), emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide from either RPV, FTC and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) or efavirenz, FTC and TDF: 96-week results from two randomized clinical trials. *HIV Med*. nov 2018;19(10):724-33.
28. Winston A, Post FA, DeJesus E, Podzamczar D, Di Perri G, Estrada V, et al. Tenofovir alafenamide plus emtricitabine versus abacavir plus lamivudine for treatment of virologically suppressed HIV-1-infected adults: a randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet HIV*. avr 2018;5(4):e162-71.
29. Kityo C, Hagins D, Koenig E, Avihingsanon A, Chetchotisakd P, Supparatpinyo K, et al. Switching to Fixed-Dose Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Active-Controlled, Phase 3, Noninferiority Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 nov 2019;82(3):321-8.
30. Johnson M, Kumar P, Molina JM, Rizzardini G, Cahn P, Bickel M, et al. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 août 2019;81(4):463-72.
31. Lapadula G, Bernasconi DP, Bai F, Focà E, Di Biagio A, Bonora S, et al. Switching from efavirenz to rilpivirine improves sleep quality and self-perceived cognition but has no impact on neurocognitive performances. *AIDS Lond Engl*. 1 janv 2020;34(1):53-61.
32. Bosch B, Akpomiemie G, Chandiwana N, Sokhela S, Hill A, McCann K, et al. Weight and Metabolic Changes After Switching From Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine (FTC)+Dolutegravir (DTG), Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)/FTC + DTG, and TDF/FTC/Efavirenz to TDF/Lamivudine/DTG. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 17 avr 2023;76(8):1492-5.
33. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, Waters L, Johnson M, Domingo P, et al. Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk. *AIDS Lond Engl*. 28 nov 2017;31(18):2503-14.

34. Daar ES, DeJesus E, Ruane P, Crofoot G, Oguchi G, Creticos C, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. juill 2018;5(7):e347-56.
35. 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 Lond Engl*. 28 janv 2014;28(3):335-44.
36. Trottier B, Lake JE, Logue K, Brinson C, Santiago L, Brennan C, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. *Antivir Ther*. 2017;22(4):295-305.
37. Erlandson KM, Carter CC, Melbourne K, Brown TT, Cohen C, Das M, et al. Weight Change Following Antiretroviral Therapy Switch in People With Viral Suppression: Pooled Data from Randomized Clinical Trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 20 oct 2021;73(8):1440-51.
38. Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martínez-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*. 5 juin 2015;
39. 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). *J Antimicrob Chemother*. 1 avr 2017;72(4):1163-71.
40. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Pérez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, et al. Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 29 nov 2017;65(12):2112-8.
41. Taiwo BO, Zheng L, Stefanescu A, Nyaku A, Bezins B, Wallis CL, et al. ACTG A5353: A Pilot Study of Dolutegravir Plus Lamivudine for Initial Treatment of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1)-infected Participants With HIV-1 RNA <500000 Copies/mL. *Clin Infect Dis*. 17 mai 2018;66(11):1689-97.
42. Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, Moser CB, Nyaku AN, Fichtenbaum CJ, et al. Dolutegravir Plus Lamivudine Maintains Human Immunodeficiency Virus-1 Suppression Through Week 48 in a Pilot Randomized Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 17 mai 2018;66(11):1794-7.
43. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 5 nov 2020;71(8):1920-9.
44. Llibre JM, Brites C, Cheng CY, Osiyemi O, Galera C, Hocqueloux L, et al. Efficacy and Safety of Switching to the 2-Drug Regimen Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a 3- or 4-Drug Regimen for Maintaining Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus

1 (HIV-1): Week 48 Results From the Phase 3, Noninferiority SALSA Randomized Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 18 févr 2023;76(4):720-9.

45. Katlama C, Assoumou L, Valantin MA, Soulié C, Martinez E, Béniguel L, et al. Dual therapy combining raltegravir with etravirine maintains a high level of viral suppression over 96 weeks in long-term experienced HIV-infected individuals over 45 years on a PI-based regimen: results from the Phase II ANRS 163 ETRAL study. *J Antimicrob Chemother.* 1 sept 2019;74(9):2742-51.
46. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet Lond Engl.* 3 mars 2018;391(10123):839-49.
47. Borghetti A, Baldin G, Lombardi F, Ciccullo A, Capetti A, Rusconi S, et al. Efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir as a switch strategy in a multicentre cohort of patients with suppressed HIV-1 replication. *HIV Med.* 24 mars 2018;
48. Sculier D, Wandeler G, Yerly S, Marinosci A, Stoeckle M, Bernasconi E, et al. Efficacy and safety of dolutegravir plus emtricitabine versus standard ART for the maintenance of HIV-1 suppression: 48-week results of the factorial, randomized, non-inferiority SIMPL'HIV trial. *PLoS Med.* nov 2020;17(11):e1003421.
49. Joly V, Burdet C, Landman R, Vigan M, Charpentier C, Katlama C, et al. Dolutegravir and lamivudine maintenance therapy in HIV-1 virologically suppressed patients: results of the ANRS 167 trial (LAMIDOL). *J Antimicrob Chemother.* 23 nov 2018;
50. Maggiolo F, Gianotti N, Comi L, Di Filippo E, Fumagalli L, Nozza S, et al. Rilpivirine plus cobicistat-boosted darunavir as a two-drug switch regimen in HIV-infected, virologically suppressed subjects on steady standard three-drug therapy: a randomized, controlled, non-inferiority trial (PROBE 2). *J Antimicrob Chemother.* 1 mai 2020;75(5):1332-7.
51. Mazzitelli M, Sasset L, Leoni D, Putaggio C, Cattelan AM. Real life use of dolutegravir doravirine dual regimen in experienced elderly PLWH with multiple comorbidities and on polypharmacy: A retrospective analysis. *Medicine (Baltimore).* 30 déc 2021;100(52):e28488.
52. Sammet S, Touzeau-Römer V, Wolf E, Schenk-Westkamp P, Romano B, Gersbacher E, et al. The DoDo experience: an alternative antiretroviral 2-drug regimen of doravirine and dolutegravir. *Infection.* 2023;51(6):1823-9.
53. Poliseno M, Mazzitelli M, Narducci A, Ferrara SM, Resnati C, Gervasoni C, et al. Doravirine Plus Integrase Strand Transfer Inhibitors as a 2-Drug Treatment-Switch Strategy in People Living with HIV: The Real-Life DORINI Multicentric Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 1 nov 2023;94(3):235-43.
54. Robineau O, Palich R, Allavena C, Hentzien M, Becker A, Genet-Villeger C, et al. Doravirine plus dolutegravir two-drug regimen as a maintenance ART: results from a French cohort study. 19th European AIDS Conference; 2023 oct; Warsaw.
55. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 19 mars 2020;382(12):1124-35.
56. Rizzardini G, Overton ET, Orkin C, Swindells S, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 1 déc 2020;85(4):498-506.

57. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet Lond Engl*. 19 déc 2021;396(10267):1994-2005.
58. Swindells S, Lutz T, Van Zyl L, Porteiro N, Stoll M, Mitha E, et al. Week 96 extension results of a Phase 3 study evaluating long-acting cabotegravir with rilpivirine for HIV-1 treatment. *AIDS Lond Engl*. 1 févr 2022;36(2):185-94.
59. Orkin C, Bernal Morell E, Tan DHS, Katner H, Stellbrink HJ, Belonosova E, et al. Initiation of long-acting cabotegravir plus rilpivirine as direct-to-injection or with an oral lead-in in adults with HIV-1 infection: week 124 results of the open-label phase 3 FLAIR study. *Lancet HIV*. nov 2021;8(11):e668-78.
60. Leibowitch J, Mathez D, de Truchis P, Ledu D, Melchior JC, Carcelain G, et al. Four days a week or less on appropriate anti-HIV drug combinations provided long-term optimal maintenance in 94 patients: the ICCARRE project. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. juin 2015;29(6):2223-34.
61. Rojas J, Blanco JL, Sanchez-Palomino S, Marcos MA, Guardo AC, Gonzalez-Cordon A, et al. A maintenance 3-day-per-week schedule with the single tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate is effective and decreases sub-clinical toxicity. *AIDS Lond Engl*. 31 juill 2018;32(12):1633-41.
62. BREATHER (PENTA 16) Trial Group. Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents, and young adults (BREATHER): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 2/3 trial. *Lancet HIV*. sept 2016;3(9):e421-30.
63. de Truchis P, Assoumou L, Landman R, Mathez D, Le Dû D, Bellet J, et al. Four-days-a-week antiretroviral maintenance therapy in virologically controlled HIV-1-infected adults: the ANRS 162-4D trial. *J Antimicrob Chemother*. 1 mars 2018;73(3):738-47.
64. Landman R, Assoumou L, Lambert-Niclot S. ANRS 177 DUETTO randomized, open-label and multicentric trial evaluating the non-inferiority of maintenance antiretroviral dual therapy taken 4 consecutive days per week versus dual therapy 7/7 days per week. 19th European AIDS Conference; 2023 oct; Warsaw.
65. 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)*. oct 2015;94(42):e1677.
66. Cotte L, Ferry T, Pugliese P, Valantin MA, Allavena C, Cabié A, et al. Effectiveness and tolerance of single tablet versus once daily multiple tablet regimens as first-line antiretroviral therapy - Results from a large french multicenter cohort study. *PLOS ONE*. 2 févr 2017;12(2):e0170661.
67. Suárez-García I, Alejos B, Ruiz-Alguero M, García Yubero C, Moreno C, Bernal E, et al. Effectiveness and tolerability of dolutegravir and abacavir/lamivudine administered as two separate pills compared to their equivalent single-tablet regimen in a multicentre cohort in Spain. *J Int AIDS Soc*. juill 2021;24(7):e25758.
68. 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 Lond Engl*. 27 nov 2010;24(18):2835-40.
69. Giraud JS, Doisne M, Chan Hew Wai A, Majerholc C, Fourn E, Sejean K, et al. De-simplifying single-tablet antiretroviral treatments for cost savings in France: From the patient perspectives to a 6-month follow-up on generics. *PloS One*. 2020;15(9):e0239704.

70. Krentz HB, Campbell S, Lahl M, Gill MJ. De-simplifying single-tablet antiretroviral treatments: uptake, risks and cost savings. *HIV Med.* mars 2019;20(3):214-21.

Participants

Coordination

Pr Pierre Delobel, infectiologue, CHU de Toulouse

Groupe de travail

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

Groupe de lecture

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

Groupe transversal de synthèse des recommandations VIH

Dr Fanny Alby-Laurent, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris
Dr Cédric Arvieux, infectiologue, CHU de Rennes
Pr Véronique Avettand-Fenoël, virologue, CHU d'Orléans
Pr Fabrice Bonnet, interniste, CHU de Bordeaux
Dr Julie Bottero, infectiologue, AP-HP Hôpital Avicenne, Bobigny
Pr Olivier Bouchaud, infectiologue, AP-HP Hôpital Avicenne, Bobigny
Pr André Cabie, infectiologue, CHU de la Martinique
Dr Karen Champenois, épidémiologiste, Inserm, Paris
Pr Antoine Cheret, infectiologue, CHU de la Guadeloupe
Dr Guillaume Conort, médecin généraliste, Penne-d'Agenais
Dr Cyrille Delpierre, épidémiologiste, Inserm, Toulouse
Dr Catherine Dollfus, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris (jusqu'au 19/03/2024)
Pr Albert Faye, pédiatre, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris
Mr Hugues Fischer, représentant associatif, Act Up Paris, TRT-5 CHV
Pr Cécile Goujard, interniste, AP-HP Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Dr Christine Jacomet, infectiologue, CHU de Clermont-Ferrand (jusqu'au 01/12/2022)
Dr Marie Lachatre, infectiologue, AP-HP Hôpital Cochin et Hôpital Necker, Paris
Pr Fanny Lanternier, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker, Paris
Mme Marianne L'Henaff, représentante associatif, Arcat, TRT-5 CHV
Dr Florence Lot, épidémiologiste, Santé publique France
Pr Alain Makinson, infectiologue, CHU de Montpellier
Pr Laurent Mandelbrot, gynécologue-obstétricien, AP-HP Hôpital Louis-Mourier, Colombes
Pr Sophie Matheron, infectiologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris
Dr Olivier Paccoud, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker, Paris
Mme Hélène Pollard, représentante associatif, Sol En Si, TRT-5 CHV
Dr David Rey, infectiologue, CHU de Strasbourg
Dr Quentin Richier, infectiologue, AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris
Pr Caroline Solas, Pharmacologue, AP-HM Hôpital de la Timone, Marseille
Dr Cathia Soulie, virologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Roland Tubiana, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Stéphane Tuffier, médecin de Santé Publique, Copenhague, Danemark

Groupe transversal pharmacologie

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

Remerciements

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

Abréviations et acronymes

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

RCP Réunion de concertation pluridisciplinaire
RPV Rilpivirine

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

