
RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

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

Validé par le Collège le 29 août 2024

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 d'échec virologique chez l'adulte vivant avec le VIH
Méthode de travail	Recommandation pour la pratique clinique (RPC) - Label
Objectif(s)	Réactualisation des recommandations de prise en charge des PVVIH concernant l'adaptation du traitement antirétroviral en situation d'échec virologique chez l'adulte.
Cibles concernées	Patients concernés par le thème : PVVIH adultes Professionnels concernés par le thème : infectiologues, internistes, généralistes, virologues, pharmacologues pharmaciens. Associations de patients
Demandeur	Conseil national du Sida et des hépatites virales (CNS) et Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) Maladies infectieuses émergentes
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Pr Pierre Delobel (CNS, ANRS MIE), M. Alexandre Pitard (HAS)
Recherche documentaire	Dr Quentin Richier, Mr Aurélien Dancoisne (documentaliste HAS)
Auteurs	Pr André Cabié, infectiologue, CHU de la Martinique - pilote du groupe « Traitement antirétroviral de l'adulte » Dr Christine Jacomet, infectiologue, CHU de Clermont-Ferrand (jusqu'au 06/12/2022) Pr Peggy Gandia, pharmacologue, CHU de Toulouse Pr Cécile Goujard, interniste, AP-HP Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre Mme Marianne L'Henaff, représentante associatif, Arcat, TRT-5 CHV Pr Guillaume Martin-Blondel, infectiologue, CHU de Toulouse Pr Sophie Matheron, infectiologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris Dr Stéphanie Raymond, virologue, CHU de Toulouse (jusqu'au 13/12/2023) Pr Matthieu. Revest, infectiologue, CHU de Rennes Dr David Rey, infectiologue, CHU de Strasbourg Dr Quentin Richier, infectiologue, AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris Dr Cathia Soulié, virologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris Dr Roland Tubiana, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris Mr Lucas Vallet, représentant associatif, AIDES, TRT-5 CHV
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS (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 : 978-2-11-172669-7

Sommaire

Préambule	6
1. Quelles sont les définitions de la réponse virologique au traitement antirétroviral ?	8
2. Quelles sont les causes de l'échec virologique ?	13
2.1. Facteurs liés à l'observance	13
2.2. Facteurs liés au VIH	13
2.3. Facteurs liés aux traitements	13
3. Quelles sont les conséquences de l'échec virologique ?	19
4. Quelle évaluation proposer dans une situation d'échec virologique ?	24
4.1. Confirmer l'échec virologique	24
4.2. Évaluer la situation clinique et immunologique de la personne	24
4.3. Évaluer l'observance	24
4.4. Réaliser une évaluation pharmacologique	24
4.5. Reconstituer l'histoire thérapeutique complète et analyser les échecs précédents	24
4.6. Effectuer un bilan des résistances	25
5. Quelles conduites à tenir proposer chez les adultes vivant avec le VIH-1 en échec virologique ?	30
5.1. Principes généraux	30
5.2. Conduite à tenir en cas d'une réplication virale faible (ARN VIH-1 <200 copies/mL)	37
5.3. Conduite à tenir en cas d'un échec virologique avéré (ARN VIH-1 >200 copies/mL)	41
5.3.1. Absence de détection de mutation de résistance	41
5.3.2. Mise en évidence de mutations de résistance	41
5.3.2.1. Principes de la construction d'une nouvelle association avec les résultats des tests de résistance génotypique du VIH-1	41
5.3.2.2. Nouveaux antirétroviraux utilisables dans les situations d'échec virologique	42
5.3.3. Conduite à tenir dans différentes situations	44
5.3.3.1. Échec après une première ligne de traitement	44
5.3.3.2. Échec après deux lignes de traitement ou plus	45
5.3.3.3. Échec d'une stratégie d'allègement	46
5.3.3.4. Échec dans le compartiment neurologique	46
6. Quelles particularités de l'adaptation du traitement antirétroviral chez les adultes vivant avec le VIH-2 en échec virologique ?	56
Annexes	60
Méthode de travail	75

Recherche bibliographique	78
Participants	82
Abréviations et acronymes	84

Préambule

Contexte

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

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

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

Enjeux

Enjeux pour les patients

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

Enjeux de santé publique

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

Patients concernés

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

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

Professionnels concernés

Tous les médecins en situation de suivre une personne traitée par un traitement ARV
Tout professionnel de santé impliqué dans la prise en charge des PVVIH, dont les IPA, les IDE-ETP et les sage-femmes

Objectifs de la recommandation

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

Questions

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

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

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

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

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

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

Parmi ces échecs, on peut distinguer les situations de réplication virale faible (ARN VIH < 200 copies/mL) et les échecs virologiques avec réplication plus élevée (ARN VIH ≥ 200 copies/mL) dont les conséquences et la prise en charge sont distinctes. Pour les mêmes raisons, on peut différencier aussi l'échec virologique initial ou réponse virologique incomplète et l'échec virologique secondaire ou rebond virologique. L'échec virologique initial est défini comme l'absence d'obtention du contrôle de la réplication virale dans les 6 mois suivant l'instauration du traitement ARV. Néanmoins, le délai pour l'obtention de ce contrôle est d'autant plus long que la charge virale à l'instauration du traitement est élevée. Dans certaines situations où la charge virale initiale est très élevée, particulièrement dans le cas de la primo-infection, le délai acceptable pour l'obtention du contrôle de la réplication virale peut être porté à 12 mois, sous réserve d'une baisse de la charge virale d'au moins $2 \log_{10}$ copies/mL à M1, d'une charge virale < 200 copies/mL à 6 mois et d'une cinétique de décroissance régulière. L'échec virologique secondaire, est défini comme une perte du contrôle virologique après une période de succès virologique, confirmé sur deux prélèvements consécutifs espacés de deux à quatre semaines. Il est à différencier du blip.

Le blip est défini comme une virémie transitoire de faible amplitude (< 1000 copies/mL) sur un prélèvement unique, non confirmée sur le prélèvement de contrôle au cours du mois suivant (sur lequel la réplication virale est de nouveau contrôlée). Ce blip correspond habituellement à un accident répliatif ponctuel, parfois associé à un épisode infectieux intercurrent.

Tableau 1: 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 Australia: a guide for clinical care	Oui	Traite-ment anti-rétroviral	Non	Non	R : non V : non
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Oui	Traite-ment anti-rétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of an-tiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Oui	Traite-ment anti-rétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
European AIDS Clinical Soci-ety, Version 12.0 October 2023, [4], UE	Guidelines	Oui	Infection par le VIH	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	Traite-ment anti-rétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINE, février 2023, [6], Etats-Unis	Rapid ART Initiation	Non	Traite-ment anti-rétroviral	Oui	Non	R : Oui V :

Tableau 2: 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>L'échec virologique est l'incapacité d'atteindre ou de maintenir la suppression de la réplication virale à un niveau d'ARN du VIH <200 copies/mL</p> <p>La réponse virologique incomplète est définie par deux ARN VIH-1 > 200 copies/mL après 24 semaines de traitement antirétroviral chez un patient qui n'a pas encore eu de suppression virologique documentée avec ce traitement.</p> <p>Le rebond virologique est défini par une ARN VIH-1 > 200 copies/mL après suppression virologique</p> <p>Le blip est défini par une charge virale détectable isolée, survenant après suppression virologique et suite d'un retour à la suppression virologique</p> <p>Une charge virale faible est définie par une charge virale détectable mais <200 copies/mL</p>
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	<p>La suppression virologique correspond à l'obtention et au maintien d'une charge virale indétectable (seuil variable selon les centres).</p> <p>L'échec virologique correspond soit à une réponse virologique incomplète après le début du traitement soit à un rebond virologique (charge virale > 200 copies/mL).</p> <p>Réponse virologique incomplète : charge virale > 200 copies/mL sur deux tests consécutifs après 24 semaines sans avoir jamais atteint une charge virale indétectable. La charge virale initiale et le traitement choisi doivent être pris en compte. Certains traitements atteignent la suppression virologique plus lentement que d'autres. Chez les personnes avec charge virale de référence élevée (c.-à-d. > 100 000 copies/mL), il peut falloir plus de temps pour que la charge virale soit contrôlée ; en revanche, les personnes traitées par un INI sont plus susceptibles de connaître une réduction plus rapide de la charge virale.</p> <p>Rebond virologique : échec du maintien d'une charge virale indétectable. Charge virale détectable sur deux ou plusieurs prélèvements consécutifs.</p> <p>Charge virale faible : charge virale confirmée entre 50 et 200 copies/mL.</p> <p>Blip virologique : après suppression virologique, charge virale unique entre 50 et 200 copies/mL suivie d'un résultat indétectable.</p>
Clini-calinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	<p>La suppression virologique correspond à une charge virale indétectable selon les tests utilisés.</p> <p>L'échec virologique est l'incapacité à atteindre ou maintenir une charge virale < 200 copies/mL</p> <p>La réponse virologique incomplète est définie par deux charges virales > 200 copies/mL après 24 semaines de traitement chez un patient qui n'a jamais atteint une charge virale indétectable avec ce traitement. L'intensité de la charge virale initiale impacte le délai nécessaire pour obtenir une réponse au traitement. Certains traitements nécessitent plus de temps que d'autres pour atteindre l'indétectabilité.</p> <p>Rebond virologique : charge virale > 200 copies/mL après avoir obtenue l'indétectabilité.</p> <p>Blip virologique : charge virale détectable isolée, après avoir obtenu l'indétectabilité, et suivie d'un retour à l'indétectabilité</p>

		Charge virale faible : charge virale confirmée détectable mais < 200 copies/mL
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE	Guidelines	La suppression virologique incomplète est définie par une charge virale > 50 copies/mL 6 mois après l'introduction du traitement chez une PVVIH en initiation de traitement. Chez les PVVIH qui ont une charge virale élevée (>100 000 copies/mL) atteindre l'indétectabilité peut prendre plus que 6 mois. Le rebond est défini par une charge virale > 50 copies/mL chez une PVVIH dont la charge virale était antérieurement contrôlée.
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [5], Québec, Canada	La thérapie anti-rétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Dans les essais cliniques, l'échec thérapeutique est défini par l'échec virologique, par tout changement de traitement (en raison d'une intolérance ou pour une autre raison) et par une progression clinique sous traitement. Tel qu'il a été défini par divers groupes d'experts, l'échec virologique correspond à une charge virale supérieure à 1 000 copies/mL après 16 semaines de traitement, supérieure à 400 copies/mL après 24 semaines ou supérieure à 50 copies/mL après 48 semaines. Chez la plupart des PVVIH traitées avec succès, la charge virale sera indétectable après 24 semaines, mais celles chez qui la charge virale est très élevée au moment d'entreprendre leur traitement peuvent mettre 48 semaines avant de voir cette charge devenir indétectable. Les charges virales faibles (> 50 et < 200 copies/mL) ont été associées à un risque d'échec plus élevé et ne doivent pas être ignorées, même s'il est parfois difficile d'obtenir un génotypage pour les charges virales de ce type. Le seuil de 50 copies/mL pour définir l'échec virologique demeure toutefois controversé et d'autres groupes d'experts utilisent plutôt celui de 200 copies/mL. L'échec clinique est quant à lui défini comme une progression associée à l'infection par le VIH. Cependant, il ne comprend pas le syndrome de reconstitution immunitaire.
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINE, février 2023, [6], Etats-Unis	Second line ART after treatment failure or for regimen simplification	L'échec virologique est défini par une charge virale > 200 copies/mL malgré l'utilisation d'ARV recommandée pendant au moins 24 semaines ou par un rebond (charge virale > 200 copies/mL après avoir obtenu la suppression virologique). Charge virale faible : charge virale > 50 copies/mL pendant au moins un mois. Blip : charge virale isolée comprise entre 50 et 200 copies/mL précédée et suivie d'une charge virale < 50 copies

Proposition de recommandations

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

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

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

L'échec virologique est défini comme l'incapacité d'obtenir ou de maintenir le contrôle de la réplication virale sous traitement ARV, c'est-à-dire la mise en évidence, sur deux prélèvements consécutifs espacés de deux à quatre semaines, d'un ARN VIH-1 > 50 copies/mL ou d'un ARN VIH2 > 40 copies/mL dans le plasma. (Grade A).

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

Le blip est défini comme une virémie transitoire de faible amplitude (ARN VIH-1 < 1000 copies/mL) sur un prélèvement unique, non confirmée sur un prélèvement de contrôle effectué au cours du mois suivant (sur lequel la réplication virale est de nouveau contrôlée). (AE)

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

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

2.1. Facteurs liés à l'observance

Les facteurs suivants peuvent entraîner une moins bonne observance et un échec virologique : effets indésirables des traitements, comorbidités affectant l'observance (troubles neurocognitifs, difficultés psychologiques...), addictions, difficultés sociales, difficultés ou rupture de suivi, voyages, accident de vie, retour au pays, difficultés d'accès au traitement, nombre de prises quotidiennes, nombre et taille des comprimés, secret du diagnostic avec difficulté à conserver et prendre le traitement à domicile.

2.2. Facteurs liés au VIH

Les facteurs liés au VIH sont : la résistance transmise ou acquise à un ou plusieurs ARV, un ou plusieurs antécédents d'échec thérapeutique antérieur, un niveau élevé de charge virale à l'initiation du traitement, la résistance naturelle du virus à certains ARV.

2.3. Facteurs liés aux traitements

Les facteurs liés au traitement sont : une faible barrière génétique à la résistance du VIH vis-à-vis d'une ou de plusieurs molécules de la combinaison ARV, une puissance virologique suboptimale, ses caractéristiques pharmacocinétiques, des interactions médicamenteuses, les contraintes alimentaires.

Tableau 3: 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	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 :
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, février 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	Causes de l'échec virologique
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	<p>En rapport avec l'observance :</p> <ul style="list-style-type: none"> Troubles mentaux (antécédent psychiatrique, troubles cognitifs, toxicomanie) Ne pas avoir de domicile fixe Accessibilité limitée au traitement Coût des traitements Effets indésirables Taille des comprimés et nombres de prises <p>En rapport avec l'infection par le VIH :</p> <ul style="list-style-type: none"> Résistance du virus au traitement transmises ou acquises documentée par un test génotypique ancien ou récent Antécédent d'échec thérapeutique Charge virale initiale élevée <p>En rapport avec le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> Pharmacocinétique sous optimale (absorption variable, métabolisme) Puissance de l'ARV non optimale Faible barrière génétique à la résistance Efficacité diminuée due à une première exposition à un traitement ARV sous optimal (monothérapie) Besoins alimentaires Interactions médicamenteuses qui peut réduire la concentration de l'ARV Erreur de prescription
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	<ul style="list-style-type: none"> Observance Tolérance du traitement Interactions médicamenteuses Interactions avec l'alimentation Puissance de l'ARV Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Troubles mentaux Toxicomanie
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in	<p>En rapport avec l'observance :</p> <ul style="list-style-type: none"> Comorbidités (toxicomanie, troubles mentaux, troubles cognitifs) Absence de domicile fixe et autres problèmes psychosociaux

	adults and adolescents with HIV	<ul style="list-style-type: none"> Rendez-vous médicaux manqués Accès intermittent aux traitements Coût des traitements Effets secondaires des traitements Taille des pilules et nombre de prises En rapport avec l'infection par le VIH : Présence de résistance transmises ou acquises Antécédent d'échec thérapeutique Charge virale initiale élevée (certains traitements peuvent être moins efficace sur les charges virales élevées) En rapport avec le traitement ARV : Pharmacocinétique sous-optimale (absorption variable, métabolisme, diffusion dans les réservoirs) Puissance du traitement sous optimal Faible barrière génétique à la résistance Efficacité diminuée due à une première exposition à un traitement ARV sous optimal (monothérapie, double INTI ou traitement séquentiel) Influence de l'alimentation sur l'absorption du médicament Interactions médicamenteuses qui peut réduire la concentration de l'ARV Erreur de prescription
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE	Guidelines	<ul style="list-style-type: none"> Observance Tolérance Interactions médicamenteuses Interactions alimentation-médicaments Troubles psycho-sociaux
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [5], Québec, Canada	La thérapie anti-rétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	<ul style="list-style-type: none"> Charge virale initiale élevée Nadir des CD4 bas Traitements antérieurs non-optimaux Intolérance aux traitements Non-adhésion au traitement Toxicité médicamenteuse Problèmes pharmacocinétiques Résistance Puissance insuffisante du traitement

<p>NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINE, février 2023, [6], Etats-Unis</p>	<p>Second line ART after treatment failure or for regimen simplification</p>	<p>Mauvaise observance (définie comme une prise < à 90-95% des doses prévues). Les barrières à une bonne observance sont multiples : la mauvaise observance est plus fréquente chez les hommes, les personnes jeunes, noires, au faible niveau éducatif, chez les usagers de drogues, les consommateurs d'alcool, les personnes à faible soutien pour l'observance, les personnes qui présentent des effets secondaires des traitements, celles qui sont dans l'impossibilité de payer les médicaments, qui n'ont pas de domicile fixe, qui ont un pauvre accès aux soins, qui présentent une barrière de la langue ou des troubles mentaux).</p> <p>Interactions médicamenteuses</p> <p>Mutations associées à une résistance</p>
---	--	--

Proposition de recommandations

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

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

L'échec virologique d'un traitement ARV expose les PVVIH aux mêmes risques que si elles n'étaient pas traitées (complications infectieuses et non infectieuses de l'infection à VIH, risque de transmission du VIH), et en plus, au risque de sélection de virus résistants aux ARV. La sélection de ces virus résistants peut compromettre l'efficacité ultérieure du traitement ARV et ils peuvent être transmis à d'autres personnes, conduisant pour elles à un risque d'échec virologique initial.

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 des lymphocytes CD4 [7,8]. Cependant des études de cohorte ont montré que la survenue répétée de blips pouvait être associée au risque de survenue d'échec ultérieur [8,9].

Les conséquences d'une charge virale VIH-1 faible confirmée, entre 50 et 200 copies/mL, ne sont pas aussi clairement établies qu'en cas de répllication avec une CV >200 copies/mL. Plusieurs études montrent cependant que la persistance d'une répllication virale avec charge virale faible est associée à un risque d'échec virologique avéré avec une CV >200 copies/mL, et à un risque de sélection de mutations de résistance [8,9]. Dans une cohorte française de 3302 PVVIH-1 traitées en première ligne avec une trithérapie comportant un INI et en succès virologique, un rebond virologique de faible niveau (CV comprise entre 50 et 200 copies/mL) et un échec virologique avéré avec une CV >200 copies/mL ont été observés chez 14% et 11% des personnes après plus de 2,5 ans de suivi [10]. L'échec virologique à faible niveau était prédictif de la survenue d'un échec virologique avéré (aHR = 1,76 95% CI [1,28–2,41]).

L'échec virologique avéré avec une CV VIH-1 >200 copies/mL a pour conséquence un risque d'accumulation de mutations de résistance et un risque de transmission du VIH, essentiellement lorsque la CV est >1000 copies/mL.

Tableau 5: 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 anti-rétroviral	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 anti-rétroviral	Oui	Oui	R : Oui V :
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINE, février 2023, [6], Etats-Unis	Rapid ART Initiation	Non	Traitement anti-rétroviral	Oui	Non	R : Oui V :

Tableau 6: 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>Blips :</p> <p>La plupart des études n'ont trouvé aucune corrélation entre les blips isolés l'échec virologique ou l'émergence de résistance. Cependant, certaines études ont montré une association entre les blips et de possibles futurs échecs virologiques. Une charge virale comprise entre 50 à 200 copies/mL précédée et suivie d'une charge virale indétectable ne devrait pas être une cause de préoccupation clinique.</p> <p>Charge virale VIH-1 très faible :</p> <p>La pertinence clinique des charges virales très faibles (entre 20 et 50 copies/mL) n'est pas claire.</p> <p>Charge virale faible VIH-1 :</p> <p>Une charge virale faible est observée chez jusqu'à 8 % des PVVIH-1 et, par rapport à une charge virale indétectable, est associée à un risque accru d'échec virologique et de résistances. Une charge virale faible est également associée à activation immunitaire.</p>
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	<p>Blips:</p> <p>Les blips virologiques ne sont généralement pas associés à un échec virologique ultérieur.</p> <p>Charge virale faible :</p> <p>Les implications cliniques d'une charge virale faible (détectable et <200 copies/mL) chez les patients sous ARV restent controversées.</p> <p>Charge virale > 200 copies/mL :</p> <p>Les PVVIH qui ont des charges virales persistantes > 200 copies/mL sont plus à risque de développer des résistances. Cette association est encore plus prononcée si la charge virale est > 500 copies/mL.</p>
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINE, février 2023, [6], Etats-Unis	Second line ART after treatment failure or for regimen simplification	<p>Une virémie persistante, même faible, > 50 copies/mL pendant au moins un mois est associée à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues, à des événements liés au SIDA et au développement de mutations de résistances.</p> <p>En échec virologique, la réplication persistante du VIH entraîne le développement de mutations associées à la résistance, la perte des lymphocytes T CD4 et des conséquences cliniques.</p> <p>Blips :</p> <p>Il n'a pas été constaté que les blips augmentent le risque futur d'échec virologique</p> <p>Charge virale très faible :</p>

La virémie quantifiable <50 copies/mL n'a pas été associée à un échec thérapeutique ultérieur ou à l'émergence d'une résistance aux ARV

Charge virale faible :

Lors de charge virale faible, la transcriptase inverse du VIH est plus sujette aux erreurs et crée des mutations de résistances sous la pression sélective de l'ARV, entraînant une perte d'efficacité du traitement.

Proposition de recommandations

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

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

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

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

4.1. Confirmer l'échec virologique

La constatation d'une réplication virale plasmatique non contrôlée sous traitement ARV doit conduire à un contrôle rapproché de la charge virale dans un délai de deux à quatre semaines. La constatation, sur ce deuxième prélèvement, d'une réplication virale non contrôlée confirme l'échec et le distingue d'un blip.

4.2. Évaluer la situation clinique et immunologique de la personne

Évaluer l'état clinique de la personne, et recueillir les antécédents d'infections opportunistes, et les valeurs du nadir et de la dernière mesure des lymphocytes T CD4 et du ratio de lymphocytes T CD4/CD8.

4.3. Évaluer l'observance

Évaluer la qualité de l'observance et rechercher notamment des facteurs associés à une moins bonne observance : effets indésirables des traitements, comorbidités affectant l'observance (troubles neuro-cognitifs, difficultés psychologiques...), addictions, difficultés sociales et familiales (secret), difficultés ou rupture de suivi, voyages, accident de vie, retour au pays, difficultés d'accès au traitement, nombre de prises, nombre et taille des comprimés. Cette évaluation sera conduite idéalement dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique.

4.4. Réaliser une évaluation pharmacologique

Vérifier l'adéquation des schémas posologiques, le respect des horaires de prise, notamment vis à vis des repas et rechercher les éventuelles interactions médicamenteuses (par exemple, inducteurs/inhibiteurs enzymatiques et/ou de transporteurs, pansements gastriques, cations divalents, prise orale de kaolin...). La détermination des concentrations plasmatiques en ARV, usuellement appelé suivi thérapeutique pharmacologique (STP), est recommandée en l'absence de cause évidente d'échec (Annexe 7.1 : Considérations pharmacologiques pour le traitement antirétroviral). Les modalités de prélèvement, telles que le choix du tube et le moment du prélèvement, ainsi que les procédures d'envoi des échantillons sanguins, doivent être conformes aux directives émanant du laboratoire de pharmacologie destinataire des prélèvements. Il est également essentiel de spécifier avec précision la date et l'heure de la dernière administration des ARV faisant l'objet d'une évaluation, de mentionner la date et l'heure du prélèvement sanguin, ainsi que de fournir le schéma posologique habituel. Ces détails sont primordiaux afin d'assurer une interprétation complète et fiable des concentrations mesurées.

4.5. Reconstituer l'histoire thérapeutique complète et analyser les échecs précédents

Il convient de recueillir la tolérance des traitements antérieurs et les motifs d'arrêt des traitements antérieurs (échec virologique, intolérance...). En cas d'antécédent d'échec virologique sous un traitement comportant une molécule vis à vis de laquelle le VIH a une faible barrière génétique à la résistance (lamivudine (3TC), emtricitabine (FTC), inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteurs de l'intégrase (INI) de 1^{re} génération), il faut considérer qu'il existe une résistance potentielle à ces ARV même si elle n'a pas été documentée par un test génotypique.

4.6. Effectuer un bilan des résistances

Il est nécessaire de colliger les résultats des tests génotypiques de résistance antérieurs (re-analysés avec l'algorithme le plus récent) et de réaliser un test génotypique de résistance sur ARN VIH plasmatique, comportant l'analyse des gènes de la transcriptase inverse, de la protéase et de l'intégrase, et l'analyse du gène de l'enveloppe dans la gp120 si l'utilisation de fostemsavir (FTR) est envisagée, et dans la gp41 si un inhibiteur de fusion (enfuvirtide) est envisagé. Un test de tropisme peut également être réalisé pour rechercher la présence de virus ayant un tropisme pour CXCR4 qui contre-indiquerait l'utilisation des antagonistes de CCR5. Les tests génotypiques de résistance sont idéalement réalisés sous pression de sélection par le traitement ayant entraîné l'échec virologique ou dans les quatre semaines suivant l'arrêt du traitement par décision de la PVVIH (en dehors des traitements injectables à libération prolongée). Les tests doivent être interprétés selon les dernières recommandations du groupe AC43 de l'ANRS-MIE (www.hivfrenchresistance.org). Il n'est pas recommandé de réaliser un test phénotypique de résistance. En cas d'échec d'amplification de l'ARN VIH plasmatique, il peut être envisagé, après concertation avec les virologues, la réalisation d'un test génotypique de résistance sur l'ADN VIH dans les cellules du sang périphérique. Le profil de mutations de résistance effectué à partir de l'ADN VIH est toutefois moins informatif que celui obtenu en cumulant l'ensemble des génotypes de résistances effectués à partir du virus plasmatique lors des échecs précédents. On ne peut exclure l'existence de mutations non détectées (mauvaise valeur prédictive négative), l'interprétation des mutations identifiées peut être difficile et doit être discutée en RCP (fréquence élevée de provirus défectifs, difficultés d'interprétation des mutations associées à des hypermutations G/A).

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

Tableau 7: 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 Australia: 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	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 :
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, février 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	Résultats de la recommandation
ASHM 2019, [1], Australie	HIV management in Australasia: a guide for clinical care	L'historique du traitement et les résultats des charges virales précédentes peuvent permettre d'identifier une résistance probable. Dans le cas d'un échec virologique, il est indiqué de réaliser un test génotypique à la recherche de résistance. Le prélèvement doit être fait alors que le patient est sous le traitement sous lequel l'échec virologique a été documenté ou l'analyse doit être faite sur un prélèvement antérieur stocké.
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Une charge virale détectable doit inciter à revoir l'observance (et réitérer l'importance de la bonne observance), et à rechercher des problèmes de tolérance/toxicité, d'interactions entre les médicaments et les aliments ; et à rechercher, dans les résultats des tests génotypiques plus anciens, ou en fonction des traitements précédents, de possibles résistances archivées. Il faut aussi revoir la puissance de l'ARV, la présence d'insuffisance rénale ou hépatique, de démence, ou de toxicomanie. Si un test de recherche de résistance génotypique est indiqué il doit être fait sous le traitement en échec ou 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement. Un test de tropisme peut être indiqué si un traitement par maraviroc est considéré.
Clini-calinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	L'évaluation de l'échec virologique devrait comprendre une évaluation de l'observance du traitement antirétroviral, des interactions médicament-médicament et médicament-aliment, de la tolérance des médicaments, des tendances du taux d'ARN VIH et des lymphocytes T CD4 au fil du temps, de l'historique du traitement antirétroviral et des résultats des tests de résistance aux ARV antérieurs et actuels. Le test de résistance aux médicaments doit être effectué pendant que le patient prend le régime antirétroviral en échec ou dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement d'un ARV (sauf ARV à durée prolongée). Si plus de 4 semaines se sont écoulées depuis l'arrêt des traitements antirétroviraux, les tests de résistance peuvent toujours fournir des informations utiles mais ils peuvent ne pas détecter les mutations de résistance précédemment sélectionnées.
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE	Guidelines	Si charge virale VIH comprise entre > 50 et < 200 copies/mL : Vérifier l'adhérence, renforcer l'adhérence Vérifiez la charge virale VIH 1 à 2 mois plus tard Si charge virale > 200 copies/mL : Réaliser un test de résistance génotypique
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [5], Québec, Canada	La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	Confirmer l'échec par une seconde mesure de la charge virale. Évaluer le degré d'adhésion au traitement. Demander des tests de résistance sous traitement et interpréter les résultats à la lumière des combinaisons ARV et des résistances antérieures.

<p>NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINE, février 2023, [6], Etats-Unis</p>	<p>Second line ART after treatment failure or for regimen simplification</p>	<p>Si des désordres pharmacocinétiques sont soupçonnés, procéder au dosage plasmatique des INI, des IP et des INNTI Demander un test de tropisme si l'usage d'un antagoniste de CCR5 est envisagé. Déterminer les options thérapeutiques valables en fonction des comorbidités, des régimes thérapeutiques antérieurs du patient et des toxicités qui se sont déjà manifestées.</p> <p>Lorsque la charge virale VIH d'un patient est <200 copies/ml 24 semaines après le début du traitement antirétroviral ou en cas de rebond (≥200 copies/ml après la suppression), le clinicien doit confirmer le résultat par une nouvelle charge virale dans les 4 semaines qui suivent le test initial. Lorsque la charge virale indique un échec virologique (ARN du VIH ≥200 copies/ml) ou en cas de charge virale faible (ARN du VIH 50 à 199 copies/ml) confirmée sur une période d'au moins un mois, le clinicien doit évaluer et traiter les facteurs suivants susceptibles de réduire l'efficacité de l'ARV :</p> <p>Observance Interactions médicamenteuses, y compris les médicaments en vente libre et les compléments (par exemple, les cations divalents, le millepertuis) Effets indésirables entraînant une mauvaise observance ou l'arrêt du traitement Examen de tous les génotypages, des traitements antérieurs et des raisons des changements ou de l'arrêt de ces traitements Dans tous les cas d'échec virologique, les cliniciens doivent effectuer un test de résistance génotypique, idéalement pendant que le patient suit le traitement en échec ou pas plus de 4 semaines après son arrêt. Si la charge virale est ≥500 copies/mL, les cliniciens doivent obtenir un test de génotype de l'ARN plasmatique. Si la charge virale est <500 copies/ml, les cliniciens doivent effectuer un test de génotype de l'ADN archivé si la suppression virale n'est pas obtenue après que les interactions médicamenteuses ou les problèmes d'observance ont été résolus. Chez les patients présentant une charge virale faible, les cliniciens doivent consulter un infectiologue spécialiste du VIH expérimenté ; la virémie de faible niveau peut avoir des causes multiples et son effet clinique n'est pas clair.</p>
---	--	---

Proposition de recommandations

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

Confirmer l'échec virologique :

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

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

Évaluer la situation clinique et immunologique de la personne :

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

Évaluer l'observance :

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

Réaliser une évaluation pharmacologique :

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

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

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

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

Effectuer un bilan des résistances :

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

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

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

5.1. Principes généraux

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

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

Dans la plupart des cas, le traitement ARV devra être modifié. Cependant, en cas de difficultés d'observance non liées à des effets indésirables, un changement de traitement n'est généralement pas la réponse la plus appropriée. Un renforcement de l'observance, idéalement dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique sera alors proposé.

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 positifs isolés sans ADN VHB, ou avec Ac anti-HBs positifs), l'arrêt d'ARV actifs sur le VHB (tenofovir disoproxyl fumarate (TDF), tenofovir alafenamide (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. 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 (présence de l'Ag HBs et/ou ADN VHB positif), il est recommandé de ne pas interrompre un traitement actif sur le VHB (TDF, TAF, 3TC ou FTC). Si le ténofovir (TDF ou TAF) doit être interrompu, il doit être remplacé par l'entécavir (1 mg/j en cas d'antécédent de répllication du VHB sous 3TC ou FTC, sinon 0,5 mg/j). L'utilisation du 3TC ou du FTC comme unique molécule active contre le VHB n'est pas recommandée en cas d'infection chronique par le VHB en raison du risque d'émergence rapide de résistance à ces molécules.

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 [11,12].

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 »).

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

Peut être considéré comme actif, un ARV appartenant à une classe non encore utilisée (sous réserve pour les INNTI d'avoir vérifié l'absence de mutations de résistance, y compris de polymorphisme E138A associé à une résistance primaire à la RPV), ou appartenant à une classe déjà utilisée mais pour lequel le(s) génotype(s) de résistance actuel et cumulé (réinterprétés selon l'algorithme le plus récent) permettent de penser que cet ARV est actif.

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

Sauf cas particuliers exceptionnels, il n'est pas souhaitable de réaliser des interruptions thérapeutiques.

Tableau 9: 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)
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Oui	Traitement antirétroviral	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 :
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, février 2023, [6], Etats-Unis	Rapid ART Initiation	Non	Traitement antirétroviral	Oui	Non	R : Oui V :

Tableau 10: 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'intensification thérapeutique avec un seul ARV actif supplémentaire n'est pas recommandée.</p> <p>L'interruption du traitement n'est pas recommandée.</p> <p>Une fois l'échec virologique confirmé et, de préférence, après avoir obtenu le résultat d'un test de résistance génotypique, il convient de changer de traitement dès que possible afin d'éviter l'accumulation de mutations de résistance.</p> <p>Lors du changement de traitement, des facteurs tels que les interactions médicamenteuses et les caractéristiques du patient, comme le statut du virus de l'hépatite B, doivent être pris en compte. Si nécessaire, les médicaments actifs contre l'hépatite B doivent être poursuivis.</p> <p>Chez les personnes présentant une virémie continue et disposant de peu d'options pour élaborer un traitement ARV totalement suppressif, il est impératif de demander l'avis d'un spécialiste et/ou de discuter dans le cadre d'une réunion pluridisciplinaire.</p>
Clini-calinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	<p>L'évaluation et la prise en charge d'un patient en échec d'un traitement ARV peuvent être complexes. Les conseils d'experts peuvent être essentiels et devraient être sollicités dans de nombreux cas.</p> <p>L'objectif du traitement des patients sous traitement antirétroviral, présentant une résistance aux médicaments et en échec virologique, est d'établir une suppression (c'est-à-dire des niveaux d'ARN du VIH inférieurs aux limites inférieures de détection des tests actuellement utilisés).</p> <p>Un nouveau régime peut comprendre deux médicaments ARV pleinement actifs si au moins l'un d'entre eux présente une barrière de résistance élevée (par exemple, le DTG ou le DRV/R).</p> <p>Si aucun médicament pleinement actif présentant une barrière de résistance élevée n'est disponible, tout doit être mis en œuvre pour inclure trois médicaments pleinement actifs.</p> <p>En général, il n'est pas recommandé d'ajouter un seul agent ARV à une combinaison en échec, car cela entraînerait rarement une suppression virale complète et risquerait donc d'entraîner le développement d'une résistance à tous les médicaments du régime.</p> <p>Pour certaines PVVIH ayant reçu de nombreuses lignes d'ARV et présentant une résistance importante aux médicaments, une suppression virologique maximale peut s'avérer impossible. Dans ce cas, l'ART doit être poursuivi avec des schémas conçus pour minimiser la toxicité, préserver le nombre de CD4 et retarder la progression clinique.</p> <p>Lorsqu'il n'est pas possible d'élaborer un régime suppressif viable pour un patient atteint d'un VIH multirésistant, le clinicien doit proposer au patient de participer à un essai thérapeutique évaluant de nouveaux ARV ou de contacter des sociétés pharmaceutiques susceptibles de disposer de nouveaux ARV.</p> <p>Chez les PVVIH en échec virologique, il est crucial de fournir un soutien continu à l'observance avant et après les changements d'ARV.</p>

		<p>Lors du changement de traitement ARV chez un patient co-infecté par le virus de l'hépatite B (VHB) et le VIH, les ARV actifs contre le VHB doivent être poursuivis dans le cadre du nouveau traitement. L'arrêt de ces médicaments peut entraîner la réactivation du VHB, ce qui peut provoquer de graves lésions hépatocellulaires.</p> <p>L'arrêt ou la brève interruption du traitement peut entraîner une augmentation rapide de l'ARN du VIH, une diminution du nombre de lymphocytes T CD4 et une augmentation du risque de progression clinique. Cette stratégie n'est donc pas recommandée en cas d'échec virologique.</p>
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE	Guidelines	Utiliser au moins 2 et de préférence 3 médicaments pleinement actifs dans le nouveau régime (y compris des médicaments actifs appartenant à des classes précédemment utilisées) sur la base des mutations de résistance présentes dans les analyses génotypiques actuelles et antérieures.
Ministère de la santé et des services sociaux 2022, [5], Québec, Canada	La thérapie anti-rétrovirale pour les adultes infectés par le VIH	<p>Viser le contrôle virologique à moins de 50 copies/mL avec l'utilisation d'au moins deux médicaments actifs dans la nouvelle combinaison, et de trois médicaments actifs lorsque c'est possible.</p> <p>Éviter d'utiliser un médicament d'une nouvelle classe lorsque celui-ci apparaît comme le seul médicament actif de la combinaison, sauf si l'état du patient est sérieusement compromis à court terme.</p> <p>Si des antirétroviraux dont l'activité est compromise doivent être utilisés, choisir des médicaments bien tolérés ayant une activité antivirale résiduelle ou qui peuvent réduire la capacité virale répliquative.</p> <p>Consulter un expert afin de vérifier l'accessibilité de nouveaux médicaments par la participation à des essais cliniques ou de programmes d'accès compassionnel.</p>
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINE, février 2023, [6], Etats-Unis	Second line ART after treatment failure or for regimen simplification	<p>Lorsqu'ils choisissent un nouveau traitement ARV pour un patient atteint d'un virus résistant, les cliniciens doivent :</p> <p>Choisir un traitement susceptible de contrôler totalement la réplication virale, même s'il peut nécessiter l'administration de plusieurs comprimés.</p> <p>Documenter et évaluer l'importance de toutes les mutations de résistance et identifier le schéma le plus tolérable pour supprimer efficacement le VIH résistant aux médicaments.</p> <p>Lors de l'élaboration d'un nouveau traitement destiné à remplacer un traitement antirétroviral en échec, le clinicien doit :</p> <p>Examiner tous les résultats antérieurs des tests de résistance génotypique ou phénotypique qui peuvent être récupérés et les cas antérieurs d'échec du traitement virologique afin d'aider à identifier les médicaments potentiellement actifs.</p> <p>Sélectionner des agents pour lesquels le patient est naïf ou des agents actifs de deuxième génération au sein d'une classe précédemment prescrite afin d'éviter une résistance croisée potentielle au sein de la classe.</p> <p>Choisir un schéma thérapeutique contenant un agent présentant une barrière élevée à la résistance, tel que le DRV, le DTG ou le BIC, si la mutation de résistance M184V est présente et que le FTC/3TC sera utilisé en conjonction avec le TAF/TDF.</p>

Éviter la monothérapie (c.-à-d. un traitement antirétroviral comportant moins de deux agents pleinement actifs).

Choisir l'équivalent de 3 ARV pleinement actifs ; un schéma à 2 médicaments peut être prescrit lorsque les 2 sont pleinement actifs et qu'au moins 1 est un agent avec une barrière de résistance élevée, c'est-à-dire un IP boosté ou un INI de seconde génération.

Consulter une RCP expérimentée lors de la planification des schémas thérapeutiques pour les patients atteints d'un virus résistant à plusieurs classes de médicaments.

Si un patient présente une co-infection chronique par le VHB, inclure le TAF/TDF en conjonction avec le 3TC/FTC ou un autre agent ayant une activité contre le VHB (par exemple, l'ETV) dans le schéma thérapeutique du patient.

Les cliniciens doivent monitorer étroitement la réponse au traitement ARV en effectuant une charge virale dans les 4 semaines suivant un changement de traitement et au moins toutes les 8 semaines par la suite jusqu'à l'obtention du contrôle virologique.

Proposition de recommandations

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2. Conduite à tenir en cas d'une répllication virale faible (ARN VIH-1 <200 copies/mL)

Les blips ne doivent pas conduire à une intervention thérapeutique en dehors d'un renforcement de l'observance si nécessaire, ou de la recherche d'un problème d'ordre pharmacologique (trouble de l'absorption, interaction médicamenteuse). La présence de blips répétés peut toutefois amener à déconseiller un allégement thérapeutique du fait d'un risque accru d'échec virologique.

Les conséquences d'une charge virale faible confirmée (ARN VIH-1 entre 50 et 200 copies/mL) ne sont pas aussi clairement établies qu'en cas de répllication avec une CV >200 copies/mL. Une surveillance particulière est requise et une intervention éventuelle adaptée à la nature du traitement ARV en cours.

En priorité, les causes identifiées lors du bilan d'évaluation de l'échec virologique (Cf. supra) doivent être corrigées : renforcement de l'observance, correction d'une interaction médicamenteuse, adaptation du schéma posologique guidée par le suivi thérapeutique pharmacologique, notamment en cas d'interactions médicamenteuses (co-prescription de rifampicine par exemple).

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

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

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

Le choix, si possible guidé par les résultats des tests de résistance génotypique sur ARN ou ADN proviral, se portera de préférence vers un traitement comportant un INI de 2^e génération (bictégravir (BIC) ou dolutégravir (DTG)) ou darunavir boosté (DRV/r) associé à deux INTI. Après un changement de traitement ARV pour échec virologique, un contrôle précoce (à M1) de la CV et de la tolérance du nouveau traitement est nécessaire.

Dans le cas d'une primo infection, un délai d'obtention du contrôle virologique supérieur à 12 mois n'est pas nécessairement un échec virologique surtout en cas de traitement par DRV/r. Cette situation doit motiver la discussion du dossier en RCP et la réalisation de contrôles virologiques plus rapprochés.

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)
BHIVA 2023, [2], Royaume-Uni	BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2023	Oui	Traitement antirétroviral	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 :
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINE, février 2023, [6], Etats-Unis	Rapid ART Initiation	Non	Traitement antirétroviral	Oui	Non	R : Oui V :

Tableau 12: 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 2022	<p>Blips : la présence d'un blip ne doit pas conduire à une prise en charge particulière. Il peut être nécessaire de contrôler la charge virale sur un nouveau prélèvement 2 à 6 semaines plus tard selon le traitement ARV en cours.</p> <p>Charge virale VIH-1 très faible (entre 20 et 50 copies/mL): en l'absence de données claires, le changement de traitement ARV n'est pas indiqué en cas de charge virale détectable < 50 copies/mL.</p> <p>Charge virale VIH-1 faible ou blips répétés : un test génotypique de résistance doit être considéré. Quand une mutation de résistance est identifiée, le traitement ARV doit être modifié de façon appropriée. En cas d'absence de mutations de résistance identifiées sous traitement à faible barrière génétique, il est justifié de changer le traitement ARV par trois ARV à haute barrière génétique. Le changement d'ARV en cas de charge virale faible ou de blips répétés n'est toutefois généralement pas efficace.</p>
Clini-calinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	<p>Charge virale faible : Les patients qui présentent des charges virales < 200 copies/mL ne nécessitent généralement pas de changement de traitement. Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur la conduite à tenir, le risque d'apparition d'une résistance est considéré comme relativement faible. Par conséquent, le traitement en cours devrait être poursuivi et un contrôle de l'ARN VIH-1 effectué au moins tous les trois mois afin d'évaluer la nécessité de modifier le traitement antirétroviral dans le futur.</p>
European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE	Guidelines	<p>Charge virale faible : Si le génotype ne présente pas de mutations de résistance : maintenir le traitement actuel s'il contient des INI avec une barrière élevée à la résistance (BIC, DTG) ou un IP/r, sinon monitoring étroit.</p>
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINE, février 2023, [6], Etats-Unis	Second line ART after treatment failure or for regimen simplification	<p>Blips : aucun ajustement du traitement antirétroviral</p> <p>Charge virale très faible : L'ajustement du traitement antirétroviral n'est pas requis</p> <p>Charge virale faible : Au lieu d'intensifier le traitement en ajoutant un seul agent, il est conseillé d'évaluer ou, si nécessaire, de modifier un régime existant afin d'optimiser l'utilisation des agents actifs, par exemple en incluant des médicaments présentant des barrières de résistance élevées.</p> <p>Si l'observance n'est pas un problème et qu'aucune mutation de résistance n'a été identifiée, une charge virale faible peut être le reflet de la taille du réservoir viral</p> <p>Certains experts conseillent un traitement antirétroviral contenant un agent vis-à-vis duquel la barrière génétique à la résistance du VIH est élevée.</p>

Proposition de recommandations

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

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

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

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

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

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

5.3. Conduite à tenir en cas d'un échec virologique avéré (ARN VIH-1 >200 copies/mL)

La persistance d'une réplication virale >200 copies/mL sous pression de sélection thérapeutique expose au risque de sélection et d'accumulation de mutations de résistance et à une détérioration immunologique pouvant conduire à une progression clinique et à une augmentation du risque de transmission du VIH. Une intervention rapide est nécessaire quel que soit le taux de lymphocytes T CD4. La conduite à tenir sera guidée par les résultats des tests de résistance génotypiques.

5.3.1. Absence de détection de mutation de résistance

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

Si le traitement actuel est bien toléré, sans interaction médicamenteuse ou alimentaire significative, il est raisonnable de poursuivre le même traitement tout en se concentrant sur l'amélioration de l'observance. Si le traitement est mal toléré ou s'il existe des interactions médicamenteuses ou alimentaires importantes identifiées, il faut proposer un changement de traitement. Un contrôle précoce (à M1) de la CV et de la tolérance du traitement est nécessaire après le renforcement de l'adhésion au traitement ou la modification du traitement. Si la charge virale reste >200 copies/mL, un nouveau test génotypique doit être proposé pour déterminer si un virus résistant n'a pas été sélectionné (cf. Chapitre « Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux »).

5.3.2. Mise en évidence de mutations de résistance

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

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

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

Avec les ARV actuellement disponibles, l'objectif d'obtenir un contrôle de la réplication virale peut être atteint dans la majorité des cas, y compris chez les PVVIH avec un long historique de traitement et la présence de mutations de résistance à plus d'une classe d'ARV. Il convient de privilégier, chaque fois que possible, les associations évaluées dans des essais thérapeutiques.

5.3.2.1. Principes de la construction d'une nouvelle association avec les résultats des tests de résistance génotypique du VIH-1

Lorsque le nombre de mutations est limité et ne concerne que les INTI (M184V/I et/ou 1 ou 2 mutations de type TAMs), ou les INNTI, il est recommandé d'utiliser 2 INTI (TDF, TAF ou abacavir (ABC) plus 3TC ou FTC) et, soit un INI de 2^e génération, soit un IP/r (cf. Chapitre « Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux »).

Lorsque les mutations de résistance concernent deux classes thérapeutiques ou plus, il est recommandé de construire une association en combinant INI de 2^e génération, IP/r, INTI ou INNTI (doravirine (DOR) ou etravirine (ETR)). S'il n'est pas possible de construire une nouvelle association avec ces ARV, il sera nécessaire d'utiliser des ARV appartenant à de nouvelles classes thérapeutiques (lenacapavir (LEN), fostemsavir (FTR), ibalizumab (IBA)) ou d'anciens ARV de seconde ligne : enfuvirtide, maraviroc(MVC) (cf. paragraphe multirésistance). Le nouveau schéma thérapeutique devra être construit avec au moins deux et idéalement trois ARV actifs, dont au moins un pour lequel la barrière génétique du VIH à la résistance est élevée.

Dans tous les cas, ni une interruption du traitement ni une monothérapie ne sont recommandées.

La poursuite du 3TC ou du FTC même en cas de mutation de résistance documentée (M184V/I) peut être bénéfique. L'intérêt virologique de maintenir 3TC/FTC malgré la présence de la mutation M184V/I a été démontré dans des essais cliniques en association avec des IP [13,14].

5.3.2.2. Nouveaux antirétroviraux utilisables dans les situations d'échec virologique

Trois nouveaux médicaments sont utilisables dans les situations d'échec virologique. Deux sont des inhibiteurs d'entrée du VIH dans la cellule (comme le MVC ou l'enfuvirtide) : le FTR et l'IBA. Le 3^e est un inhibiteur de la capsid du VIH : le LEN. L'IBA a été retiré du marché européen à la demande du laboratoire pour raison commerciale en décembre 2022. Ce traitement est accessible en France dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel.

- Fostemsavir

Le FTR est une prodrogue du temsavir qui est un inhibiteur de l'attachement de la gp120. Il est administré par voie orale à la dose de 600 mg deux fois par jour. Le temsavir n'est pas actif contre le VIH-2, ni contre les virus du groupe O et du groupe N.

Dans l'étude BRIGHTE, l'efficacité et la tolérance du FTR ont été étudiées chez 371 PVVIH en échec virologique et présentant un VIH-1 multirésistant [15,16]. Les participants ont été répartis dans deux cohortes : la cohorte A, randomisée (n = 272), comprenait ceux qui avaient au moins un ARV pleinement actif dans au moins une mais pas plus de deux classes thérapeutiques. Ces personnes ont été randomisées entre le FTR (600 mg par voie orale deux fois par jour) et un placebo pendant 8 jours, suivi d'un traitement par FTR plus un traitement optimisé en ouvert dans les deux groupes. Dans la cohorte B, non randomisée (n = 99), les participants pour lesquels aucun traitement commercialisé n'était actif, ont commencé à prendre du FTR en ouvert (600 mg par voie orale deux fois par jour) plus un traitement optimisé. Le critère d'évaluation principal pour la cohorte randomisée était l'évolution de la charge virale par rapport à la valeur de base à J8. Dans le groupe FTR, la diminution moyenne de la charge virale était significativement plus importante que dans le groupe placebo (- 0,8 log₁₀ copies/ml versus -0,2 log₁₀ copies/ml). À S48, une réponse virologique (CV <40 copies/mL) a été observée chez 54% des personnes de la cohorte randomisée et chez 38% des personnes de la cohorte non randomisée. À S96, 60% des participants de la cohorte randomisée et 37% de ceux de la cohorte non randomisée avaient une réponse virologique, avec une augmentation moyenne des lymphocytes T CD4 de 205/μL et 119/μL, respectivement. Dans cette étude, 15 personnes de la cohorte non randomisée ont reçu de l'IBA dans le traitement associé optimisé. Le taux de réponse virologique pour ces participants était de 53% à S48 et de 33% à S96. Chez les personnes en échec virologique à S96 (n = 112) et pour lesquels un séquençage a été réalisé (n = 94), des mutations de résistance sur le gène codant pour la gp120 apparues sous traitement ont été observées chez 48% des participants de la cohorte randomisée et 75% de ceux de la cohorte non randomisée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des diarrhées, des nausées et des céphalées. Ces effets indésirables étaient généralement de faible intensité et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Le FTR est indiqué en France, en association avec d'autres médicaments ARV, dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement ARV efficace.

- Ibalizumab

L'IBA est un inhibiteur post-attachement dirigé contre le récepteur CD4. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé IgG4 qui se lie au domaine extracellulaire 2 du CD4, empêchant ainsi les changements de conformation du complexe gp120/CD4 qui sont essentiels à l'entrée du virus. Il possède une longue durée d'action permettant une administration par voie intraveineuse toutes les deux semaines.

L'efficacité et la tolérance de l'IBA ont été étudiées en ouvert chez 40 personnes en échec virologique et présentant un VIH-1 multirésistant [17]. Les participants ont reçu des perfusions intraveineuses d'IBA toutes les 2 semaines, en plus d'un traitement associé optimisé comprenant au moins un traitement auquel le virus était sensible. À S24, 43% des participants avaient une CV <50 copies/mL et 50% des participants avaient une CV <200 copies/mL. Sur les 27 participants qui ont poursuivi l'étude à S48, 59% et 63% avaient une CV <50 copies/mL et <200 copies/mL, respectivement. Les 15 patients

qui avaient une CV <50 copies/mL à S24 ont maintenu une efficacité virologique jusqu'à la semaine S48.

L'IBA est indiqué en France, en association avec d'autres médicaments ARV, dans le traitement des adultes infectés par un VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement ARV efficace. L'IBA est également actif sur le VIH-2 et peut être proposé en cas de situation de multirésistance du VIH-2 (cf infra paragraphe particularités du VIH-2) [18].

– Lenacapavir

Le LEN, en interagissant avec les protéines de la capsid du VIH-1, bloque de multiples étapes du cycle de réplication virale, avant et après l'intégration du provirus dans l'ADN cellulaire. Il n'y a pas de résistance croisée avec les autres antiviraux actuellement disponibles.

Le LEN existe sous forme de comprimés et de suspension injectable par voie sous-cutanée. Après une phase d'induction orale et sous cutanée (600 mg PO à J1 et J2, puis 300 mg à J8, puis 927 mg SC à J15), le LEN est administré toutes les 26 ± 2 semaines en injection SC. Cette modalité d'administration peut faciliter l'observance du traitement.

La barrière génétique du VIH à la résistance pour le LEN est faible. Il est donc nécessaire de bien choisir les traitements associés pour éviter la sélection de résistance à l'inhibiteur de capsid qui pourrait se retrouver en monothérapie fonctionnelle. Pour la même raison, un niveau élevé d'observance du schéma posologique du LEN et de la prise des ARV associés est indispensable.

Dans l'étude CAPELLA, l'effet du LEN a été étudié chez 72 personnes atteintes d'une infection à VIH-1 multirésistant, réparties dans deux cohortes [19]. À l'inclusion, le nombre médian de lymphocytes T CD4 était de 150/ μ L et 22% des participants avaient moins de 50 lymphocytes T CD4/ μ L. Les participants à l'étude présentaient une résistance documentée à au moins deux molécules d'au moins trois des quatre principales classes d'ARV. Près de la moitié (46%) présentaient une résistance aux quatre principales classes.

Dans la cohorte 1, les personnes ont été randomisées pour recevoir du LEN par voie orale ou un placebo, en plus de la poursuite de leur traitement existant pendant 14 jours. À partir de J15, les patients ont tous reçu le LEN en injection sous-cutanée tous les 6 mois, en plus d'un traitement ARV optimisé. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de participants ayant une diminution d'au moins 0,5 \log_{10} copies/ml de la charge virale à J15. Dans le groupe LEN, 21 personnes sur 24 (88%) ont obtenu une diminution d'au moins 0,5 \log_{10} copies/mL de la charge virale à J15 versus 2 personnes sur 12 (17%) dans le groupe placebo. La diminution moyenne de la charge virale était de plus de 2,1 \log_{10} copies/mL dans le groupe LEN alors qu'elle augmentait de 0,07 \log_{10} dans le groupe placebo. À S26, 81% des personnes du groupe LEN avaient une charge virale <50 copies/mL. Dans la cohorte 2 en ouvert, 36 personnes ont reçu d'emblée le LEN avec un traitement ARV optimisé et 83% avaient une charge virale <50 copies/ml à S26. À S52, la proportion de personnes avec une CV <50 copies/ml était de 78% parmi les 72 participants [20].

Aucun événement indésirable grave lié au LEN n'a été identifié dans cette étude. L'événement indésirable le plus fréquent rapporté était les réactions au site d'injection.

Des mutations de résistance du gène codant pour la capsid et associées à la résistance au LEN ont été trouvées chez 8 des 20 participants dont l'échec virologique a été confirmé à S26 et chez une personne de plus à S52 [20]. La mutation M66I était la plus fréquente, observée chez six participants. Pour quatre des neuf participants présentant des mutations de résistance de la capsid associées au LEN, il n'y avait aucune molécule active dans le traitement optimisé. Cinq autres participants présentaient de faibles concentrations plasmatiques des médicaments du traitement optimisé à S26. Toutes ces personnes étaient en monothérapie fonctionnelle [21].

En France, le LEN, en association avec d'autres ARV, est indiqué pour le traitement des adultes infectés par un VIH-1 multirésistant pour lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement ARV efficace. La prise en charge est subordonnée à la restriction de la prescription du LEN aux médecins expérimentés dans la prise en charge des personnes ayant une infection multirésistante et sur la base de données virologiques et des antécédents thérapeutiques, ainsi qu'après proposition

documentée issue d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire. Celle-ci doit prendre en considération le fait qu'une parfaite observance au traitement est indispensable.

5.3.3. Conduite à tenir dans différentes situations

5.3.3.1. Échec après une première ligne de traitement

Première ligne en échec : 2 INTI + INNTI

Dans cette situation, on observe souvent une résistance aux INNTI, avec ou sans la mutation M184V/I (résistance au 3TC/FTC). D'autres mutations touchant les INTI peuvent également être présentes. Les principales options thérapeutiques sont :

2 INTI (TDF, TAF ou ABC plus 3TC ou FTC) + INI 2^e génération (BIC ou DTG)

2 INTI (TDF, TAF ou ABC plus 3TC ou FTC) + DRV/r

DTG + DRV/r +/- 3TC ou FTC

La poursuite du 3TC ou du FTC même en cas de mutation de résistance documentée (M184V/I) peut être bénéfique. L'intérêt virologique de maintenir 3TC/FTC malgré la présence de la mutation M184V/I a été démontré dans des essais cliniques en association avec des IP [13,14].

Dans l'essai DAWNING, 627 personnes en échec d'une première ligne de traitement par 2 INTI et 1 INNTI ont été randomisées pour recevoir DTG ou lopinavir/r (LPV/r) associé à 2 INTI dont au moins un était actif selon les tests de résistance génotypiques [22]. À S48, l'efficacité virologique du DTG était supérieure à celle de LPV/r avec une CV <50 copies/mL chez 84% des 312 patients du groupe DTG versus 70% des 312 patients du groupe LPV/r. Le DTG était aussi supérieur à LPV/r en termes d'effets indésirables et de satisfaction des participants. La supériorité du DTG doit être tempérée par le fait que 2 des 11 patients du groupe DTG en échec virologique ont présenté une résistance aux INI, alors qu'aucune résistance aux IP n'a été observée dans le groupe LPV/r.

Dans l'essai NADIA, 464 participants en échec d'une première ligne de traitement par TDF + (3TC ou FTC) + INNTI ont été randomisés pour recevoir soit du DRV/r soit du DTG, chacun avec du 3TC ; les participants ont été assignés par une seconde randomisation à recevoir soit du TDF soit de la zidovudine (ZDV) [23,24]. L'efficacité virologique du DTG était non inférieure à celle du DRV/r à S48 (CV <400 copies/mL chez 90% et 92% des personnes, respectivement) et à S96 (CV VIH-1 <400 copies/mL chez 90% et 87% des personnes, respectivement), l'efficacité virologique du TDF étant non inférieure à celle de la ZDV à S48 mais supérieure à S96. Bien que 9 participants du groupe DTG aient développé une résistance au DTG (5 sous ZDV et 3 sous TDF), aucun participant du groupe DRV/r n'a développé de résistance aux IP.

Les résultats de ces études justifient la recommandation d'utilisation du DTG ou du DRV/r dans ces situations d'échec de 1^{re} ligne par 2 INTI et 1 INNTI. Nous ne disposons pas de données analogues avec le BIC. Cependant, l'efficacité du BIC chez les personnes en 1^{re} ligne de traitement, la barrière génétique élevée du VIH pour le BIC et des données d'efficacité issues d'études de cohortes permettent de recommander aussi l'usage du BIC dans cette situation.

Plusieurs études contrôlées et randomisées (principalement menées dans des contextes où les ressources sont limitées et où les traitements à base d'INNTI ont été utilisés en première intention) ont exploré différentes options de traitement de 2^e intention. Ces études ont montré que les schémas contenant du LPV/r ou du DRV/r plus au moins deux INTI étaient aussi efficaces que les schémas contenant du LPV/r plus du RAL ou du DTG plus deux INTI [23,25,26]. Dans l'étude SAILING, 715 participants en échec virologique avec un VIH-1 résistant à au moins deux classes d'ARV ont été randomisés pour recevoir du DTG ou du RAL associé à un traitement par un ou deux ARV pleinement actifs [27]. À S48, l'efficacité du DTG était supérieure à celle du RAL (CV <50 copies/mL chez 71% et 64% des personnes, respectivement). Par ailleurs, plusieurs études de cohortes ont montré l'efficacité de l'association DTG + DRV/r ou DRV/c chez des personnes en échec ou en succès virologique avec un VIH-1 résistant à une ou plusieurs classes d'ARV [28–30]. Ces résultats justifient la recommandation de proposer l'association DTG + DRV/r dans ces situations d'échec.

Première ligne en échec : 2 INTI + IP/r

Dans cette situation, en raison de la barrière génétique élevée à la résistance du VIH pour les IP/r, la plupart des patients ne présentent aucune résistance ou une résistance limitée à 3TC/FTC [31]. L'échec est le plus souvent la conséquence d'une mauvaise observance ou d'interactions médicamenteuses ou alimentaires. Les principales options thérapeutiques sont :

Poursuite du traitement par 2 NRTI + IP/r avec renforcement de l'observance en l'absence de mutation de résistance

Changement pour 2 NRTI (TDF, TAF ou ABC plus 3TC ou FTC) + INI 2^e génération (BIC ou DTG) en cas de mutation de résistance ou de mauvaise tolérance du traitement par IP/r

Première ligne en échec : 2 INTI + INI

L'échec virologique chez les patients traités par RAL ou EVG plus deux INTI peut être associé à une résistance au 3TC/FTC et aux INI. Les virus résistants au RAL ou à l'EVG restent souvent sensibles au DTG et au BIC [32]. Cependant, en présence de certaines mutations, la dose de DTG doit être augmentée à 50 mg x 2/j. Aucune donnée issue d'essai thérapeutique ne permet de guider le choix du nouveau traitement dans cette situation. Les principes généraux de la construction d'un nouveau traitement seront appliqués. Les principales options thérapeutiques dépendent principalement des résultats des tests de résistance génotypiques et des causes de l'échec thérapeutique. Il s'agit de :

2 INTI (TDF, TAF ou ABC plus 3TC ou FTC) + DOR ou ETR

2 INTI (TDF, TAF ou ABC plus 3TC ou FTC) + DRV/r

2 INTI (TDF, TAF ou ABC plus 3TC ou FTC) + DTG (50 mg x 2/j, en fonction des résultats des tests de résistance génotypique)

DRV/r + DTG (50 mg x 2/j, en fonction des résultats des tests de résistance génotypique) +/- 3TC ou FTC (y compris en cas de M184V/I).

5.3.3.2. Échec après deux lignes de traitement ou plus

Résistance avec possibilité de construire une association pleinement efficace

Construction d'une association en combinant INI de 2^e génération (BIC ou DTG), DRV/r, INTI (TDF, TAF ou ABC plus 3TC ou FTC) ou INNTI (DOR ou ETR).

Multirésistance

S'il n'est pas possible de construire une nouvelle association avec ces ARV, il sera nécessaire d'utiliser des ARV appartenant à de nouvelles classes thérapeutiques (LEN, FTR, IBA) ou d'anciens ARV de seconde ligne : enfuvirtide, MVC (cf tableau « Caractéristiques des principaux antirétroviraux » dans le chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte »).

Dans la situation, actuellement exceptionnelle, où un seul ARV reste actif, il est préférable d'éviter une situation de monothérapie fonctionnelle qui conduirait à la sélection rapide de nouvelles mutations de résistance. La possibilité pour les patients concernés d'accéder à des médicaments en développement, dans le cadre d'essais cliniques ou de procédures d'accès précoce, doit être recherchée. Si le test génotypique de résistance montre une résistance à l'ensemble des médicaments disponibles, il est recommandé de ne pas modifier le traitement en cours dans l'attente de pouvoir proposer une multithérapie active. Il peut être utile de maintenir un traitement par 3TC ou FTC (même en présence d'une mutation M184V/I), mais il n'y a pas d'intérêt à maintenir un traitement par INNTI, MVC, enfuvirtide, et des INI de 1^{re} génération (RAL, EVG) car il n'y a aucun bénéfice et il existe un risque d'accumulation de mutations de résistance. Il est parfois utile d'augmenter les doses des IP/r, sous couvert de réaliser un suivi thérapeutique pharmacologique afin de garantir une exposition (i.e., un profil des concentrations plasmatiques en fonction du temps) en ARV efficace sur des souches multirésistantes (concept de quotient inhibiteur génotypique). Les études de cohorte ont montré que le maintien d'un nombre de lymphocytes T CD4 stable malgré une situation d'échec virologique s'accompagnait d'un risque moindre de progression clinique. L'utilisation du foscarnet peut être discutée au cas par cas en l'absence d'autre possibilité thérapeutique pour réduire la CV avant d'introduire un

traitement ARV non pleinement efficace. Dans ces situations de multi-échec, les décisions thérapeutiques doivent être prises en RCP. L'avis d'une équipe expérimentée dans la prise en charge de ces patients est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées.

5.3.3.3. Échec d'une stratégie d'allègement

Les échecs des bithérapies orales ou injectables s'accompagnent souvent de mutations de résistance concernant un des ARV ou les deux. La conduite à tenir est la même que celle recommandée pour les trithérapies. Selon le délai d'obtention des résultats des tests de résistance génotypique, un relais immédiat par 2 INTI (TDF/FTC ou ABC/3TC) + DRV/r pourra être proposé en attendant les résultats des tests de résistance.

En cas d'échec d'un traitement intermittent, on propose de revenir à un traitement continu 7 jours/7 en l'absence de mutations de résistance sur le génotypage réanalysé au moment de l'échec virologique, avec une vigilance particulière pour les traitements comportant un INNTI. Si l'échec persiste, la conduite à tenir est la même que celle recommandée pour les traitements continus.

5.3.3.4. Échec dans le compartiment neurologique

Le système nerveux central (SNC) est un compartiment anatomique sanctuaire où une réplication virale résiduelle localisée peut survenir chez certains patients (neuro-tropisme de certaines souches virales, faible diffusion des effecteurs immunitaires, et diffusion insuffisante de certains ARV à travers la barrière hémato-encéphalique). En pratique, seul le liquide cébrospinal (LCS) est analysable même s'il est probablement un reflet imparfait de la réplication virale et de la diffusion des ARV dans les tissus du SNC.

Une réplication virale résiduelle dans le LCS est définie par une CV détectable dans le LCS alors que la CV plasmatique est indétectable. Cette réplication présente dans le LCS peut être associée à une symptomatologie clinique neuro-psychique subaiguë (troubles cognitifs voire démence liée au VIH, myélite) et associe généralement des anomalies à l'IRM (encéphalique et/ou médullaire) et des anomalies du LCS (pléiocytose, hyperprotéinorachie).

Dans ces situations, le profil de mutations de résistance et le tropisme du VIH dans le compartiment neurologique peuvent être dissociés de celui observé dans le compartiment sanguin [33,34].

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

Dans les situations de réplication virale résiduelle dans le LCS, le génotypage de résistance, les tests de tropisme, et un suivi thérapeutique pharmacologique appliqué aux deux matrices biologiques (ie, plasma et LCS) doivent être réalisés pour guider l'adaptation du schéma thérapeutique. Le degré de diffusion des ARV dans le LCS et le quotient inhibiteur dans le LCS sont des éléments à prendre en compte dans le choix thérapeutique [35,36].

La présence fréquente de virus R5 dans le compartiment neurologique peut justifier l'utilisation du maraviroc malgré la présence éventuelle de virus X4/R5X4 dans le sang [33,37].

La ZDV peut garder un intérêt dans cette situation particulière, en l'absence d'alternatives, malgré sa toxicité systémique.

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

INTI : ABC, FTC ou 3TC, ZDV (en l'absence d'alternatives)

INNTI : NVP, DOR

IP/r : DRV/r

INI : RAL, DTG

Antagoniste de CCR5 : MVC (si tropisme R5 dans le LCS)

Une adaptation des posologies (notamment DRV/r 600/100 mg BID ; DTG 50 mg BID) pourra être proposé selon les cas, guidée par le STP. Dans ces situations complexes, les décisions thérapeutiques doivent être prises en RCP.

Voir Tableau 8 dans l'Annexe Pharmacologie sur la diffusion des ARV dans le LCS.

Tableau 13: Recommandations de bonne pratique : conduite à tenir : principes généraux

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	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	O i	Oui	R : Oui V : Oui

Tableau 14: Résultats des recommandations de bonne pratique : conduite à tenir : principes généraux

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>En cas d'absence de résistance ou de résistance limitée</p> <p>Prise en compte des facteurs associés à une adhésion suboptimale soient pris en compte pour les PVVIH en échec virologique sous ARV de première ligne avec un virus initial de type sauvage et sans mutations de résistance émergentes au moment de l'échec.</p> <p>Si le traitement actuel est bien toléré et qu'il n'y a pas d'interactions médicamenteuses préoccupantes, il peut être raisonnable de poursuivre le même traitement.</p> <p>En cas de problèmes de tolérance ou d'interactions médicamenteuses significatives, un changement de traitement doit être envisagé</p> <p>Résistance à plusieurs classes mais sans résistance étendue</p> <p>Nous recommandons une discussion au sein d'une équipe pluridisciplinaire ou le recours à l'avis d'un expert pour les PVVIH présentant une virémie persistante et disposant d'options limitées pour mettre en place un traitement totalement efficace</p> <p>Nous recommandons que tous les résultats des tests de résistance génotypique passés et présents ainsi que les antécédents de traitement soient examinés afin d'orienter les décisions thérapeutiques.</p> <p>Nous recommandons que les personnes présentant une résistance étendue passent à un nouveau traitement antirétroviral contenant au moins deux et de préférence trois agents pleinement actifs.</p> <p>Nous suggérons l'indication au cas par cas d'un INTI ayant une activité réduite du fait de résistance mais qui peut apporter une activité antivirale supplémentaire.</p> <p>En cas de résistance étendue, nous recommandons d'envisager des ARV appartenant à de nouvelles classes thérapeutiques, s'ils sont disponibles.</p> <p>Nous recommandons de proposer des essais cliniques ou des programmes d'accès élargi pour faciliter la recommandation précédente.</p> <p>Nous recommandons que tous les PVVIH bénéficient d'un soutien intensif en matière d'observance au début du traitement et à intervalles réguliers pour les aider à suivre leur nouvelle association d'antirétroviraux.</p> <p>Options thérapeutiques limités ou inexistantes (impossibilité de proposer un traitement efficace)</p> <p>Nous recommandons l'accès à des agents plus récents par le biais d'essais thérapeutiques, d'un accès élargi et de programmes individuels.</p> <p>Nous suggérons l'indication au cas par cas d'un INTI ayant une activité réduite du fait de résistance mais qui peut apporter une activité antivirale supplémentaire ; cela peut être le cas lorsqu'il est difficile d'élaborer un régime avec des médicaments pleinement actifs, y compris un IP boosté.</p> <p>Nous recommandons de ne pas arrêter ou interrompre le traitement ARV</p> <p>Nous recommandons de ne pas ajouter un seul ARV pleinement actif en raison du risque de résistance accrue.</p>

		<p>Nous recommandons de ne pas utiliser le maraviroc pour augmenter le nombre de cellules CD4 lorsqu'il existe des preuves de l'existence d'un virus X4 ou à double tropisme.</p> <p>Nous recommandons que dans le contexte d'un échec d'au moins trois classe et d'une résistance à l'intégrase sélectionnée par le raltégravir ou elvitégravir, le dolutégravir en deux prises quotidiennes soit inclus dans un nouveau schéma thérapeutique lorsqu'il existe au moins un agent pleinement actif dans le schéma thérapeutique de base.</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>Évaluer l'accès du patient au traitement antirétroviral, y compris l'accès à la pharmacie, les renouvellements et les 'rais ou les programmes d'aide aux patients, et demander de l'aide pour surmonter tout obstacle à l'accès régulier au traitement ARV.</p> <p>Évaluer la tolérance du patient au traitement actuel ainsi que la gravité et la durée des effets secondaires, en gardant à l'esprit que même des effets secondaires mineurs peuvent affecter l'adhésion au traitement.</p> <p>Traiter l'intolérance en traitant les symptômes (par exemple, avec des antiémétiques ou des antidiarrhéiques), en changeant d'agent ARV dans un schéma thérapeutique, ou en utilisant un autre agent ARV dans un schéma thérapeutique.</p> <p>d'un agent ARV à un autre agent de la même classe de médicaments, ou en passant d'une classe de médicaments à une autre classe (par exemple, en utilisant des antiémétiques ou des antidiarrhéiques).</p> <p>d'une classe de médicaments à une autre (par exemple, d'un INNTI à un IP ou un INI ; voir Effets indésirables des agents antirétroviraux).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Examiner les exigences alimentaires pour chaque médicament et évaluer si le patient respecte ces exigences. - Déterminer s'il existe des antécédents récents de symptômes gastro-intestinaux (par exemple, vomissements, diarrhée) peuvent entraîner une malabsorption à court terme. <p>Examiner les médicaments concomitants et les compléments alimentaires pour déceler d'éventuelles interactions médicamenteuses indésirables et, si possible, substituer les agents ARV et/ou les médicaments concomitants de manière appropriée.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Envisager une surveillance thérapeutique des médicaments en cas d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques ou d'altération de l'absorption des médicaments entraînant une diminution de l'exposition aux médicaments ARV. - Tenir compte du moment où le test de résistance aux médicaments a été effectué (par exemple, le patient était-il en grande partie ou complètement abstinent aux ARV pendant 4 semaines avant le test ?) - Si le régime actuel est bien toléré et qu'il n'y a pas d'interactions médicamenteuses ou alimentaires significatives, il est raisonnable de le poursuivre. - Si les agents sont mal tolérés ou s'ils présentent des interactions médicamenteuses ou alimentaires importantes, il est raisonnable de remplacer le régime par un autre tout aussi efficace. - Il convient de répéter le test de charge virale 2 à 4 semaines après la reprise ou l'instauration du traitement.

		<p>Si la charge virale reste > 500 copies/ml, il faut procéder à un génotypage et à une analyse de la charge virale.</p> <p>Échec virologique sans aucune mutation de résistance : le patient doit être géré comme indiqué ci-dessus dans la section sur l'échec virologique sans résistance.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Échec virologique sans résistance INTI : Le régime peut être modifié pour • un IP/r plus 2 INTI (dont au moins un est actif); • un IP/r plus 1 INI ; • DTG plus 2 INTI (dont au moins un est actif). <p>• Echec virologique avec résistance au RAL, mais sensibilité au DTG : Le traitement peut être modifié de l'une des façons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un IP/r plus 2 INTI (dont au moins un est pleinement actif) (AIII); • DTG, (deux fois par jour) ou éventuellement BIC plus deux INTI (dont au moins un est pleinement actif); <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • DTG, (deux fois par jour) ou éventuellement BIC plus un IP/r. <p>Il n'existe pas de données sur l'efficacité du BIC chez les patients qui présentent un échec virologique alors qu'ils étaient traités par EVG ou RAL. Considérant que la barrière génétique à la résistance du VIH vis-à-vis de BIC est élevée, le BIC pourrait être utilisé dans cette situation.</p>
<p>European AIDS Clinical Society, Version 12.0 October 2023, [4], UE</p>	<p>Guidelines</p>	<p>La décision thérapeutique dépendra des résultats des tests de résistance (génotype) :</p> <p>Si aucune mutation de résistance n'a été trouvée : vérifier l'observance au traitement, renforcer l'observance, effectuer des dosages plasmatiques des ARV, discuter d'un changement de combinaison.</p> <p>Si des mutations de résistance sont trouvées : passer à une combinaison efficace en fonction des antécédents médicamenteux et génotypiques ; discussion multidisciplinaire avec un expert conseillée en cas de multirésistance.</p> <p>Objectif du nouveau traitement : charge virale VIH < 50 copies/mL dans un délai de 6 mois, plus tôt si possible</p> <p>Si de nombreuses options sont disponibles, critères de choix : la simplicité de la combinaison, l'évaluation des risques de toxicité, les interactions médicamenteuses et l'économie des traitements de récupération future</p> <p>Utiliser au moins 2 et de préférence 3 médicaments pleinement actifs dans la nouvelle combinaison (y compris des médicaments actifs de classes précédemment utilisées) sur la base des mutations de résistance présentes dans les analyses génotypiques actuelles et antérieures Si le génotype ne montre qu'une (des) mutation(s) limitée(s) sur les INTI, par ex. M184V et/ou 1-2 TAMs(iii) : le nouveau schéma peut inclure 2 NRTI (3TC ou FTC plus TDF ou TAF) et soit 1 IP/r actif (i.e. DRV/b) ou BIC ou DTG (RAL ou NNRTI non recommandé)</p>

Si le génotype montre une résistance à 2 classes ou plus : le nouveau schéma utilisera généralement - au moins 1 IP/r (i.e. DRV/r) ou 1 INI de 2ème génération pleinement actif (BIC, DTG) - plus 1 ou 2 médicaments restant pleinement actifs malgré la résistance à d'autres médicaments de la classe (c'est-à-dire 1 ou 2 NRTI et/ou DOR) - et/ou d'une classe non utilisée précédemment, c'est-à-dire INI, NNRTI, IP/r, évalués par test génotypique

* Lorsqu'un schéma actif à 2-3 médicaments ne peut pas être construit avec NRTI, NNRTI, IP/r et INI, un médicament avec un nouveau mécanisme d'action tel que le fostemsavir, le lenacapavir ou l'ibalizumab (lorsqu'il est disponible en utilisation computationnelle) peut être sélectionné pour obtenir un tel schéma actif à 2-3 médicaments

* Dans tous les cas, la monothérapie n'est pas recommandée.

Si < 2 médicaments actifs sont disponibles, discuter au cas par cas en différant le changement, sauf chez les personnes avec un faible taux de lymphocytes T CD4 (< 100 cellules/ μ L) ou avec un risque élevé de détérioration clinique pour lesquelles l'objectif est la préservation de la fonction immunitaire par une réduction partielle de la charge virale (> 1 log₁₀ copies/mL de réduction) par des médicaments de recyclage. Autres considérations : - L'interruption du traitement n'est pas recommandée - La poursuite du 3TC ou du FTC même en cas de mutation de résistance documentée (M184V/I) pourrait être bénéfique. Si de nombreuses options sont disponibles, les critères de choix préférentiel comprennent : la simplicité du régime, l'évaluation des risques de toxicité, les interactions médicamenteuses et l'économie d'un futur traitement de sauvetage.

Tableau 15: Recommandations de bonne pratique : échec dans le compartiment neurologique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (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 :

Tableau 16: Résultats des recommandations de bonne pratique : échec dans le compartiment neurologique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	<p>L'apparition de nouveaux signes et symptômes neurologiques centraux a été décrite comme une forme rare d'échec virologique dit « compartimenté ». Ces patients présentent de nouveaux symptômes, habituellement subaigus, semblables aux symptômes neurologiques présents à la découverte d'une infection par le VIH et cela malgré le contrôle virologique par les ARV.</p> <p>La mesure de l'ARN du VIH dans le LCR montre des concentrations plus élevées dans le LCS que dans le plasma, et chez la plupart des patients (mais pas tous), le virus du LCS est résistant aux ARV. Un test de résistance sur l'ARN prélevé dans le LCS peut donc être utilisé pour guider les changements de traitement. Chez ces patients, il peut également être utile de tenir compte des caractéristiques pharmacocinétiques de diffusion dans le système nerveux central pour assurer des concentrations adéquates du traitement dans ce compartiment.</p> <p>Si le test de résistance au VIH du LCS n'est pas disponible, le traitement peut être modifié en fonction de l'historique de traitement du patient ou des caractéristiques pharmacocinétiques de l'ARV dans le LCS.</p>

Proposition de recommandations

En cas d'échec virologique confirmé (CV >200 copies/mL), une intervention rapide est nécessaire quel que soit le niveau de CD4 (Grade A).

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

Absence de détection de mutation de résistance :

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

- Si le traitement actuel est bien toléré, sans interaction médicamenteuse ou alimentaire significative, il est raisonnable de poursuivre le même traitement tout en se concentrant sur l'amélioration de l'observance. (AE)
- Si le traitement est mal toléré ou s'il existe des interactions médicamenteuses ou alimentaires importantes, il faut proposer un changement de traitement. (AE)

En cas d'échec d'un traitement intermittent 4-5j/7, il est proposé de revenir à un traitement continu 7 jours/7 en l'absence de mutations de résistance sur le génotypage réanalysé au moment de l'échec virologique, avec une vigilance particulière pour les traitements comportant un INNTI. (Grade A)

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

Mise en évidence de mutations de résistance :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Si la définition de l'échec thérapeutique, clinique, immunologique ou virologique (non contrôle de la réplication virale) est la même que pour l'infection VIH-1, il faut rappeler, pour VIH-2 :

- la valeur de l'ARN VIH-2 définissant le contrôle de la réplication virale : < 40 copies/mL (déterminée par une technique de quantification spécifique);
- la signification différente, par rapport à VIH-1 (plus faible d'un facteur 30, cf supra) de la valeur de la charge virale lorsqu'elle est détectable.

La fréquence des échecs d'un traitement de première ligne a été peu évaluée (16% parmi les 132 patients répertoriés au Royaume Uni [38] ; celle de la résistance aux INTI et aux IP/r est estimée à 30–65% dans des études transversales menées en Afrique de l'Ouest [39].

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

- Contrôler la charge virale sur un deuxième prélèvement,
- Vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse ou de problème d'observance,
- Réaliser un suivi thérapeutique pharmacologique, en respectant les modalités de prélèvement, telles que le choix du tube et le moment précis du prélèvement, ainsi que les procédures d'envoi des échantillons sanguins, conformément aux directives émanant du laboratoire de pharmacologie destinataire des prélèvements. (cf Annexe Pharmacologie du chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral de l'adulte »),
- Réaliser les tests de résistance génotypique spécifiques du VIH-2 (transcriptase inverse, protéase, intégrase) qui guideront le choix des molécules de relais.

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

Si l'utilisation du MVC (antagoniste du corécepteur CCR5) est envisagée, un test génotypique de tropisme (séquençage de la boucle V3 de la glycoprotéine d'enveloppe de surface gp105) doit être effectué. Ces tests de résistance et de tropisme sont réalisés au CNR VIH-2.

Les mécanismes, la description et la cinétique de sélection des mutations de résistance ainsi que leur interprétation pour le choix des traitements de relais figurent au chapitre virologie et sont rappelées ici (cf chapitre « Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux »).

- Le choix des INTI dépendra de la sélection ou non des mutations Q151M et/ou K65R lors de l'échec virologique. La ZDV peut être active en présence de la mutation K65R. La question du maintien de FTC/3TC en présence de la mutation M184V se pose de la même façon que pour le VIH-1.
- En ce qui concerne l'IP/r de relais, il n'existe que très peu de données disponibles. Le DRV/r peut être actif après un échec de première ligne incluant le LPV, en particulier en présence de la mutation V47A.
- En cas d'échec aux INI de 1^{re} génération, les INI de 2^e génération (BIC, DTG) peuvent être actifs sur certains profils de résistance. Dans cette situation, une bi-prise quotidienne du DTG

est nécessaire afin de garantir une exposition en ARV (ie, profil des concentrations plasmatiques en fonction du temps) optimales, comme pour le VIH-1. Dans cette situation, l'utilisation des STR incluant le DTG ou le BIC ne peut être suffisante et doit être intégrée à un traitement en deux prises par jour, le STR d'une part et un comprimé/jour de DTG 50 mg.

- Le MVC peut être considéré dans le traitement de relais si la souche VIH-2 a un tropisme R5.
- Le foscarnet peut représenter une option thérapeutique de sauvetage : quelques cas de traitement de sauvetage utilisant une association 2 INTI (dont ZDV) + INI + IP/r + avec foscarnet IV et MVC en situation de multi-échec ont été publiés [40,41].
- L'IBA pourrait être envisagé pour le traitement de sauvetage des infections par des VIH-2 multirésistants, selon le même schéma que celui utilisé dans les multi-échecs VIH-1. Quelques cas d'utilisation dans une gigathérapie de sauvetage ont été rapportés [18].

Tableau 17: 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)
Clinicalinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of an-tiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Oui	Traitement antirétrovi-ral	Oui	Oui	R : Oui V :
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUIDELINE, février 2023, [6], Etats-Unis	Rapid ART Initiation	Non ?	Traitement antirétrovi-ral	Oui	Non	R : Oui V :

Tableau 18: Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
Clini-calinfo.HIV.gov 2023, [3], Etats-Unis	Guidelines for the use of an-tiretroviral agents in adults and adolescents with HIV	Des mutations virales associées à la résistance aux ITSN, aux IP ou aux IVRN peuvent se développer chez les PVVIH-2 sous ARV. Cependant, aucun test, génotypique ou phénotypique, de résistance du VIH-2 aux antirétroviraux n'est approuvé pour une utilisation clinique. En cas d'échec virologique, immunologique ou clinique, un nouveau traitement antirétroviral doit être élaboré en lien avec un expert en gestion du VIH-2.
NYSDOH AIDS INSTITUTE GUI-DELIN, février 2023, [6], Etats-Unis	Second line ART after treat-ment failure or for regimen sim-plification	Si les PVVIH-2 présentent un échec du traitement virologique ou immunologique, les cliniciens doivent consulter un spécialiste expérimenté en gestion clinique du VIH-2.

Proposition de recommandations

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

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

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

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

Annexes

Considérations pharmacologiques pour le traitement antirétroviral

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

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

Tableau 1 : Niveau de preuve du STP des antirétroviraux par classe pharmacologique

Classe thérapeutique	DCI	Indication du STP
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)	Abacavir, Emtricitabine, Lamivudine, Zidovudine	Eventuellement utile dans certaines indications (e.g. recherche d'un défaut d'observance, d'une malabsorption après échec virologique ou d'un surdosage en cas d'insuffisance rénale)
	Ténofovir disoproxil fumarate Ténofovir alafénamide	Utile dans certaines indications (e.g. toxicité rénale du ténofovir dépendante de la concentration plasmatique, nécessitant des adaptations de doses en fonction du DFG)
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Efavirenz, Doravirine, Rilpivirine, Etravirine, Névirapine	Recommandé
Inhibiteurs de protéase (IP)	Atazanavir, Darunavir, Lopinavir, Tipranavir	
	Ritonavir*	
Inhibiteurs de l'intégrase (INI)	Bictégravir, Dolutégravir, Elvitégravir, Ral-tégravir, Cabotégravir	

Inhibiteurs d'entrée

Maraviroc, Temsavir

* utilisé comme « booster »

Interprétations du STP des antirétroviraux et principales situations à risque d'interactions**Tableau 2 : Valeurs attendues, demi-vie d'élimination et conseil lors de la prise alimentaire pour les inhibiteurs d'intégrase**

DCI et posologies habituelles	Cmin observées aux posologies recommandées	Cmax	T1/2	Prise alimentaire
Bictégravir 50 mg x1/j	Cmin = 1691 - 3529 ng/mL	Cmax 2-4 h = 4742 - 7558 ng/mL	17 h	Indifférent
Dolutégravir 50 mg x 1/j 50 mg x 2/j (échec et résistance aux INI ou associé aux inducteurs enzymatiques)	Cmin, 50 mg 1/j = 599 - 1621 ng/mL Cmin, 50 mg 2/j = 1124 - 3116 ng/mL Cible recommandée >500 ng/mL	Cmax 2-4 h, 50 mg 1/j = 2936 - 4404 ng/mL Cmax 2-4 h, 50 mg 2/j = 2947 - 5353 ng/mL	12 - 15 h	Indifférent
Elvitégravir/c 150/150 mg x 1/j	Cmin = 190 - 710 ng/mL	Cmax 4 h = 1310 - 2090 ng/mL	12,9 h (+ cobicistat)	Obligatoire
Raltégravir 400 mg x 2/j 1200 mg x 1/j (forme gastrorésistante) [126]	Cmin = 5,3 - 4067 ng/mL (moyenne 114 ng/mL) Cible recommandée >30 ng/mL	Cmax 2-4 h, 400 mg 2/j = 355 - 4530 ng/mL Cmax 1,5-2 h, 1200mg 1/j = 4014 - 14199 ng/ml	9 h	Indifférent

Tableau 3 : Valeurs attendues, demi-vie d'élimination et conseil lors de la prise alimentaire pour les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

DCI et posologies habituelles	Cmin observées aux posologies recommandées	Cmax	T1/2	Prise alimentaire
Doravirine 100 mg x 1/j	Cmin = 147 - 645 ng/mL	Cmax, 2-4 h = 779 - 1145 ng/mL	15 h	Indifférent
Efavirenz 600 mg x 1/j	Cmin = 1700 ± 1000 ng/mL Marge thérapeutique recommandée : 1000 - 4000 ng/mL	Cmax, 3-5 h = 2940 - 5180 ng/mL	40 - 55 h	À jeun
Etravirine 200 mg x 2/j 400 mg x 1/j	Cmin, 200 mg 2/j = 110 - 3960 ng/mL Cmin, 400 mg 1/j = 58 - 503 ng/mL	Cmax 3-4 h, 200 mg 2/j = 285 - 4590 ng/mL Cmax 3-4 h, 400 mg 1/j = 254 - 1410 ng/mL	30 - 40 h	Obligatoire
Névirapine 200 mg x 2/j LP 400 mg x 1/j	Cmin = 2600 - 6400 ng/mL Marge thérapeutique recommandée : 3000 - 8000 ng/mL	Cmax 2-4 h = 5950 - 8640 ng/mL	25 - 30 h	Indifférent
Rilpivirine 25 mg x 1/j	Cmin = 43 - 117 ng/mL Cible recommandée : >50 ng/mL	Cmax, 3-5 h = 62 - 206 ng/mL	34 - 55 h	Obligatoire

Tableau 4 : Valeurs attendues, demi-vie d'élimination et conseil lors de la prise alimentaire pour les inhibiteurs de protéase

DCI et posologies habituelles	Cmin observées aux posologies recommandées	Cmax	T1/2	Prise alimentaire
Atazanavir/r 300/100 mg x 1/j 400 mg x 1/j (sans booster)	Cmin, 300/100 mg 1/j = 30 - 1700 ng/mL Cmin 400 mg 1/j = 0 - 570 ng/ml Marge thérapeutique recommandée : 200 - 800 ng/mL	Cmax 2,5-4 h, 400 mg 1/j et 300/100 mg 1/j = 2300 - 8200 ng/mL	9 - 12 h (avec ritonavir) 7 h seul	Recommandée
Darunavir/r 800/100 mg x 1/j 600/100 mg x 2/j (pré-traité, résistance sur la protéase)	Cmin, 800/100 mg 1/j = 368 - 7242 ng/mL Cmin, 600/100 mg 2/j = 1250 - 7370 ng/mL Cible recommandée : >500 ng/mL >2000 ng/mL (si résistance sur la protéase)	Cmax 2,5-4 h, 800/100 mg 1/j = 5000 - 7000 ng/mL Cmax 2,5-4 h, 600/100 mg 2/j = 5000 - 8000 ng/mL	10 - 15 h	Recommandée 30 min suivant la fin d'un repas
Lopinavir/r 400/100 mg x 2/j 800/200 mg x 1/j	Cmin, 400/100 mg 2/j = 1500 - 9500 ng/mL Cmin, 800/200 mg 1/j = 1150 - 5290 ng/mL Marge thérapeutique recommandée : 1000 - 8000 ng/mL >4000 ng/ml (si résistance sur la protéase)	Cmax 4-5 h, 400/100 mg 2/j = 7000 - 11000 ng/mL Cmax 4-5 h, 800/200 mg 1/j = 8000 - 15000 ng/mL	5 - 6 h	Recommandée avec la suspension orale uniquement
Tipranavir/r 500/200 mg x 2/j	Cmin, femme = 10300 - 39100 ng/mL Cmin, homme = 11400 - 30600 ng/mL Marge thérapeutique recommandée : 20000 - 40000 ng/mL	Cmax 3 h femme = 43400 - 70800 ng/mL Cmax 3 h homme = 36700 - 56700 ng/mL	4.8 - 6 h	Recommandée

Tableau 5 : Valeurs attendues, demi-vie d'élimination et conseil lors de la prise alimentaire pour les inhibiteurs d'entrée

DCI et posologies habituelles	Cmin observées aux posologies recommandées	Cmax	T1/2	Prise alimentaire
Maraviroc 300 mg x 2/j 150 mg x 2/j avec inhibiteur enzymatique (+/- inducteur) 600 mg x 2/j avec inducteur enzymatique	Cible recommandée : Cmin >50 ng/mL	Cmax 2 h, 300 mg 2/j= 581 - 1127 ng/mL Cmax 2 h, 150 mg 2/j + inhib enz= 895 - 1460 ng/mL	14 - 18 h	Indifférent
Temsavir (métabolite actif du fostemsavir) 600 mg x2/j	Cmin = 88 - 868 ng/mL	Cmax, 3-5 h = 1064 - 2476 ng/mL	11 h	Indifférent

Tableau 6 : Valeurs attendues, demi-vie d'élimination et conseil lors de la prise alimentaire pour les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse

DCI et posologies habituelles	Cmin observées aux posologies recommandées	Cmax	T1/2	Prise alimentaire
Abacavir 300 mg x 2/j 600 mg x 1/j	Cmin = <1- 20 ng/ml	Cmax 0,5-2 h, 300 mg 2/j = 2100 - 3900 ng/mL Cmax 0,5-2 h, 600 mg 1/j= 3070 - 5450 ng/mL	0.8 - 1,5 h (21 h intraC*)	Indifférent
Emtricitabine 200 mg x 1/j	Cmin = 20 - 160 ng/mL	Cmax,1-2 h = 1100 - 2500 ng/mL	10h (35 – 40 h intraC*)	Indifférent
Lamivudine 150 mg x 2/j 300 mg x 1/j	Cmin, 150 mg 2/j = 90 - 140 ng/mL Cmin, 300 mg 1/j = 20 - 60 ng/mL	Cmax 0,5-2 h, 150 mg 2/j = 1290 - 1600 ng/mL Cmax 0,5-2 h, 300 mg 1/j = 1500 - 2600 ng/mL	5 - 7 h (10 – 15 h intraC*)	Indifférent
Ténofovir disoproxil fumarate 245 mg x 1/ j	Cmin = 40 - 90 ng/mL	Cmax 2-4 h = 207 - 445 ng/mL	14 h (>60 h intraC*)	Recommandée
Ténofovir alafénamide 10 mg (avec booster) 25 mg (sans booster) x1/j	selon DFG (mL/min/1,73m ²) : > 90 : 7 - 14 ng/mL 60-90 : 15 - 25 ng/mL < 60 : 25 - 40 ng/mL	Cmax, 2-4 h = 11 - 20 ng/ml pour DFG>90	TAF : 0,5 h TFV : 30 h (150 - 180h intraC*)	Indifférent
Zidovudine 300 mg x2/j 600 mg x1/j	Cmin adulte <20 ng/mL Cmin, nouveau-né 1,5 mg/kg /12h = 130 - 800 ng/mL	Cmax 0,5-2 h = 1560 - 2000 ng/mL	1 - 1,5 h (5 – 6 h intraC*) Prématuré : 6,3 h Nouveau-né : à terme : 3 h 14 j à 3 mois : 1,9 h	Indifférent

*intraC : métabolite actif intracellulaire

Tableau 7 : Concentrations plasmatiques résiduelles de Cabotégravir et Rilpivirine lors de l'administration orale puis intramusculaire à longue durée d'action tous les deux mois.

DCI et posologies habituelles	Cmin observées aux posologies recommandées			S48 A l'état d'équilibre	Seuil d'alerte‡
	S4-VO*	S4-IM**			
	Fin de période lead-in oral	Avec lead-in oral	Injection directe	Tous schémas	Tous schémas
Cabotégravir 30 mg/ j per os 600 mg IM	4600 ng/mL [2800 ; 7500]	1500 ng/mL [650 ; 2900]	1430 ng/mL [400 ; 3900]	1600 ng/mL [800 ; 3000]	<1120 ng/mL
Rilpivirine 25 mg/ j per os 900 mg IM	79,4 ng/mL [31,8 ; 177]	42,0 ng/mL [21,8 ; 78.9]	48,9 ng/mL [17,7 ; 138]	65,6 ng/mL [36,9 ; 113]	<32 ng/mL

Moyenne géométrique [5^e ; 95^e percentiles]† *: fin de la période de « lead-in » soit après la dernière dose orale ; **: 4 semaines après l'injection d'initiation ; †estimations individuelles en post-hoc à partir du modèle pharmacocinétique de population des données poolées des essais de phase 3 Flair/Atlas/Atlas-2M; ‡Valeur correspondant au 1^{er} quartile des Cmin à S8 de l'analyse poolée des essais de phase 3.

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

Diffusion des antirétroviraux dans le liquide cébrospinal (LCS)		
	Ratio des concentrations totales LCS/plasma (%)	Concentrations totales dans le LCS (ng/mL) M = médiane m = moyenne SD = écart type R = range (intervalle valeurs observées) IQR = intervalle inter-quartile
Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse		
Abacavir	35 - 42%	m (R) : 128 (37-384) (n=54) (300 mg x2/j PO) M (R) : 75 (18-147) (n=12) (300 mg x2/j PO)
Emtricitabine	26 - 58%	M (R) : 84,4 (28,6-337,4) (n=24) (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg x1/j PO) M (IQR) : 63,5 (47,4-102) (n=43) (EFV/FTC/TDF 600/200/245 mg x1/j PO) m (R) : 56 (1,5-167) (n=54) (EFV/FTC/TDF 600/200/245 mg x1/j PO) m (R) : 109 (39-386) (n=21) (dose non renseignée)
Lamivudine	11 - 33%	M (R) : 95 (12-263) (n=52) (3TC 150 mg x2/j + ZDV 200 mg x3/j ou 3TC 200 mg x2/j + d4T 40 mg x2/j PO) M (R) : 97 (51-144) (n=17) (150-450 mg x1/j) M (R) : 46 (36-87) (n=11) (150 mg x2/j PO)
Ténofovir (TDF)	2 - 9%	M (IQR) : 5,0 (2,2-8,2) (n=117) (dose non renseignée) M (IQR) : 1,4 (1,1-2,1) (n=47) (EFV/FTC/TDF 600/200/245 mg PO, dose unique (n=43) ; EFV/3TC/TDF (n=4)) m (R) : 1,49 (0,51-5,3) (n=47) (EFV/FTC/TDF 600/200/245 mg x1/j PO (n=43) ; EFV/3TC/TDF (n=4)) m (IQR/R) : 5,5 (2,7-11,3/<0,9-38,5) (n=77) (TDF 300 mg PO, dose unique)
Ténofovir (TAF)	3%	M (R) : 1,6 (0,7-4,3) (n=24) (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg PO, dose unique) M (IQR) : 0,51 (0,34-1,19) (n=9) (EVG/ COBI /FTC/TAF 150/150/200/10 mg PO, dose unique)
Zidovudine	60 - 98%	M (IQR) : 24 (12-46) (n=5) (dose non renseignée) M (R) : 38 (18-66) (n=8) (300 mg x2/j PO) m Cmin (SD) : 24 (7-41) (n=6) (2,5 mg/kg IV) m Cmax ± SD (R) : 347 ± 320 (106-962) (n=6) (2,5 mg/kg IV)
Inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse		

Efavirenz	0,5 - 0,6%	m (R) : 11,0 (2,1-18,5) (n=9) (600 mg PO, dose unique)
Etravirine	1 – 5%	M (R) : 7,24 (3,6-17,9) (n=12) (200 mg PO, dose unique) M (R) : 9,5 (2-38,9) (n=17) (dose non renseignée)
Nevirapine	60%	M (R) : 932 (219-1837) (n=9) (200 mg x2/j PO)
Doravirine	12%	M (R) : 58,6 (23-127) (n=15) (dose non renseignée)
Rilpivirine	1,4%	M (R) : 0,8 (0,5-1,6) (n=13) (TDF/FTC/RPV 245/200/25 mg PO, dose unique)
Inhibiteurs de la protéase		
Darunavir	0,6 - 0,9%	M (R) : 34,2 (16-212) (n=15) (600 mg x2/j PO) M (IQR) : 56,9 (39-81) (n=29) (600 mg x2/j PO) M (IQR): 10,7 vs. 38,2 (IQR: 6,7-23 (n=9) vs. 30-52 (n=14)) (800 mgx1/j PO vs. 600 mg x2/j PO) M (IQR) : 16,4 (8,6-20,3) (n=7) (DRV/RTV 800/100 mg PO, dose unique) M (IQR) : 15,9 (6,7-31,6) (n=7) (DRV/COBI 800/150 mg PO, dose unique)
Lopinavir	0,2 - 0,9%	M (IQR): 17,0 (12,1-22,7) (n=24) (LPV/RTV 400/100 mg x2/j PO) M (IQR) : 17,6 (15,1-30,2) (n=12) (dose non renseignée) m (SD) : 26,47 (6,67-46,2) (n=12) (dose non renseignée) M (IQR) : 11,2 (6,7-16,4) (n=10) (LPV/RTV 400/100 mg x2/j PO)
Ritonavir	0,1 - 0,2%	M (R) : 0,26 (0,0-0,6) (n=41) (DRV/RTV 600/100 mg x2/j PO ou 800/100 mg PO , dose unique) R : 1,9-23 (n=11) (dose non renseignée)
Atazanavir	0,9 – 1,1%	M (IQR) : 10,3 (<5-38) (n=68) (ATV/RTV 300-400/100 mg PO, dose unique) M (IQR) : 7,9 (<5-40) (n=11) (ATV 300-400 mg PO, dose unique) M (R) : 8,3 (0,6-40) (n=22) (ATV/RTV 300-400/100 mg x2/j PO)
Tipranavir	Pas de données	Non documenté
Inhibiteurs de l'intégrase		
Bictégravir	0,3 - 0,5%	M (R) : 11,8 (0,5-44,9) (n=24) (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg PO, dose unique) M (IQR) : 6,9 (4,8–10,9) (n=15) (BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg PO, dose unique)
Dolutégravir	0,4%	m ± SD ; M (R) : 16,2 ± 5,84 ; 18 (4-23) (n=11) (DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg x1/j PO) → week 2 m ± SD ; M (R) : 12,6 ± 3,64 ; 13,2 (3,7-18,3) (n=11) (DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg x1/j PO) → week 16

		M (IQR) : 7,3 (5,9-8,4) (n=15) (dose non renseignée) M (R) : 9,6 (3,6-22,8) (n=13) (50 mg PO, dose unique (n=12) ; 50 mg x2/j PO (n=1))
Elvitegravir	0,2 - 0,4%	m ± SD ; M (R) : 4,30 ± 1,80 ; 4,30 (3,11-5,20) (n=9) (EVG/COBI/FTC/TDF 150/150/200/300 mg PO, dose unique) m ± SD ; M (IQR) : 5,47 ± 1,25 ; 5,9 (4,4–6,0) (n=9) (EVG/COBI/FTC/TAF 150/150/200/10 mg PO, dose unique)
Raltégravir	3 – 20%	M (R) : 31 (21-56) (n=41) (dose non renseignée) M (R) : 18,4 (2,0-126) (n=24) (400 mg x2/j PO) M (IQR/R) : 14,5 (9,3-26,1/6–94,2) (n=21) (400 mg x2/j PO)
Inhibiteurs d'entrée		
Maraviroc	1 – 3%	M (IQR) : 2,4 (1,5-4,0) (n= 7) (150 (n=5) ou 300 (n=2) mg x2/j PO) M (R) : 3,63 (1,83-12,2) (n=7) (dose non renseignée) M (R) : 2,585 (<0,5-7,22) (n=12) (150 mg x2/j PO)
Enfuvirtide	Faible diffusion dans le LCS	Non documenté
Forme long-acting (voie intra-musculaire)		
Cabotegravir-LP	0,3%	M (R) : 10,6 (5,3-24,5) (n=15) (600 mg IM/8 semaines) M (R) : 12,7 (8,2-15,9) (n=3) (400 mg IM/4 semaines)
Rilpivirine-LP	1,1%	M (R) : 1,84 (0-2,90) (n=15) (900 mg IM/8 semaines) M (R) : 1,67 (1,4-2,47) (n=3) (600 mg IM/4 semaines)

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

Pathologies ou Co-infections fréquemment associées	Commentaires
Hépatite C	De façon générale, les traitements de l'hépatite C actuellement recommandé (Sofosbuvir/Velpatasvir ; Glecaprevir/Pibrentasvir ; Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir) n'induisent pas de modifications du profil cinétique des ARV. En revanche, l'exposition des patients aux anti-VHC peut être augmentée par les ARV boostés par le Ritonavir ou le Cobicistat, ou diminuée par l'Efavirenz, l'Etravirine et la Névirapine qui sont généralement déconseillés ou non recommandés.
Tuberculose ou autres infections à mycobactéries atypiques	La Rifampicine est contre indiquée ou non recommandée avec les ARVs éliminés par métabolisme hépatique, à l'exception de l'Efavirenz, du Raltégravir et du Dolutégravir. Dans le cas du Dolutégravir, Il est conseillé de doubler la posologie (50 mg x 2/j) lors de l'association avec la Rifampicine (sous réserve de l'absence de mutation de résistance aux anti-intégrases). Dans tous les cas, un STP de l'Efavirenz, du Raltégravir et du Dolutégravir est recommandé pour confirmer le choix du schéma posologique. Pour les autres ARV éliminés par métabolisme hépatique, l'utilisation de la Rifabutine à faible posologie est recommandée (150 mg tous les 2 jours ou 3 fois par semaine avec les IP/r), associée à un STP de(s) l'ARV(s) et si possible de la Rifabutine.
Autres infections opportunistes traitées par antifongiques triazolés	Parmi les antifongiques prescrits dans le cadre des infections opportunistes, le Fluconazole et l'Itraconazole sont les molécules principalement retrouvées. Ces deux antifongiques inhibent le CYP3A4 et la P-gp, dont la majorité des ARV sont substrats. En raison de l'intensité variable de cette interaction médicamenteuse selon les ARV, il est fortement recommandé de réaliser de façon régulièrement un STP des antirétroviraux, en particulier pour les inhibiteurs de protéase, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs d'entrée (Temsavir) ainsi que les inhibiteurs d'intégrase (Elvitégravir). Ceci est d'autant plus important que les antifongiques triazolés peuvent induire un allongement du QT, pouvant être aggravé par les ARV également connus pour rallonger le QT (Ralpivirine, Atazanavir, Lopinavir, Temsavir). A l'inverse, certains ARV (Efavirenz, Névirapine, Etravirine), de par leur caractère inducteur enzymatique du CYP3A4, peuvent conduire à une diminution de l'exposition en Itraconazole. Pour pallier ce défaut d'exposition, un STP de l'Itraconazole est également conseillé en vue d'augmenter les doses administrées si nécessaire.
Asthme Rhinite allergique	Parmi les corticoïdes inhalés, seule la Béclo méthasone est autorisée en présence de Ritonavir ou Cobicistat. Les autres corticoïdes, y compris par voie inhalée, exposent à un risque de surdosage (syndrome de Cushing) et/ou d'insuffisance surrénalienne à l'arrêt.

Atteinte du SNC	Il est préférable d'éviter la prescription des antiépileptiques de 1 ^{re} génération (Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne) en raison de leur puissant effet inducteur enzymatique conduisant à une diminution d'exposition (ASC) des ARVs éliminés par métabolisme hépatique, qui nécessite pour certains des augmentations de posologies.
Cancer	De façon générale, il est préférable de privilégier les inhibiteurs d'intégrase non boostés (Dolutégravir, Bictégravir, Raltégravir), les inhibiteurs non nucléosidiques sans effet inducteur enzymatique (Doravirine, Rilpivirine), les inhibiteurs d'entrée (Maraviroc, Enfuvirtide), les inhibiteurs nucléosidiques autre que l'AZT (myélotoxicité), et le TAF plutôt que le TDF (avec les anticancéreux néphrotoxiques). Un STP de(s) ARV(s) peut également être conseillé avec certains anticancéreux ayant des effets inhibiteurs et/ou inducteurs sur le métabolisme hépatique des ARV. Cf. Chapitre « Dépistage et prise en charge des cancers chez les PVVIH »
Contraception	Il faudra privilégier les ARV sans effet inhibiteur et/ou inducteur enzymatique à savoir : INTI, Rilpivirine, Doravirine, INI non boosté, Maraviroc, et les formes long-acting de Cabotegravir et Rilpivirine. L'Efavirenz est non recommandé voire contre-indiqué avec la contraception hormonale en dehors de l'implant de Levonorgestrel, car associé à une diminution significative de l'exposition des œstrogènes et progestatifs et de perte de l'efficacité contraceptive. Les inhibiteurs de protéase boostés, l'Elvitegravir/cobicistat, la Névirapine, l'Etravirine, le Fostemsavir et le Lenacapavir peuvent modifier l'exposition des oestroprogestatifs sans pour autant que la répercussion clinique soit significative. Il est généralement conseillé un dosage de l'Ethinylestradiol >30 µg ou d'associer un autre mode de contraception. La contraception uniquement progestative est à moindre risque. Pas de risque d'interaction avec l'implant intra-utérin de Levonorgestrel et la contraception injectable par Medroxyprogesterone ou Norethisterone (sauf efavirenz)
Diabète	Il y a peu de risque d'interaction médicamenteuse avec la Metformine ou les sulfamides hypoglycémisants. Toutefois, une surveillance clinique est conseillée avec les inhibiteurs de la protéase boostés, l'Efavirenz, l'Etravirine et la Névirapine, qui peuvent modifier l'exposition (ASC) du patient aux traitements du diabète par inhibition/induction du CYP3A4 principalement. Le seul cas particulier concerne le Dolutégravir qui induit une augmentation des concentrations en Metformine par inhibition des transporteurs OCT2. Une adaptation de posologie de la Metformine peut s'avérer nécessaire si le Dolutégravir est prescrit à la posologie de 50 mg x 2/j et en cas de fonction rénale altérée. En revanche, il y a peu de risque d'interaction avec les nouvelles classes thérapeutiques : <ul style="list-style-type: none"> - les agonistes des récepteurs GLP-1 : un décalage de prise de 4 heures est conseillé avec la Rilpivirine et l'Atazanavir dont l'absorption peut être impactée par inhibition de la sécrétion gastrique - les inhibiteurs de la DPP-4 à l'exception de la Saxagliptine dont l'exposition peut être augmentée par les boosters et le Lénacapavir, et diminuée par l'Efavirenz, l'Etravirine et la Névirapine. - et les inhibiteurs des SGLT2.

Dyslipidémies	<p>En présence de Ritonavir ou Cobicistat, la Simvastatine est contre indiquée en raison de l'augmentation de son exposition (ASC).</p> <p>Les autres statines sont utilisables avec adaptation de posologie (diminution de posologie) en présence de Ritonavir/Cobicistat ; la Pravastatine et la Rosuvastatine présentant toutefois le meilleur profil en termes d'interaction et donc un moindre risque de surdosage.</p>
Dysfonction érectile HTAP	<p>En présence de Ritonavir ou Cobicistat, les inhibiteurs de la PDE5 exposent à un risque de surdosage et doivent donc être initiés à la plus faible dose. Le Tadalafil est préférentiellement recommandé en raison d'une moindre interaction médicamenteuse.</p>
Pathologies cardiovasculaires	<p>Les interactions à anticiper sont liées au pouvoir inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp par le Ritonavir et le Cobicistat, avec les molécules à index thérapeutique étroit : la Digoxine et les dihydropyridines (Nifédipine, Amlodipine, Nicardipine) doivent être initiés à la plus faible dose.</p> <p>Les ARV boostés (Ritonavir, Cobicistat) sont contre indiqués avec l'Amiodarone, le Ticagrelor, et le Clopidogrel (pro-drogue) en raison pour ce dernier d'un risque de diminution de l'efficacité par inhibition de la formation de la forme pharmacologiquement active. Le Prasugrel (pro-drogue) est préférentiellement recommandé en raison d'une moindre interaction médicamenteuse.</p> <p>Un contrôle fréquent de l'INR est recommandé avec les AVK.</p> <p>Parmi les nouveaux anticoagulants oraux, l'Apixaban et le Rivaroxaban sont non recommandés avec les ARV boostés par le Ritonavir ou Cobicistat. Le Dabigatran doit être initié avec prudence ou à posologie réduite sous monitoring clinique et biologique pour le risque hémorragique. L'Efavirenz, l'Etravirine et la Névirapine sont également susceptibles de diminuer l'exposition (ASC) du patient et nécessite une surveillance de l'efficacité du traitement anticoagulant.</p>
Pathologies rhumatologiques	<p>Les infiltrations de corticoïdes ne sont pas recommandées en présence de Ritonavir ou Cobicistat car elles exposent à un risque de surdosage (syndrome de Cushing) et/ou d'insuffisance surrénalienne à l'arrêt.</p> <p>La colchicine est contre-indiquée en présence de Ritonavir ou Cobicistat du fait d'un risque de surdosage pour cette molécule à index thérapeutique étroit.</p>
Pathologies thyroïdiennes	<p>Le catabolisme de la Levothyroxine peut être augmenté par les ARV ayant un effet inducteur sur les UGT, à savoir les IP boostés (en particulier le Lopinavir/r) et certains INNTI (Efavirenz, Etravirine, Névirapine) pouvant conduire à une hypothyroïdie majeure. Une augmentation des doses de Levotyroxine associée à une surveillance biologique (TSH, T3, T4) est recommandée si cette interaction ne peut être évitée.</p>
Système digestif	<p>Les inhibiteurs de la pompe à protons sont contre indiqués avec la Rilpivirine et l'Atazanavir, en raison d'une augmentation du pH gastrique associée à une diminution de la biodisponibilité orale de ces ARV.</p> <p>Les antiacides topiques doivent être administrés à distance de la plupart des ARV (entre 2 avant et 6h après la prise d'ARV), en raison de phénomènes de chélation qui conduisent à une diminution de la biodisponibilité orale des ARV.</p>
Compléments alimentaires et multi-vitamines	<p>La présence de cations di/trivalents (Aluminium, Calcium, Fer, Magnésium, Zinc) dans certaines spécialités peut diminuer la biodisponibilité des inhibiteurs de l'intégrase par chélation, pouvant conduire à une sous exposition parfois</p>

	significative, et nécessite un décalage de prise, spécifique à chaque molécule (cf. www.hiv-druginteractions.org/prescribing_resources/hiv-explainers-cations).
Phytothérapie : Millepertuis	La prise de millepertuis doit être évitée avec tous les ARV, même si les ARV principalement concernés sont ceux éliminés par métabolisme hépatique en raison de l'effet inducteur enzymatique de l'hyperforine (substance présente dans le millepertuis avec un effet inducteur enzymatique plus puissant que celui de la Rifampicine).

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'usagers ;
- et si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Le coordinateur du groupe de travail a été désignée 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 20 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 (cotations 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
 - 41 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. 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.
 8. 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.
 9. 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 Multicenter Cohort. Clin Infect Dis. 1 janv 2023;76(1):25-31.

10. Cuzin L, Flandre P, Allavena C, Palich R, Duvivier C, Becker A, et al. Low-level viral loads and virological failure in the integrase strand transfer era. *J Antimicrob Chemother.* 3 avr 2023;78(4):1111-6.
11. 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.
12. 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.
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. 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.
15. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, Molina JM, et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 26 mars 2020;382(13):1232-43.
16. Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M, Aberg JA, Pialoux G, Cahn P, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHTE study. *Lancet HIV.* nov 2020;7(11):e740-51.
17. Emu B, Fessel J, Schrader S, Kumar P, Richmond G, Win S, et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. *N Engl J Med.* 16 août 2018;379(7):645-54.
18. Bachelard A, Le Hingrat Q, Ferré VM, Lê M, Peytavin G, Damond F, et al. Salvage Therapy Including Foscarnet and Ibalizumab for Multidrug Resistant HIV-2 Infection. *Clin Infect Dis.* 14 nov 2023;ciad695.
19. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, Castagna A, Richmond GJ, Sinclair GI, et al. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 12 mai 2022;386(19):1793-803.
20. Ogbuagu O, Segal-Maurer S, Ratanasuwan W, Avihingsanon A, Brinson C, Workowski K, et al. Efficacy and safety of the novel capsid inhibitor lenacapavir to treat multidrug-resistant HIV: week 52 results of a phase 2/3 trial. *Lancet HIV.* août 2023;10(8):e497-505.
21. Margot N, Pennetzdorfer N, Naik V, Rhee M, Callebaut C. Cross-resistance to entry inhibitors and lenacapavir resistance through Week 52 in study CAPELLA. *Antivir Ther.* déc 2023;28(6):13596535231220754.
22. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, Zhang F, Hidalgo JA, Mamedova E, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *Lancet Infect Dis.* mars 2019;19(3):253-64.

23. Paton NI, Musaaazi J, Kityo C, Walimbwa S, Hoppe A, Balyegisawa A, et al. Dolutegravir or Darunavir in Combination with Zidovudine or Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med*. 22 juill 2021;385(4):330-41.
24. Paton NI, Musaaazi J, Kityo C, Walimbwa S, Hoppe A, Balyegisawa A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. juin 2022;9(6):e381-93.
25. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 mars 2020;83(3):310-8.
26. La Rosa AM, Harrison LJ, Taiwo B, Wallis CL, Zheng L, Kim P, et al. Raltegravir in second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings (SELECT): a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet HIV*. juin 2016;3(6):e247-258.
27. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *The Lancet*. août 2013;382(9893):700-8.
28. Wolf E, Boesecke C, Balogh A, Bidner H, Cordes C, Heiken H, et al. Virologic outcomes of switching to boosted darunavir plus dolutegravir with respect to history of drug resistance. *AIDS Res Ther*. 8 sept 2021;18(1):58.
29. Armenia D, Bouba Y, Gagliardini R, Fabeni L, Borghi V, Berno G, et al. Virological response and resistance profile in highly treatment-experienced HIV-1-infected patients switching to dolutegravir plus boosted darunavir in clinical practice. *HIV Med*. juill 2021;22(6):519-25.
30. Capetti AF, De Socio GV, Cossu MV, Sterrantino G, Cenderello G, Cattelan A, et al. Durability of dolutegravir plus boosted darunavir as salvage or simplification of salvage regimens in HIV-1 infected, highly treatment-experienced subjects. *HIV Clin Trials*. déc 2018;19(6):242-8.
31. Lathouwers E, De Meyer S, Dierynck I, Van de Castele T, Lavreys L, de Béthune MP, et al. Virological characterization of patients failing darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir treatment in the ARTEMIS study: 96-week analysis. *Antivir Ther*. 2011;16(1):99-108.
32. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis*. 1 août 2014;210(3):354-62.
33. Soulié C, Tubiana R, Simon A, Lambert-Niclot S, Malet I, Canestri A, et al. Presence of HIV-1 R5 viruses in cerebrospinal fluid even in patients harboring R5X4/X4 viruses in plasma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 mai 2009;51(1):60-4.
34. Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin AG, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 mars 2010;50(5):773-8.
35. Cusini A, Vernazza PL, Yerly S, Decosterd LA, Ledergerber B, Fux CA, et al. Higher CNS penetration-effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better

HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 janv 2013;62(1):28-35.

36. Calcagno A, Simiele M, Alberione MC, Bracchi M, Marinaro L, Ecclesia S, et al. Cerebrospinal fluid inhibitory quotients of antiretroviral drugs in HIV-infected patients are associated with compartmental viral control. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 janv 2015;60(2):311-7.
37. Melica G, Canestri A, Peytavin G, Lelievre JD, Bouvier-Alias M, Clavel C, et al. Maraviroc-containing regimen suppresses HIV replication in the cerebrospinal fluid of patients with neurological symptoms. *AIDS Lond Engl.* 24 août 2010;24(13):2130-3.
38. Tickell-Painter M, Chadwick DR, Deayton JR, Reeves I, van Halsema CL. A national audit of the management of HIV-2 in adults in the UK. *Int J STD AIDS.* oct 2022;33(11):1013-7.
39. Gottlieb GS, Raugi DN, Smith RA. 90-90-90 for HIV-2? Ending the HIV-2 epidemic by enhancing care and clinical management of patients infected with HIV-2. *Lancet HIV.* juill 2018;5(7):e390-9.
40. Stegmann S, Manea ME, Charpentier C, Damond F, Karmochkine M, Laureillard D, et al. Foscarnet as salvage therapy in HIV-2-infected patient with antiretroviral treatment failure. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* janv 2010;47(1):79-81.
41. Delory T, Papot E, Rioux C, Charpentier C, Auge-Courtoi C, Michard F, et al. Foscarnet, zidovudine and dolutegravir combination efficacy and tolerability for late stage HIV salvage therapy: A case-series experience. *J Med Virol.* juill 2016;88(7):1204-10.

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 de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Mme Marianne L'Henaff, représentante associatif, Arcat, TRT-5 CHV

Pr Guillaume Martin-Blondel, infectiologue, CHU de Toulouse

Pr Sophie Matheron, infectiologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris

Dr Stéphanie Raymond, virologue, CHU de Toulouse (jusqu'au 13/12/2023)

Pr Matthieu. Revest, infectiologue, CHU de Rennes

Dr David Rey, infectiologue, CHU de Strasbourg

Dr Quentin Richier, infectiologue, AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris

Dr Cathia Soulié, virologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Roland Tubiana, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Mr Lucas Vallet, représentant associatif, AIDES, TRT-5 CHV

Groupe de lecture

Dr Sylvie Abel, infectiologue, CHU de la Martinique

Dr Clotilde Allavena, infectiologue, CHU de Nantes

Pr Antoine Bertolotti, dermatologue, CHU de La Réunion, Saint-Pierre

Dr Eric Billaud, infectiologue, COREVIH Pays de la Loire, CHU de Nantes

Dr Ornella Cabras, infectiologue, CHU de la Martinique

Pr Charles Cazanave, infectiologue, CHU de Bordeaux

Dr Agnès Certain, pharmacienne, AP-HP Hôpital Bichat, Paris

Dr Lise Cuzin, infectiologue, CHU de la Martinique

Dr Pierre De Truchis, infectiologue, AP-HP Hôpital Raymond Poincaré, Garches

Dr Sandra Fournier, infectiologue, AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris

Pr Sébastien Gallien, infectiologue, AP-HP Hôpital Henri Mondor, Créteil

Pr Jade Ghosn, infectiologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris

Dr Guillaume Gras, infectiologue, CHU de Tours

Dr Thomas Huleux, médecine généraliste, bureau des maladies infectieuses, conseil départemental de Seine-Saint-Denis, Saint-Denis

Pr Christine Katlama, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Marie Aude Khuong, infectiologue, CHG Delafontaine, Saint-Denis

Dr Aude Lucarelli, médecin généraliste, COREVIH de Guyane, Cayenne

Mme Marlène Ouka, représentante associatif, Action Sida Martinique

Dr Romain Palich, infectiologue, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Dr Pascal Pugliese, médecin généraliste, COREVIH PACA-Est, CHU de Nice

Groupe transversal de synthèse des recommandations VIH

Dr Fanny Alby-Laurent, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris

Dr Cédric Arvieux, infectiologue, CHU de Rennes

Pr Véronique Avettand-Fenoël, virologue, CHU d'Orléans

Pr Fabrice Bonnet, interniste, CHU de Bordeaux

Dr Julie Bottero, infectiologue, AP-HP Hôpital Avicenne, Bobigny
Pr Olivier Bouchaud, infectiologue, AP-HP Hôpital Avicenne, Bobigny
Pr André Cabie, infectiologue, CHU de la Martinique
Dr Karen Champenois, épidémiologiste, Inserm, Paris
Pr Antoine Cheret, infectiologue, CHU de la Guadeloupe
Dr Guillaume Conort, médecin généraliste, Penne-d'Agenais
Dr Cyrille Delpierre, épidémiologiste, Inserm, Toulouse
Dr Catherine Dollfus, pédiatre, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris (jusqu'au 19/03/2024)
Pr Albert Faye, pédiatre, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris
Mr Hugues Fischer, représentant associatif, Act-Up Paris, TRT-T CHV
Pr Cécile Goujard, interniste, AP-HP Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Dr Christine Jacomet, infectiologue, CHU de Clermont-Ferrand (jusqu'au 01/12/2022)
Dr Marie Lachatre, infectiologue, AP-HP Hôpital Cochin et Hôpital Necker, Paris
Pr Fanny Lanternier, infectiologue, AP-HP Hôpital Necker, Paris
Mme Marianne L'Henaff, 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 prise en charge des cancers chez les PVVIH »)
Dr Matthieu Gregoire, pharmacologue, CHU de Nantes (groupe de travail « Dépistage et prise en charge des cancers chez les PVVIH »)
Pr Caroline Solas, pharmacologue, AP-HM Hôpital de la Timone, Marseille (groupe de travail « Grossesse et VIH : désir d'enfants, soins de la femme enceinte, et prévention de la transmission mère-enfant »)

Remerciements

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

Abréviations et acronymes

ABC	Abacavir
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANRS MIE	Agence nationale de recherche sur le sida, les hépatites virales et les maladies infectieuses émergentes
ARV	Antirétroviral
BIC	Bictegravir
BID	Deux fois par jour
CAB	Cabotegravir
CAB-LP	Cabotegravir longue durée d'action
CMV	Cytomegalovirus
CNS	Conseil national du SIDA et des hépatites virales
CV	Charge virale
ddC	Zalcitabine
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

