Décembre 2022

La thérapie antirétrovirale

pour les adultes infectés par le VIH

Guide pour les professionnels de la santé

Votre gouvernement

Québec

Édition :
La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux

Le présent document s'adresse spécifiquement aux intervenants du réseau québécois de la santé et des services sociaux et n'est accessible qu'en version électronique à l'adresse :

www.msss.gouv.qc.ca section **Publications**

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal
Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022

ISBN : 978-2-550-92558-3 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction de ce document ou son utilisation à des fins personnelles, d'étude privée ou de recherche scientifique, mais non commerciales, sont permises à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2022

MEMBRES DU COMITÉ DE RÉDACTION AYANT PARTICIPÉ À LA MISE À JOUR DE LA SECTION 9 EN 2022

Dr Jean-Guy Baril
Président du Comité consultatif
sur le VIH et les hépatites,
Direction de la prévention des infections
transmissibles sexuellement et par le sang,
Ministère de la Santé et des Services sociaux,
Médecin de famille,
Clinique de médecine urbaine
du Quartier latin, Montréal,
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Dre Isabelle Boucoiran
Gynécologue-obstétricienne,
Centre d'infectiologie mère-enfant,
Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Dre Fatima Kakkar
Pédiatre et infectiologue,
Service des maladies infectieuses,
Centre d'infectiologie mère-enfant,
Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

M. Xavier Le Guyader
Chargé de rédaction et de diffusion,
Comité consultatif sur le VIH et le VHC,
Programme national de mentorat
sur le VIH et les hépatites

Mme Rachel Therrien
Pharmacienne,
Clinique d'infectiologie virale chronique,
Centre hospitalier
de l'Université de Montréal

COMITÉ DE RÉDACTION AYANT PARTICIPÉ À LA RÉVISION DU GUIDE EN 2021

Dr Jean-Guy Baril
Président du Comité consultatif
sur le VIH et les hépatites,
Direction de la prévention des infections
transmissibles sexuellement et par le sang,
Ministère de la Santé et des Services sociaux,
Médecin de famille,
Clinique de médecine urbaine
du Quartier latin, Montréal,
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Dre Isabelle Boucoiran
Gynécologue-obstétricienne,
Centre d'infectiologie mère-enfant,
Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Dr Claude Fortin
Microbiologiste-infectiologue,
Clinique d'infectiologie virale chronique,
Centre hospitalier de l'Université de Montréal,
Membre liaison pour l'Association des médecins
microbiologistes infectiologues du Québec

Dre Fatima Kakkar
Pédiatre et infectiologue,
Service des maladies infectieuses,
Centre d'infectiologie mère-enfant,
Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

M. Hugo Merveille
Chargé de rédaction et de diffusion,
Comité consultatif sur le VIH et le VHC,
Programme national de mentorat
sur le VIH et les hépatites

Dr Sébastien Poulin
Microbiologiste-infectiologue,
CISSS des Laurentides,
Clinique I.D., Saint-Jérôme,
Clinique de médecine urbaine
du Quartier latin, Montréal

Dr Jean-Pierre Routy
Hématologue,
Service des maladies virales chroniques,
Centre universitaire de santé McGill,
Montréal

Mme Rachel Therrien
Pharmacienne,
Clinique d'infectiologie virale chronique,
Centre hospitalier
de l'Université de Montréal

Dr Benoit Trottier
Médecin de famille,
Clinique de médecine urbaine
du Quartier latin, Montréal,
Clinique d'infectiologie virale chronique,
Centre hospitalier
de l'Université de Montréal

Membre observateur
M. Guillaume Lemieux
Professionnel scientifique
en pharmacothérapie,
Institut national d'excellence
en santé et en services sociaux

MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE VIH ET LE VHC AYANT PARTICIPÉ À LA RÉVISION DU GUIDE EN 2021

Dr Jean-Guy Baril
Président du Comité consultatif
sur le VIH et le VHC,
Direction de la prévention des infections transmissibles sexuellement et par le sang,
Ministère de la Santé et des Services sociaux,
Médecin de famille,
Clinique de médecine urbaine du Quartier latin, Montréal,
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Mme Océane Apffel Font
Chargée de rédaction et de diffusion,
Comité consultatif sur le VIH et le VHC,
Programme national de mentorat sur le VIH et les hépatites

Dr Pierre Côté
Médecin de famille,
Clinique de médecine urbaine
du Quartier latin, Montréal,
Président du Programme national de mentorat sur le VIH et les hépatites

Dre Lucie Deshaies
Médecin de famille,
CIUSSS de la Capitale-Nationale,
Médecin-conseil,
Institut national de santé publique du Québec

Dr Claude Fortin
Microbiologiste-infectiologue,
Clinique d'infectiologie virale chronique,
Centre hospitalier de l'Université de Montréal,
Membre liaison pour l'Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec

Dre Fatima Kakkar
Pédiatre et infectiologue,
Service des maladies infectieuses,
Centre d'infectiologie mère-enfant,
Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Dr Jean Longtin
Microbiologiste-infectiologue,
Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval

Mme Laurence Mersilian
Directrice générale,
Centre associatif polyvalent d'aide hépatite C

M. Hugo Merveille
Chargé de rédaction et de diffusion,
Comité consultatif sur le VIH et le VHC,
Programme national de mentorat sur le VIH et les hépatites

M. Ken Monteith
Directeur général,
Coalition des organismes communautaires québécois de lutte contre le sida, Montréal

Dr Alain Piché
Microbiologiste-infectiologue,
Clinique VIH-sida,
Centre hospitalier
de l'Université de Sherbrooke

Dre Danielle Rouleau
Microbiologiste-infectiologue,
Clinique d'infectiologie virale chronique,
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

M^me^ Rachel Therrien
Pharmacienne,
Clinique d'infectiologie virale chronique,
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^re^ Cécile Tremblay
Microbiologiste-infectiologue,
Clinique d'infectiologie virale chronique,
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r^ Benoit Trottier
Médecin de famille,
Clinique de médecine urbaine du Quartier latin, Montréal,
Clinique d'infectiologie virale chronique,
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r^ Chris Tsoukas
Interniste immunologue,
Service des maladies virales chroniques,
Centre universitaire de santé McGill,
Hôpital général de Montréal

D^re^ Marie-Louise Vachon
Microbiologiste-infectiologue,
Centre hospitalier universitaire
de Québec-Université Laval

Remerciements

Le Comité consultatif sur le VIH et le VHC tient à remercier particulièrement la Dre Claude Laberge et M^me^ Valérie Marchand, de la Direction de la prévention des infections transmissibles sexuellement et par le sang, au ministère de la Santé et des Services sociaux, ainsi que M^me^ Anouk Bisson, du Programme national de mentorat sur le VIH et les hépatites, pour leur aide précieuse à l'édition précédente du guide, publiée en 2021. Il remercie également M^me^ Anne-Marie Bérard, de la Direction de la prévention des infections transmissibles sexuellement et par le sang, au ministère de la Santé et des Services sociaux, pour sa contribution à la présente mise à jour.

Avant-propos

La thérapie antirétrovirale agit efficacement contre la progression de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Elle permet de diminuer la mortalité au sein de la population que forment les adultes infectés par le VIH et d'améliorer la qualité de vie de ces personnes.

La révision complète du guide sur la thérapie antirétrovirale a été effectuée en 2021 pour y intégrer les plus récentes données sur les bénéfices de cette thérapie et sur les médicaments. En effet, depuis la révision précédente du guide, qui datait de 2019, de nouveaux médicaments ont été commercialisés. En 2022, la section 9, portant sur le traitement des femmes enceintes, a été mise à jour pour tenir compte de nouvelles données.

Le présent guide porte sur les principales recommandations relatives au traitement des personnes adultes infectées par le VIH. Il a été rédigé par un comité d'experts québécois, à la lumière des lignes directrices internationales, d'articles publiés dans des revues scientifiques reconnues et de résumés de conférences présentées dans le cadre des plus importants congrès sur le traitement du VIH. Sauf exceptions, notamment en ce qui a trait à la section 9, les données les plus récentes utilisées pour la présente révision datent de juillet 2019. La mise à jour de cette section a été faite en 2022, sous la supervision de la D^{re} Isabelle Boucoiran, de la D^{re} Fatima Kakkar, de M^{me} Rachel Therrien et du D^{r} Jean-Guy Baril, président du Comité consultatif sur le VIH et le VHC. En outre, un membre de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux a été invité à participer au processus de révision du guide, en 2021, afin que les recommandations soient prises en compte dans la gestion de l'accessibilité des médicaments antirétroviraux au Québec. Les recommandations sont basées sur la seule valeur thérapeutique, sans égard aux considérations pharmacoéconomiques. Le tableau des médicaments remboursés par le programme public du Québec peut être consulté sur le site de l'institut national d'excellence en santé et en services sociaux.

La version résumée du guide, ne comprenant que les recommandations, est quant à elle consultable sur le site du ministère de la Santé et des Services sociaux.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des tableaux 4
Liste des encadrés 4
Généralités 5
1. Les paramètres biologiques : la charge virale plasmatique et la numération lymphocytaire CD4 7
2. Les tests de résistance aux antirétroviraux et le test de tropisme 12
2.1. Les tests de résistance 12
2.2. Le test de tropisme 13
3. La pharmacométrie clinique des antirétroviraux, incluant les procédures de prélèvement et l'interprétation des résultats 16
4. Les principes de la thérapie antirétrovirale 17
5. L'infection aiguë par le VIH 19
6. Les classes d'antirétroviraux 23
7. Infection chronique : le traitement de première intention 25
7.1. Quand commencer une thérapie antirétrovirale ? 25
7.1.1. Les personnes présentant des symptômes 25
7.1.2. Les personnes asymptomatiques 25
7.1.3. L'instauration d'une thérapie antirétrovirale chez des contrôleurs d'élite 28
7.1.4. L'instauration d'une thérapie antirétrovirale dans un contexte d'infection opportuniste aiguë 28
7.1.5. Les personnes asymptomatiques qui risquent de transmettre l'infection à VIH 34
7.2. Le choix du traitement antirétroviral de première intention 35
7.2.1. Les combinaisons préconisées 35
7.2.2. Les solutions de rechange 44
7.2.3. Autres traitements combinés et monothérapies 52
7.3. Situations particulières 53
7.3.1. Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire 53
7.3.2. La thérapie antirétrovirale chez les patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite C ou le virus de l'hépatite B 55
8. La modification des thérapies 57
8.1. Les interruptions de traitement chez les patients dont la charge virale est indétectable 57
8.2. Le remplacement de médicaments 58

8.2.1. La substitution des inhibiteurs de la protéase entre eux 58
8.2.2. La substitution des inhibiteurs de la protéase par la rilpivirine, la doravirine, le raltégravir, l'elvitégravir/cobicistat, le dolutégravir ou le bictégravir 59
8.2.3. La substitution de l'éfavirenz par la rilpivirine, l'étravirine, le dolutégravir ou l'elvitégravir/cobicistat 61
8.2.4. La substitution du dolutégravir/abacavir/lamivudine par le bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide 62
8.2.5. La substitution du ténofovir disoproxil par le ténofovir alafénamide 62
8.2.6. La substitution d'une trithérapie par une bithérapie 62
8.3. L'échec thérapeutique 65
8.4. Le changement de traitement en cas d'échec virologique, ou *thérapie de relais* 66
8.4.1. La marche à suivre en cas d'échec virologique 67
8.4.2. L'échec d'une thérapie combinant inhibiteurs, non nucléosidiques et nucléosidiques, de la transcriptase inverse 67
8.4.3. L'échec d'une thérapie antirétrovirale à base d'inhibiteurs de la protéase 68
8.4.4. L'échec à plusieurs classes d'antirétroviraux 68
9. Le traitement des femmes enceintes 74
9.1. Les principes généraux de la prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH 75
9.2. Le traitement antirétroviral pendant la grossesse 77
9.2.1. Les femmes infectées par le VIH n'ayant jamais pris d'agent antirétroviral 77
9.2.2. Les femmes enceintes infectées par le VIH et sous traitement antirétroviral 78
9.2.3. Les femmes enceintes infectées par le VIH qui ont déjà pris des antirétroviraux à une fin prophylactique ou thérapeutique, mais qui n'en prennent plus 79
9.3. La prise en charge pendant l'accouchement 79
9.3.1. La prise en charge pendant l'accouchement des femmes infectées par le VIH et sous traitement 79
9.3.2. La prise en charge pendant l'accouchement des femmes infectées par le VIH qui n'ont encore suivi aucun traitement 80
9.4. La prise en charge des nouveau-nés exposés au VIH 85
9.4.1. Le traitement antirétroviral néonatal 85
9.5. L'allaitement 88
9.6. Le suivi des nouveau-nés exposés au VIH 89
9.6.1. Le suivi à long terme des enfants exposés au VIH mais non infectés 90
10. L'adhésion au traitement 93

11. Les interactions médicamenteuses 97
11.1. Les mécanismes....97
11.2. Une analyse des interactions....98
11.3. La potentialisation....98
11.4. Les produits naturels et les drogues illicites....99
11.5. Des références sur les interactions....99
ANNEXES....100
Tableau A1 : Classification de l'infection par le VIH....101
Tableau A2 : Moment préconisé pour faire commencer une thérapie antirétrovirale à un patient asymptomatique....102
Tableau A3 : Recommandations pour le choix des agents dans le traitement antirétroviral de première intention de l'infection par le VIH....103
Tableau A4 : Avantages et désavantages des différentes combinaisons d'antirétroviraux...105
Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques portant sur des thérapies antirétrovirales de première intention....106
Tableau A6 : Résumé d'études sur la substitution de médicaments par des inhibiteurs de l'intégrase chez les patients avirémiques....133
Tableau A7 : Résumé d'études sur la substitution de médicaments par de la rilpivirine ou de la doravirine chez les patients avirémiques....140
Tableau A8 : Résumé d'études sur les modifications de la thérapie en cas d'échec virologique....142
Tableau A9 : Principales caractéristiques des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)....153
Tableau A10 : Principales caractéristiques des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)....160
Tableau A11 : Principales caractéristiques des inhibiteurs de la protéase (IP) – Partie 1 166
Tableau A11 : Principales caractéristiques des inhibiteurs de la protéase – Partie 2....169
Tableau A12 : Principales caractéristiques des inhibiteurs d'entrée....172
Tableau A13 : Principales caractéristiques des inhibiteurs de l'intégrase 173
Tableau A14 : Posologies des principales combinaisons à base d'inhibiteurs de l'intégrase....176
RÉFÉRENCES 178

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Définitions des virémies sous traitement 9
Tableau 2 : Indications relatives au test de mesure de la charge virale et de la numération lymphocytaire CD4 pour les adultes infectés par le VIH 11
Tableau 3 : Les classes d'antirétroviraux 24
Tableau 4 : Exemples de traitements de relais à envisager en fonction du type d'échec 72
Tableau 5 : Recommandations pour les antirétroviraux à prescrire aux femmes enceintes 82
Tableau 6 : Posologie des antirétroviraux chez les nouveau-nés 91

LISTE DES ENCADRÉS

Encadré 1. Recommandations relatives aux données nouvelles depuis 2016 6
Encadré 2. Recommandations pour le test de tropisme 15
Encadré 3. Recommandations pour le traitement de la primo-infection 22
Encadré 4. Recommandation pour le traitement de l'infection chronique 27
Encadré 5. Recommandations pour l'instauration d'une thérapie antirétrovirale dans un contexte d'infection opportuniste aiguë 33
Encadré 6. Recommandation pour le traitement des personnes asymptomatiques qui risquent de transmettre l'infection à VIH 35
Encadré 7. Recommandations pour le dépistage de l'allèle HLA-B* 5701 40
Encadré 8. Recommandations pour les combinaisons d'INTI dans un traitement de première intention 43
Encadré 9. Recommandations pour les régimes thérapeutiques dans un traitement de première intention 44
Encadré 10. Recommandations pour le choix d'un INNTI comme solution de rechange dans un traitement de première intention 47
Encadré 11. Recommandation pour le choix d'un IP comme solution de rechange dans un traitement de première intention 50
Encadré 12. Recommandation pour le choix d'un INI comme solution de rechange dans un traitement de première intention 51
Encadré 13. Recommandation pour le choix d'une bithérapie comme solution de rechange dans un traitement de première intention 52
Encadré 14. Recommandations concernant les interruptions de traitement pour les patients chez qui la charge virale est indétectable 58
Encadré 15. Recommandations pour le remplacement de médicaments 65
Encadré 16. Conduite en cas d'échec virologique 67
Encadré 17. Recommandations pour les traitements de relais en cas d'échec 71

GÉNÉRALITÉS

Le présent document a été rédigé par un groupe de travail du Comité consultatif sur le VIH et le VHC, placé sous la responsabilité de la Direction de la prévention des infections transmissibles sexuellement et par le sang du ministère de la Santé et des Services sociaux. Il contient les principales recommandations pour le traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Ce guide utilise un système de gradation des recommandations inspiré de celui de la US Preventive Task Force[1] et de celui du Department of Health and Human Services (DHHS)[2] états-unien. Les recommandations fondées sur des études cliniques contrôlées à répartition aléatoire sont plus fortes que les recommandations basées sur des essais cliniques non contrôlés ou sur des études de cohortes. Par ailleurs, en l'absence de résultats d'études ou d'essais cliniques probants, les recommandations viennent d'experts qui ont une bonne connaissance de la littérature scientifique récente.

Chaque recommandation est associée à un code de classification composé d'une lettre et d'un chiffre romain. La lettre correspond à la force de la recommandation, évaluée par les experts du comité consultatif, tandis que le chiffre renvoie au fondement de la recommandation. Les traitements et les médicaments fortement recommandés sont ceux pour lesquels les données sur l'efficacité sont très probantes. La recommandation sera modérée dans les cas de données moins probantes ou discordantes sur l'efficacité, de risques d'effets indésirables importants, d'interactions médicamenteuses multiples ou d'une expérience clinique limitée.

Les codes de classification des recommandations et leur signification	
Force de la recommandation	
A	Le médicament ou le traitement est fortement recommandé.
B	Le médicament ou le traitement est modérément recommandé.
C	La recommandation est optionnelle.

Fondement de la recommandation	
I	Au moins une étude clinique contrôlée à répartition aléatoire.
II	Études cliniques non contrôlées, études cas-témoins ou études de cohortes.
III	Opinion d'experts.

Le présent guide traite des aspects suivants :

- la charge virale plasmatique et la numération lymphocytaire CD4 ;
- les tests de résistance du VIH aux antirétroviraux et les tests de tropisme ;
- le dosage plasmatique des médicaments ;
- les principes généraux du traitement antirétroviral ;
- l'infection aiguë par le VIH ;
- les classes d'antirétroviraux ;
- le moment et les conditions pour commencer ou changer la thérapie ;
- l'adhésion du patient à son traitement.

Depuis 2016, des données ont été ajoutées ou modifiées. Elles sont rappelées dans l'encadré ci-dessous.

Encadré 1. Recommandations relatives aux données nouvelles depuis 2016	
Nouveaux médicaments	Ténofovir alafénamide/emtricitabine/bictégravir (Biktarvy[MD]) Cabotégravir oral (Vocabria[MD]) Cabotégravir et rilpivirine par injection (Cabenuva[MD]) Doravirine (Pilfeltro [MD]) Ténofovir disoproxil/lamivudine/doravirine (Delstrigo[MD])
Nouvelles formulations	Ténofovir alafénamide/emtricitabine/rilpivirine (Odefsey[MD]) Ténofovir alafénamide/emtricitabine/ darunavir/cobicistat (Symtuza[MD]) Dolutégravir/rilpivirine (Juluca[MD]) Dolutégravir/lamivudine (Dovato[MD]) Raltégravir HD à administration une fois par jour (Isentress HD[MD])
Nouvelles recommandations pour l'instauration du traitement antirétroviral	Voir la section 7.1
Épreuve de laboratoire	Test de résistance génotypique pour les charges virales se situant entre 50 et 400 copies par millilitre

1. LES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES : LA CHARGE VIRALE PLASMATIQUE ET LA NUMÉRATION LYMPHOCYTAIRE CD4

La charge virale plasmatique et la numération lymphocytaire CD4 sont les paramètres biologiques servant à évaluer le statut immunovirologique et le risque de progression vers le sida[3] (voir l'annexe A1).

La mesure quantitative de l'acide ribonucléique (ARN) du VIH, donnant la charge virale, nous informe sur l'ampleur de la réplication virale qui cause la destruction des lymphocytes CD4 et nous permet d'évaluer l'efficacité des thérapies antirétrovirales. Au Québec, la mesure de la charge virale s'effectue au moyen de la technique d'amplification des acides nucléiques en temps réel, une technique comparable à celle que l'on utilise dans les essais cliniques. Le seuil de quantification du test est actuellement, avec la trousse ROCHE, de 20 copies par millilitre de plasma. Sous ce seuil, le résultat indique si le signal est détecté ou non. Dans le passé, les seuils de quantification ont varié entre 40 et 400 copies par millilitre, selon la trousse de laboratoire utilisée. Les trousses pourraient changer encore dans le futur, de même que le seuil de quantification propre à chacune. On qualifie la charge virale d'*indétectable* ou de *supprimée* lorsqu'elle est inférieure à 50 copies par millilitre. Dans le cas d'une personne non traitée, la mesure de la charge virale doit être prise au moment du diagnostic de l'infection par le VIH, puis tous les trois à six mois, selon l'évolution de la condition de cette personne (voir l'annexe A1).

Chez les personnes traitées, la charge virale plasmatique doit être mesurée entre deux et huit semaines après l'instauration ou la modification du traitement (A-III) puis, afin d'évaluer l'efficacité de ce traitement, tous les trois ou quatre mois durant les deux premières années (A-III) et tous les six mois, ou plus fréquemment, selon le jugement clinique par la suite (A-III). Chez les personnes dont la charge virale est supprimée, la numération lymphocytaire CD4 devrait être effectuée tous les trois à six mois durant les deux premières années du traitement (A-III), puis tous les douze mois lorsque la charge virale est contrôlée et que les CD4 se maintiennent au-dessus de 300 cellules par microlitre. La mesure des CD4 pourrait même ne plus être demandée lorsque ceux-ci se maintiennent au-dessus de 500 cellules par microlitre, tant que la charge virale demeure sous le seuil de quantification (C-II)[4]. En effet, lorsque la numération des CD4 dépasse le seuil de 300 cellules par microlitre, la diminution sous la barre des 200 cellules par microlitre est rare en dehors de la présence d'autres causes de lymphopénie[4] (0,8 % sur quatre ans de suivi) et le bénéfice que l'on pourrait tirer du fait de continuer à mesurer le nombre de CD4 reste

faible[5]. Parfois, comme pendant une chimiothérapie ou pour d'autres causes d'immunodéficience, une surveillance adaptée est recommandée.

Chez les patients soumis à une thérapie antirétrovirale hautement active, la charge virale devrait généralement diminuer d'au moins dix fois (1 $\log_{10}$) après 2 à 8 semaines de traitement, puis décliner de façon continue et devenir supprimée (soit inférieure à 50 copies par millilitre) après 8 à 24 semaines de traitement. Lorsque la charge virale se maintient sous le seuil de 50 copies par millilitre, la suppression durable de la réplication virale est présumée. Cela prédit une réduction du risque de progression clinique. Dans la plupart des cas, si la charge virale demeure détectable (supérieure à 50 copies par millilitre) après 24 semaines de traitement, il faut en refaire la mesure afin de confirmer le résultat et envisager une modification de la thérapie (A-II).

Pendant la grossesse, on recommande de mesurer la charge virale chaque trimestre, car la concentration plasmatique du VIH est corrélée avec le risque de transmission périnatale du VIH. L'objectif du traitement antirétroviral est que la charge virale soit supprimée au moment de l'accouchement[6].

Virémie intermittente (blip). En cours de traitement, une virémie intermittente (ou *blip*) de basse magnitude est constatée lorsque la virémie augmente à plus de 50 copies après avoir été supprimée et qu'elle redevient supprimée à la mesure suivante. Cette intermittence n'est pas associée à l'apparition de mutations conférant une résistance virale et peut n'être que le reflet de la variation technique du test[3, 7] ou d'une défaillance ponctuelle de l'adhésion au traitement.

Virémie persistante de bas niveau (*low level viremia*). On parle de virémie persistante de bas niveau quand plusieurs tests consécutifs montrent que la charge virale se maintient entre 50 et 200 copies par millilitre. Dans cette situation, le risque de développer des mutations de résistance dépend de la magnitude de la charge virale, du rythme de progression de celle-ci et du nombre de mutations présentes au départ[8]. Une faible charge virale persistante a été associée à un plus grand risque d'échec virologigue[9, 10], bien qu'il existe une certaine controverse à ce sujet[11]. Lorsque la charge virale reste basse mais détectable, soit entre 50 et 200 copies par millilitre, après six mois de traitement ou après l'atteinte du contrôle virologique, il faut vérifier l'adhésion du patient à son traitement antirétroviral, de même que les possibles interactions médicamenteuses ou des antirétroviraux avec les aliments, et mesurer à nouveau la charge virale dans le mois qui suit.

Si la charge virale de contrôle se situe à moins de 50 copies par millilitre, il s'agit d'un blip et il faut continuer le suivi régulier.

Si la charge virale de contrôle se maintient entre 50 et 200 copies par millilitre, il faut revérifier l'adhésion du patient à son traitement ainsi que les possibles interactions médicamenteuses et celles des antirétroviraux avec les aliments. Un dosage des médicaments pourrait par ailleurs être envisagé. Aussi, on peut demander un test de résistance génotypique. En l'absence de résistance, on peut continuer le suivi à la fréquence de trois mois et demander un test de résistance annuellement[12]. Si le génotype montre des mutations de résistance, il faut optimiser le traitement antirétroviral.

Échec virologique. Une charge virale se situant au-delà de 200 copies par millilitre, de façon répétée, doit être considérée comme un échec virologique.

Tableau 1 : Définitions des virémies sous traitement

Situations	Définitions
Virémie intermittente (blip)	Charge virale détectable isolée (supérieure à 50 copies par millilitre)
Virémie persistante de bas niveau	Charges virales répétées et consécutives se situant entre 50 et 200 copies par millilitre
Échec virologique	Charge virale, confirmée par un deuxième test consécutif, inférieure à 200 copies par millilitre

Avant de mesurer la charge virale plasmatique, il est recommandé d'attendre quatre semaines après le traitement d'une infection concomitante, la résolution d'une infection symptomatique (ex. : influenza, récidive d'herpès) ou une vaccination. Chez un patient non traité, une variation intrinsèque inférieure à 0,5 $\log_{10}$ (trois fois) se situe dans l'intervalle de variabilité du test ; par conséquent, elle n'est pas significative.

La numération lymphocytaire CD4 est le marqueur biologique le plus important quand il s'agit de décider du début ou de l'arrêt d'une prophylaxie visant à combattre des infections opportunistes[13]. La suppression virologique conduira généralement à une augmentation d'au moins 50 à 150 cellules par microlitre par année, avec une réponse accélérée au cours des trois premiers mois. Un plateau est atteint après quelques années.

Une variation de 30 % ou plus du nombre absolu de lymphocytes CD4 est significative. Un changement de plus de 3 % de la valeur relative des lymphocytes CD4 est lui aussi significatif.

Tableau 2 : Indications relatives au test de mesure de la charge virale et de la numération lymphocytaire CD4 pour les adultes infectés par le VIH

Situation	Charge virale	Numération lymphocytaire CD4
Personne non traitée	Une mesure à l'évaluation initiale. Par la suite : une mesure tous les six mois si la condition de la personne est stable ; sinon, tous les trois ou quatre mois.	Une mesure à l'évaluation initiale. Par la suite : une mesure tous les six mois si la condition de la personne est stable ; sinon, tous les trois ou quatre mois.
Personne nouvellement traitée ou dont la thérapie a été modifiée	Une mesure de deux à huit semaines après le début d'un premier traitement ou d'un nouveau traitement après un échec virologique, ou de quatre à huit semaines après un remplacement de médicaments.	Une mesure douze semaines après le début ou la modification de la thérapie (envisager un contrôle plus précoce dans le cas d'un premier traitement lorsque les CD4 sont, au départ, inférieurs à 200 cellules par microlitre).
Au cours des deux premières années de traitement	Une mesure tous les trois ou quatre mois.	Une mesure tous les trois à six mois.
Après deux années de traitement	Une mesure tous les trois à six mois[(a)].	Une mesure tous les douze mois lorsque les CD4 se maintiennent au-dessus de 300 cellules par microlitre. La mesure pourrait ne pas être répétée lorsque le résultat se situe au-dessus de 500 cellules par microlitre à deux reprises et que la charge virale demeure indétectable.
Grossesse	Une mesure chaque trimestre (la dernière étant effectuée le plus près possible du moment de l'accouchement).	Une mesure chaque trimestre.

(a) Tous les trois mois lorsqu'un problème d'adhésion au traitement est présumé chez un patient. Quand les patients ont eu une infection périnatale, on pourrait envisager de mesurer plus fréquemment la charge virale lors de leur passage à l'âge adulte.

2. LES TESTS DE RÉSISTANCE AUX ANTIRÉTROVIRAUX ET LE TEST DE TROPISME

2.1. Les tests de résistance

Les tests de résistance du VIH aux antirétroviraux constituent des outils indispensables au traitement antirétroviral. Ils aideront le clinicien à choisir des médicaments efficaces, tant au moment d'instaurer un traitement qu'au moment d'en modifier un en raison d'un échec virologique.

À l'heure actuelle, la résistance virale peut être déterminée au moyen de deux techniques :

- le génotypage, qui permet de détecter la présence de mutations dans les gènes codant pour les enzymes ciblées par les médicaments ;
- le phénotypage, qui consiste à mesurer la capacité du VIH à croître *in vitro* en présence de diverses quantités de médicaments antirétroviraux.

Au Québec, les épreuves de génotypage sont effectuées dans un laboratoire désigné. Le temps d'attente pour obtenir un résultat varie de deux à quatre semaines.

Les indications cliniques pour le test de génotypage de la résistance aux inhibiteurs de la transcriptase inverse ou de la protéase sont les suivantes :

- une infection aiguë (primo-infection) ;
- une infection chronique diagnostiquée avant le début du premier traitement antirétroviral ;
- un échec virologique au premier traitement antirétroviral, le test devant être fait idéalement pendant le traitement ou moins de quatre semaines après l'arrêt de ce traitement ;
- un échec virologique au traitement subséquent (échec subséquent) ;
- une grossesse ;
- une infection du nouveau-né (transmission verticale) ;
- une faible charge virale persistante.

Les indications cliniques pour le test de génotypage de la résistance aux inhibiteurs de l'intégrase sont :

- un échec virologique au premier traitement antirétroviral à base d'inhibiteur de l'intégrase, le test devant être fait idéalement pendant le traitement ou moins de quatre semaines après l'arrêt du traitement ;
- un échec virologique à un traitement subséquent à base d'inhibiteur de l'intégrase (échec subséquent) ;
- une virémie persistante de bas niveau pendant un traitement antirétroviral qui inclut un inhibiteur de l'intégrase ;
- dans les cas de primo-infection, lorsque l'on soupçonne que le patient est porteur d'une souche virale résistante aux inhibiteurs de l'intégrase.

Le test de résistance à l'enfuvirtide n'est plus effectué.

Les tests phénotypiques coûtent beaucoup plus cher que les tests génotypiques et ont rarement une utilité supplémentaire pour la détermination de la résistance.

Des études prospectives montrent que, de façon générale, la réponse virologique à court terme peut être améliorée significativement lorsque les traitements s'appuient à la fois sur les résultats des tests de résistance et sur l'expertise clinique qui tient compte de l'histoire médicamenteuse relative aux antirétroviraux[14-17].

Dans une étude québécoise, les charges virales persistant à des niveaux se situant entre 50 et 200 copies par millilitre ont été associées à un risque plus élevé d'échec virologique, qui se traduira éventuellement par une charge virale plus grande que 1 000 copies par millilitre[10]. Les tests de résistance à des faibles charges virales se sont révélés possibles, efficaces et utiles sur le plan clinique[18-20]. On peut maintenant les utiliser au Québec pour les charges virales qui se maintiennent entre 50 et 400 copies par millilitre dans deux échantillons consécutifs prélevés à au moins un mois d'intervalle. Les résultats doivent être interprétés avec précaution puisque la sensibilité de ces tests est moindre à ce niveau de charge virale.

2.2. Le test de tropisme

Pour se répliquer, le VIH doit pénétrer dans une cellule humaine. Afin de traverser la membrane cellulaire, il se fixe à un récepteur principal, le CD4, mais il a aussi besoin d'un corécepteur, qui sera le CCR5 ou le CXCR4. Les souches virales utilisent soit le corécepteur CCR5 (souches dites

« à tropisme R5 »), soit le corécepteur CXCR4 (souches « à tropisme X4 »), soit les deux indifféremment (souches bitropiques). Au début de l'infection, les souches virales sont généralement à tropisme R5 mais, avec le temps, elles peuvent devenir à tropisme X4 ou bitropiques[21]. Or, il existe des antagonistes des récepteurs CCR5. Comme ces molécules agissent uniquement sur les souches virales qui se lient au CCR5[22, 23], il s'avère essentiel de déterminer le tropisme viral avant d'entreprendre une thérapie avec de tels médicaments.

Le premier test à être utilisé dans les essais cliniques portant sur les antagonistes des récepteurs CCR5 fut un test phénotypique de tropisme. Présentement, le test utilisé au Québec pour déterminer le tropisme viral est le test génotypique de tropisme. Il peut être fait soit sur l'acide ribonucléique (ARN) viral lorsque la charge virale dépasse 400 copies par millilitre, soit sur l'acide désoxyribonucléique (ADN) proviral si la charge virale est inférieure à 400 copies par millilitre ou indétectable. Pour l'utilisation et l'interprétation des tests de tropisme, on peut se référer au document suivant : Les tests de détermination du tropisme viral VIH-1 : guide pour les professionnels de la santé du Québec.

Encadré 2. Recommandations pour le test de tropisme
Un test de tropisme doit être effectué avant d'entreprendre un traitement avec un antagoniste des récepteurs CCR5. Ce test devrait être fait dans les quatre à six semaines précédant le début du traitement (A-I).
Un test de tropisme peut être effectué en cas d'échec d'un traitement avec un antagoniste des récepteurs CCR5 (B-II).
La détermination du tropisme viral n'est pas recommandée pour prédire l'évolution naturelle de la maladie (C-III).
En raison de sa mise à disposition et de sa plus grande facilité technique, un test génotypique de la boucle V3 sur l'ARN plasmatique devrait être utilisé pour déterminer le tropisme viral (B-II).
Un test de tropisme sur l'ADN proviral peut être effectué lorsque les charges virales sont inférieures à 400 copies ou indétectables et que les options thérapeutiques restent limitées. Toutefois, l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CCR5 sur la base du résultat à ce test n'a pas encore été validée par des essais cliniques chez des patients dont la charge virale est supprimée ou qui sont dans une situation d'échec thérapeutique (C-III).

3. LA PHARMACOMÉTRIE CLINIQUE DES ANTIRÉTROVIRAUX, INCLUANT LES PROCÉDURES DE PRÉLÈVEMENT ET L'INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Un programme de pharmacométrie clinique des antirétroviraux a été instauré à l'intention des cliniciens du Québec. Dans le cadre de ce programme, les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la protéase (IP), des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs de l'intégrase (INI) sont mesurées au moyen de la chromatographie liquide et de la spectrométrie de masse. Les indications, qui peuvent varier selon le médicament et le contexte thérapeutique, incluent l'échec virologique, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, l'usage de posologies hors monographie, la vérification post-ajustement de la posologie, la non-adhésion aux consignes posologiques ainsi que certaines caractéristiques des patients comme l'insuffisance rénale ou hépatique, la malabsorption et l'âge (soins pédiatriques ou pour adultes). La liste des indications, les procédures relatives au prélèvement des échantillons ou à la collecte des données ainsi que l'aide à l'interprétation des résultats se trouvent dans le document suivant : La pharmacométrie clinique des antirétroviraux et l'individualisation de la thérapie antirétrovirale chez les adultes et les enfants vivant avec le VIH : guide pour les professionnels de la santé du Québec.

4. LES PRINCIPES DE LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE

Les patients atteints du VIH devraient toujours être suivis de concert avec un médecin possédant une expertise en matière de traitement antirétroviral. Il est d'ailleurs démontré que l'expertise du médecin en la matière influence le pronostic des personnes traitées[24]. Cette collaboration est importante, d'autant que l'évolution rapide des connaissances et des recommandations permet un meilleur ajustement individuel des thérapies.

La réplication active du VIH cause des dommages au système immunitaire et favorise la progression de l'infection vers le sida. Les antirétroviraux actuellement sur le marché n'éradiquent pas l'infection par le VIH et ils n'empêchent pas toute réplication du virus[25]. Ainsi, une réplication virale de faible niveau peut subsister même si la charge virale plasmatique est inférieure au seuil de détection des tests.

Les objectifs du traitement antirétroviral sont les suivants :

- maintenir en santé aussi longtemps que possible les personnes infectées par le VIH ;
- réduire la morbidité et la mortalité causées par le VIH ;
- supprimer la réplication virale à long terme ;
- améliorer la fonction immunitaire ;
- améliorer la qualité de vie ;
- prévenir la résistance du virus aux médicaments ;
- éviter la toxicité médicamenteuse ;
- éviter les interactions médicamenteuses dans la mesure du possible ;
- conserver des options thérapeutiques pour l'avenir ;
- prévenir la transmission du VIH.

La suppression de la réplication virale (ou *charge virale indétectable*) a comme effet de diminuer le risque de résistance du virus, d'améliorer la fonction immunitaire et de retarder la progression de la maladie. Le moyen le plus sûr d'obtenir la suppression durable de la réplication du VIH est d'utiliser une combinaison d'antirétroviraux efficaces avec lesquels le patient n'a jamais été traité ou qui n'entraînent pas de résistance croisée avec les antirétroviraux déjà pris. Le traitement antirétroviral devrait être offert à tous les adultes vivant avec le VIH dans le but d'améliorer leur santé (A-I ; voir la section 7.1.2).

Toutes les personnes infectées par le VIH doivent être considérées comme étant potentiellement infectieuses et devraient recevoir une information adéquate sur les risques de transmission du virus (A-II). Il n'y a aucune preuve de transmission de l'infection par le VIH pendant les relations sexuelles orales, vaginales ou anales sans condom lorsque la personne vivant avec le VIH prend un traitement antirétroviral comme prescrit et que sa charge virale, mesurée par des analyses consécutives de laboratoire tous les quatre à six mois, se maintient à moins de 200 copies par millilitre de sang. Dans ce contexte, le risque de transmission est négligeable[26]. Lorsque la personne prend le traitement tel que prescrit et que sa charge virale est égale ou supérieure à 200 copies par millilitre de sang, le risque de transmission est faible[27]. Le traitement antirétroviral devrait être offert à tous les adultes vivant avec le VIH dans le but de faire diminuer le risque de transmission (A-I).

Pour du soutien et des avis sur la thérapie antirétrovirale, les cliniciens peuvent se tourner vers les unités hospitalières de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, le service téléphonique Consultation sida (région de Montréal : 514 849-5520 ; ailleurs au Québec : 1 800 363-4814) et le Programme national de mentorat sur le VIH et les hépatites, qui offre des outils et des activités de formation continue aux professionnels de la santé (tél. : 514 282-9606).

5. L'INFECTION AIGUË PAR LE VIH

Les symptômes de l'infection aiguë par le VIH, ou primo-infection, se manifestent généralement après une phase d'incubation de deux à quatre semaines. De 50 à 80 % des patients présentent des symptômes durant l'infection aiguë[28-32]. La présentation clinique est en général peu spécifique et s'apparente à un syndrome grippal ou à un syndrome mononucléosique. Les manifestations cliniques se traduisent principalement par de la fièvre, une perte d'appétit, une perte de poids et une grande fatigue[33], auxquelles s'ajoutent parfois des éruptions cutanées, des adénopathies, une pharyngite, des maux de tête, des diarrhées ainsi que des ulcérations dans la bouche, sur le pénis ou dans la région anale[34]. Ces manifestations cliniques persistent d'une à trois semaines dans la majorité des cas[32], puis se résolvent spontanément.

La confirmation d'une infection aiguë par le VIH repose sur les éléments suivants :

- des comportements à risque récents ;
- les signes et symptômes que présente le patient ;
- les résultats de laboratoire suivants :
    - un test de charge virale (l'ARN-VIH) ou de détection de l'antigène p24 positif plus un test de détection des anticorps anti-VIH, négatif ou indéterminé, effectué selon une technique appropriée,
    - un test pour les anticorps anti-VIH positif confirmé.

Le test de charge virale n'est pas validé pour poser un diagnostic d'infection par le VIH. Ce test doit toujours être associé à une épreuve de détection des anticorps anti-VIH (ELISA et test de confirmation). Dans tous les cas, un second test anti-VIH positif est nécessaire pour confirmer l'infection. Un test de résistance virale (génotype) pour la transcriptase inverse et la protéase doit être demandé pour chaque patient séropositif. Ce test sera utile pour instaurer un traitement adapté à chaque patient ou pour modifier un traitement en cas de résistance primaire à des médicaments qu'un patient aurait commencé à prendre avant l'obtention des résultats du test. Au Québec, environ 10 %[35] des sujets séropositifs sont infectés par un virus résistant. La transmission de la résistance aux intégrases n'y a pas été étudiée et le génotypage du gène de l'intégrase n'est pas recommandé dans l'infection aiguë, sauf s'il y a des raisons de croire qu'il puisse y avoir eu transmission d'un virus possédant ces mutations (source porteuse d'un tel virus, par exemple). La plupart des experts préconisent le traitement antirétroviral en primo-infection. Les arguments en faveur ou contre le début précoce des traitements en phase aiguë doivent être évalués pour chaque patient.

Les arguments suivants militent **en faveur** du traitement en phase de primo-infection :

- la préservation du système immunitaire et de la réponse immune spécifique anti-VIH grâce à la baisse rapide de la charge virale qu'entraîne la thérapie antirétrovirale[36-38] ;
- une réduction de la durée et de la gravité des symptômes, notamment par la correction de l'immunosuppression sévère initiale (lymphocytes CD4 < 200 cellules par microlitre) pouvant entraîner des infections opportunistes comme la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, la candidose oropharyngée, l'encéphalopathie ou le syndrome de Guillain-Barré [39-42];
- une diminution de la transmission du virus, car le sujet est très fortement virémique et n'a pas d'anticorps neutralisants durant la primo-infection[43] ;
- une possible réduction des grappes de transmission du VIH fortement attribuables à la contagiosité accrue durant la primo-infection[44] ;
- la diminution précoce de l'activation immune causée par l'infection par le VIH et de certains marqueurs de l'atteinte du système nerveux central[45-47] ;
- la normalisation plus grande du rapport CD4/CD8 si le traitement a débuté dans les trente premiers jours de l'infection[48] ;
- la diminution de la taille des réservoirs cellulaires du VIH[49] ;
- l'interruption de l'échappement immunitaire du virus à la pression de sélection exercée par la réponse immune spécifique de l'hôte au moment où la diversité virale est la plus faible[50] ;
- la considération théorique que les futurs vaccins anti-VIH seront plus efficaces si le système immunitaire se trouve moins altéré grâce à un traitement précoce ;
- la possibilité qu'un traitement précoce permettra un meilleur contrôle immun de l'infection par le VIH en cas d'arrêt de la thérapie après une longue période de suppression[51].

Et voici les arguments **contre** le traitement en phase de primo-infection :

- la toxicité des antirétroviraux, qui diminue toutefois de plus en plus avec les nouvelles options thérapeutiques ;
- la résistance aux antirétroviraux, un traitement antirétroviral administré avant qu'un patient ne soit préparé et éduqué au sujet de la thérapie augmentant le risque pour ce patient de développer une résistance virale susceptible de limiter les futures options thérapeutiques qui s'offriront à lui et augmentant aussi la possibilité que ce patient transmette des souches résistantes[52] en cas d'échec thérapeutique relié au développement d'une résistance virale. Toutefois, la résistance survient de plus en plus rarement avec les nouvelles options thérapeutiques ;
- la possibilité de diminuer la magnitude de la réponse spécifique CD8 mémoire en l'absence de stimulation antigénique induite par un traitement trop précoce[45].

Peu d'études ont eu pour but d'évaluer le bénéfice d'un traitement en primo-infection suivi d'une interruption après une durée variable de ce traitement. Dans une méta-analyse portant sur huit études, on a observé qu'un traitement de courte durée instauré en primo-infection pouvait mener à une augmentation des CD4 de 85 cellules par microlitre et faire diminuer la charge virale de 0,30 log copies par millilitre un an après l'interruption de ce traitement, comparativement à une évolution naturelle d'un an dans des groupes non traités. Ce bénéfice immunovirologique disparaît après 12 à 24 mois[53]. L'étude française VISCONTI rapporte les cas de 14 patients chez qui un traitement antirétroviral précoce, dans les dix premières semaines suivant l'infection aiguë à VIH, a permis que la charge virale demeure indétectable à la suite de l'arrêt dudit traitement ayant duré en moyenne 36,5 mois[51]. Chez ces patients, qui n'avaient pas au départ des caractéristiques de contrôleurs élite, la charge virale est restée indétectable durant 89 mois après l'arrêt du traitement.

Les résultats des essais START[54] et TEMPRANO[55], publiés en 2015, ont montré qu'un traitement immédiat, peu importe le nombre de cellules CD4, apporte des bénéfices cliniques comparativement à un traitement retardé (voir la section 7.1.2). Ces deux études n'étaient pas limitées aux cas de primo-infection, mais elles apportent des arguments supplémentaires pour favoriser un traitement très précoce de l'infection à VIH.

La plupart des experts recommandent de traiter les patients pour qui l'infection aiguë par le VIH est confirmée par les tests de laboratoire. Le traitement antirétroviral précoce ressemble à celui que l'on administre pendant la phase chronique de l'infection. Si ce traitement débute avant

l'obtention des résultats des tests de résistance, il devrait inclure l'association de deux inhibiteurs, nucléosidiques ou nucléotidiques, de la transcriptase inverse avec soit préférablement le dolutégravir ou le bictégravir, soit alternativement le darunavir potentialisé par du ritonavir ou du cobicistat. Ces régimes sont recommandés ici en raison de leur haute barrière génétique à la résistance et du faible potentiel de résistance transmise aux intégrases ou aux inhibiteurs de la protéase dans notre population.

Dans l'étude DAWNING, le dolutégravir s'est révélé plus efficace qu'un inhibiteur de la protéase chez des sujets présentant des mutations de résistance[56]. Le bictégravir pourrait être une autre option en raison de sa barrière génétique à la résistance et de quelques études démontrant son efficacité en présence de mutations 184 V[57, 58]. En raison de la nécessité d'obtenir un résultat au test de l'allèle HLAB5701 avant de commencer à l'utiliser, l'abacavir pourrait difficilement faire partie des INTI prescrits dans le contexte d'un traitement rapide. En l'absence d'une résistance démontrée ou d'un test HLAB5701 positif, le traitement pourra être modifié, de façon à offrir d'autres options après l'obtention des résultats de ces tests (A-III).

Pour les femmes enceintes se trouvant dans la phase de la primo-infection, le risque de transmission verticale du VIH est plus élevé si elles présentent une charge virale élevée à la fin de la grossesse, et davantage encore au moment de l'accouchement. C'est pourquoi un traitement antirétroviral leur est fortement recommandé (A-II).

Encadré 3. Recommandations pour le traitement de la primo-infection
Malgré l'absence d'essais cliniques à répartition aléatoire portant sur le traitement de la primo-infection, un traitement est recommandé aux personnes présentant une séroconversion au VIH (A-II). S'il existe un risque de transmission du virus, le traitement est recommandé pour faire diminuer ce risque, après discussion avec le patient sur les avantages et les inconvénients d'une telle approche (A-I).

6. LES CLASSES D'ANTIRÉTROVIRAUX

Les antirétroviraux homologués et expérimentaux que l'on peut actuellement obtenir au Québec se divisent en six grandes classes :

- les inhibiteurs, nucléosidiques ou nucléotidiques, de la transcriptase inverse (INTI) ainsi que les inhibiteurs de la translocation ;
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ;
- les inhibiteurs de la protéase (IP) ;
- les inhibiteurs d'entrée, qui comprennent quatre classes :
    - les inhibiteurs de fusion,
    - les antagonistes des récepteurs CCR5,
    - les inhibiteurs d'attachement – qui se lient au GP 120 de l'enveloppe virale,
    - les inhibiteurs post-attachement – qui se lient aux récepteurs CD4 ;
- les inhibiteurs de l'intégrase (INI) ;
- les inhibiteurs de maturation.

Tableau 3 : Les classes d'antirétroviraux

INTI	INNTI	IP	IE	INI	IM
Inhibiteurs nucléosidiques • Abacavir • Didanosine • Emtricitabine[b] • Lamivudine • Stavudine • Zidovudine **Inhibiteurs nucléotidiques** • Fumarate de ténofovir disoproxil • Fumarate de ténofovir alafénamide[g] **Inhibiteurs de la translocation** • Islatravir[e]	• Éfavirenz • Névirapine • Étravirine • Rilpivirine • Doravirine • Delavirdine[f]	• Atazanavir, avec ou sans ritonavir • Darunavir avec ritonavir ou cobicistat[a] • Fosamprénavir • Indinavir • Lopinavir[d] • Nelfinavir • Ritonavir • Saquinavir • Tipranavir	**Inhibiteurs de fusion** • Enfuvirtide **Antagonistes des récepteurs CCR5** • Maraviroc **Inhibiteurs d'attachement** • Fostemsavir[e] **Inhibiteurs post-attachement** • Ibalizumab[e]	• Dolutégravir • Elvitégravir[c] avec cobicistat • Raltégravir • Cabotégravir • Bictégravir	• BMS-955176[e]

Abréviations : IE : inhibiteur d'entrée ; IM : inhibiteur de maturation ; INI : inhibiteur de l'intégrase ; INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteur de la protéase.

(a) Coformulation de Pezcobix[MD], qui contient le darunavir/cobicistat, ou Symtuza[MD], qui contient le darunavir/cobicistat/ténofovir alafénamide/emtricitabine.
(b) Uniquement en coformulation avec le ténofovir disoproxil ou le ténofovir alafénamide (Truvada[MD], Descovy[MD], Atripla[MD], Complera[MD], Odefsey[MD], Stribild[MD], Genvoya[MD], Biktarvy[MD] ou Symtuza[MD]).
(c) Uniquement en coformulation avec le ténofovir disoproxil/emtricitabine (Stribild[MD]) ou le ténofovir alafénamide/emtricitabine (Genvoya[MD]).
(d) Le lopinavir est coformulé avec le ritonavir (Kaletra[MD]).
(e) Médicament actuellement utilisé en recherche ou par accès spécial au Québec. Plusieurs autres médicaments sont à l'étude. Des médicaments expérimentaux peuvent également être obtenus par l'entremise de programmes d'accès spécial, selon des conditions précises.
(f) N'est plus commercialisé au Canada.
(g) Uniquement en coformulation avec l'emtricitabine (Descovy[MD]), l'elvitégravir/cobicistat (Genvoya[MD]), la rilpivirine (Odefsey[MD]), le darunavir/cobicistat (Symtuza[MD]) ou le bictégravir (Biktarvy[MD]).

Note : À partir du tableau A9 sont présentés les antirétroviraux homologués avec leur description, les posologies recommandées, les modes d'administration et les principaux effets secondaires.

7. INFECTION CHRONIQUE : LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION

7.1. Quand commencer une thérapie antirétrovirale ?

7.1.1. Les personnes présentant des symptômes

Il est recommandé de prescrire une thérapie antirétrovirale, indépendamment de la numération des CD4 et de la charge virale, aux personnes atteintes du sida (stade C de la classification établie par les Centers for Disease Control and Prevention en 1993 ; voir l'annexe A1) ou présentant des symptômes cliniques persistants reliés au VIH, notamment de la fièvre, une toux, une perte de poids, une diarrhée ou une candidose oropharyngée ou vaginale (A-I). Pour les patients présentant une infection opportuniste définissant le sida, voir la section 7.1.4.

7.1.2. Les personnes asymptomatiques

Les risques de mortalité ou de progression vers une maladie opportuniste classifiante pour le sida augmentent en présence de l'un ou l'autre des facteurs suivants :

- une faible numération des CD4[59, 60] ;
- une charge virale de 100 000 copies par millilitre ou plus[60, 61] ;
- un âge supérieur à 50 ans[60, 62] ;
- l'injection de drogues[60, 63] ;
- un diagnostic antérieur de sida[63].

Le traitement réduit le risque de transmission de l'infection à VIH[64, 65]. Pour réduire encore plus le risque de transmission du VIH et pour qu'elles puissent profiter des potentiels bénéfices cliniques d'un traitement précoce, il est préférable de traiter les personnes infectées par le VIH le plus tôt possible, en tenant compte de l'acceptabilité du traitement par chacune d'entre elles.

Historiquement, les recommandations de traiter l'infection à VIH ont été basées principalement sur la numération des CD4. Les premières études ont démontré les bénéfices cliniques du traitement pour les patients présentant une immunodéficience importante[61, 66-69]. D'autres études ont plus tard démontré le bénéfice des traitements pour les patients chez qui la numération des CD4 était inférieure à 350 cellules par microlitre[70-72], puis pour ceux chez qui le nombre de CD4 se situait entre 350 et 550 cellules par microlitre[64]. Enfin, deux essais cliniques publiés en 2015 ont confirmé les bénéfices de l'instauration immédiate du traitement antirétroviral, peu importe la numération CD4.

Dans l'essai TEMPRANO[55], mené en Afrique de l'Ouest, 2 056 sujets chez qui la mesure des CD4 était inférieure à 800 cellules par microlitre et ne satisfaisant pas aux critères de l'OMS qui leur auraient permis de commencer un traitement ont été répartis aléatoirement en quatre groupes soumis à l'une des stratégies suivantes : 1) retarder le traitement antirétroviral selon les critères de l'OMS ; 2) retarder le traitement antirétroviral, mais commencer un traitement contre l'infection tuberculeuse latente à l'isoniazide ; 3) commencer immédiatement une thérapie antirétrovirale ; 4) commencer immédiatement une thérapie antirétrovirale et un traitement contre l'infection tuberculeuse latente à l'isoniazide. Avec la thérapie antirétrovirale immédiate, le risque de décès ou de maladies sévères associées au VIH était diminué de 44 % au total ainsi que dans le groupe des sujets chez qui la numération des CD4 était d'au moins 500 cellules par microlitre. De la même manière, ce risque était diminué au total de 35 %, de façon indépendante, par le recours à un traitement prophylactique à l'isoniazide contre la tuberculose.

Dans l'essai START[54], 4 685 sujets venant de 35 pays, ayant reçu un diagnostic d'infection par le VIH depuis une médiane d'un an et ayant plus de 500 cellules CD4 par microlitre ont été suivis durant trois ans en moyenne. Après répartition aléatoire, 2 326 d'entre eux ont reçu un traitement antirétroviral immédiat et les 2 359 autres ont reçu un traitement antirétroviral lorsque la concentration de leurs CD4 diminuait à 350 cellules par microlitre ou lorsqu'ils développaient une condition clinique rendant le traitement indiqué. Cet essai a été interrompu prématurément, après que 96 événements – maladies définissant le sida, autres événements sérieux ou décès – soient survenus dans le groupe traitement retardé, comparativement à 42 événements des mêmes types dans le groupe traitement immédiat (HR [*hazard ratio*] = 0,43). Ainsi, le traitement immédiat a réduit les maladies définissant le sida de 72 % ($p < 0,001$), les événements sérieux non associés au sida de 49 % ($p = 0,04$) et les décès pour toute cause de 42 % ($p = 0,13$).

D'autres études regroupant plusieurs cohortes montrent des avantages à faire commencer le traitement au-dessus des seuils de 350 cellules CD4 par microlitre[73-76] ou de 500 cellules CD4 par microlitre[77-79]. Au final, ces études soutiennent la recommandation générale de traiter toutes les personnes ayant une infection chronique à VIH, peu importe la concentration de CD4 mesurée chez elles (A-I). Enfin, selon d'autres études de cohortes, le traitement précoce de l'infection par le VIH, même à une numération de CD4 supérieure à 350 cellules par microlitre, favoriserait la normalisation de la numération de ces cellules et une plus fréquente normalisation des autres marqueurs que sont le pourcentage de lymphocytes CD4 et le rapport CD4/CD8[38, 63, 80, 81].

Dans certaines populations, le début d'un traitement antirétroviral immédiat, soit le jour même du diagnostic d'infection à VIH, a augmenté la rétention en soins médicaux après ce diagnostic. Cela a été observé dans quelques études, dont une qui a été menée en Afrique du Sud et dans laquelle 377 participants ont été répartis, de façon aléatoire, pour commencer le traitement antirétroviral soit le jour du diagnostic, soit après quelques visites durant lesquelles un counselling était fait selon les standards de soins et incluait de l'information sur l'importance de l'adhésion au traitement. Les patients faisant partie du groupe début immédiat ont été plus nombreux à obtenir une charge virale indétectable après dix mois de suivi (64 % contre 51 %)[82]. Une étude semblable, menée en Haïti cette fois, a mené à des conclusions similaires[83]. Il ressort d'une méta-analyse[84] portant sur des essais cliniques et des cohortes que le fait de commencer le traitement dans les quatorze premiers jours après un diagnostic augmente le nombre de patients ayant entrepris un traitement dans les trois premiers mois, ce qui, dans les essais inclus dans cette analyse, mène à un plus grand nombre de suppressions virales et plus de rétention en soins après 12 mois. Cette stratégie n'a toutefois pas été testée dans le cadre d'essais randomisés menés dans des pays développés où la prévalence de la tuberculose est plus basse et où l'organisation des soins ainsi que l'accès aux soins sont différents. Des études états-uniennes comportant surtout des cohortes formées de personnes pour qui la liaison aux soins est problématique rapportent une bonne acceptabilité de cette stratégie[85] et un contrôle viral plus rapide comparativement à ce qui a été habituellement observé dans le passé par d'autres auteurs[86-88]. Pour l'instant, cette approche reste à valider dans notre population, mais elle pourrait être bénéfique lorsque les temps d'attente associés à l'approche traditionnelle en ce qui concerne l'instauration du traitement représentent, pour les patients, une barrière à la liaison aux soins.

Encadré 4. Recommandation pour le traitement de l'infection chronique
En raison des bénéfices cliniques observés, il est recommandé de traiter le plus tôt possible toutes les personnes ayant une infection chronique à VIH, peu importe la numération des CD4 (A-I). Le fait de commencer le traitement le jour même où il reçoit son diagnostic pourrait être bénéfique pour le patient lorsque l'attente qu'implique l'approche traditionnelle au regard de l'instauration de son traitement représente une barrière à la liaison aux soins. Cependant, les bénéfices de cette stratégie doivent être validés dans le contexte des soins.

7.1.3. L'instauration d'une thérapie antirétrovirale chez des contrôleurs d'élite

Est définie comme un « contrôleur du VIH », aussi appelé « contrôleur d'élite », une personne chez qui la charge virale reste indétectable ou inférieure à 50 copies par millilitre durant plus d'un an en l'absence de tout traitement antirétroviral[89]. Environ une personne infectée par le VIH sur 300[89] répond aux critères du contrôleur d'élite (*elite controller* ou *aviremic controller*, en anglais). Ce dernier peut présenter, à l'occasion, des charges virales détectables de plus de 50 copies, pourvu que ces mesures ne soient pas consécutives. Malgré la charge virale indétectable, il persiste une activation immune qui peut mener à une déplétion des cellules CD4 avec le temps ainsi qu'à une augmentation de la fréquence d'athérosclérose[90, 91] et d'hospitalisation[92]. Aucune étude n'ayant été menée en vue de démontrer les bénéfices cliniques du traitement pour ces patients, il n'est pas possible de faire une recommandation, à l'heure actuelle, sur celui-ci. Cependant, on a pu démontrer que le traitement antirétroviral pourrait diminuer les marqueurs d'activation immunitaire chez ces patients[93]. Il peut y avoir un avantage théorique au traitement des contrôleurs d'élite, surtout ceux qui présentent un déclin des cellules CD4 ou des manifestations cliniques.

7.1.4. L'instauration d'une thérapie antirétrovirale dans un contexte d'infection opportuniste aiguë

Dans un contexte d'infection opportuniste (IO) aiguë, l'instauration de la thérapie antirétrovirale vise l'amélioration de la fonction immunitaire aux fins :

- d'une résolution plus rapide de l'IO ;
- de la diminution de la mortalité ;
- de la réduction du risque d'une seconde IO.

Les bénéfices de l'instauration immédiate d'une thérapie antirétrovirale durant une IO aiguë sont clairement démontrés dans le cas des pathogènes pour lesquels il n'existe aucun traitement spécifique efficace. Ainsi, des études ont mis en évidence la résolution de la cryptosporidiose[94-97], des microsporidioses[98], de la leucoencéphalopathie multifocale progressive[99-101] et du sarcome de Kaposi[102-104] grâce à l'amélioration de la fonction immunitaire, elle-même attribuable à la thérapie antirétrovirale.

Les arguments à l'encontre de l'instauration d'une thérapie antirétrovirale précoce dans un contexte d'IO sont :

- la toxicité du traitement spécifique de l'infection opportuniste s'additionnant à celle des antirétroviraux ainsi que les interactions médicamenteuses entre les composantes de ces deux thérapies ;

- le risque de syndrome de reconstitution immunitaire (voir la section 7.3.1) ;

Certaines études publiées ont démontré de façon satisfaisante les bénéfices de la thérapie antirétrovirale précoce après le diagnostic d'une IO pour laquelle il existe un traitement spécifique. L'essai clinique ACTG 5164[105] a servi à comparer deux stratégies chez des patients ayant une IO autre que la tuberculose : le traitement immédiat (instauration de la thérapie antirétrovirale dans les quatorze jours suivant le début du traitement de l'IO) et le traitement différé (instauration de la thérapie antirétrovirale plus de six semaines après le début du traitement de l'IO). Chaque groupe comptait 141 sujets. Pour le groupe traitement immédiat, on a enregistré un moins grand nombre de décès et de nouveaux événements définissant le sida que pour le groupe traitement différé (20 contre 34 ; $p = 0{,}035$). Aussi, le temps écoulé avant que ne se remarque une progression de la maladie (décès ou nouvel événement définissant le sida) était plus long dans le premier groupe que dans le second (rapport de cote : 0,53 ; $p = 0{,}023$). Mentionnons ici que la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* était la plus représentée (63 % des cas) parmi les IO affectant les sujets enrôlés dans cette étude et que les patients atteints qui devaient être intubés pour insuffisance respiratoire en étaient exclus. Peu de patients inclus dans l'étude présentaient des infections opportunistes au *Mycobactérium* du complexe *avium* (2 %) ou à *Toxoplasma gondii* (5 %), si bien qu'il est difficile de faire des recommandations sur le début de la thérapie antirétrovirale pour ce type d'infections autrement qu'en se basant sur des opinions d'experts[2], lesquels recommandent toutefois un traitement antirétoviral précoce pour ces cas (B-III).

Après la publication de l'ACTG 5164 ont paru quelques études visant à comparer, à la suite d'un diagnostic de tuberculose pulmonaire, un traitement antirétroviral précoce à un traitement retardé par rapport au début de la prise des antituberculeux ; il s'agit notamment des études CAMELIA[106], ACTG 5221[107] et SAPIT[108]. L'étude CAMELIA a permis de comparer l'instauration précoce d'un traitement antirétroviral (deux semaines après le début des antituberculeux) à l'instauration retardée (huit semaines après le début des antituberculeux) dans une population de patients très immunosupprimés dont la médiane du décompte des CD4 était de 25 cellules par microlitre dans les deux groupes. Cette étude a montré une réduction statistiquement significative, soit de 38 %, de la mortalité dans le groupe thérapie antirétrovirale précoce, comparativement au groupe thérapie antirétrovirale retardée (8,28/100 personnes-années, contre 13,77/100 personnes-

années ; p = 0,006). Les deux autres études, au design similaire, permettaient de comparer un traitement antirétroviral précoce commencé après la prise d'antituberculeux (moins de deux semaines pour l'ACTG 5221 et moins de quatre semaines pour SAPIT) avec un traitement antirétroviral retardé entre huit et douze semaines après le début des antituberculeux chez des patients moins immunodéprimés que ceux de l'étude CAMELIA. En effet, la médiane du décompte des lymphocytes CD4 était de de 70 à 80 cellules par microlitre dans les deux groupes de l'ACTG 5221 et de 150 dans les deux groupes de l'étude SAPIT. Quoique ces deux études n'aient pas permis de démontrer une réduction ni de la mortalité ni de l'incidence de nouveaux événements définissant le sida avec une thérapie antirétrovirale précoce, une sous-analyse des patients chez qui le décompte des CD4 est < 50 cellules par microlitre a montré un bénéfice de la thérapie précoce dans cette population plus immunosupprimée des deux études. S'y ajoute l'étude TB-HAART[109], réalisée sur 1 538 sujets ayant une tuberculose pulmonaire prouvée et chez qui le décompte des CD4 était supérieur à 220 cellules par microlitre (avec une médiane à 367 cellules par microlitre), dont l'objectif était de comparer l'instauration d'un traitement antirétroviral précoce, soit deux semaines après le début des antituberculeux, à un traitement tardif entrepris jusqu'à six mois après le début des antituberculeux. L'étude n'a pas montré de différence entre l'effet du traitement précoce et celui du traitement retardé sur un paramètre d'évaluation englobant le décès, la récidive de tuberculose et l'échec du traitement de la tuberculose chez ces patients moins immunodéprimés que dans les trois études citées précédemment. Enfin, une méta-analyse de huit essais cliniques arrive à la même conclusion : les bénéfices d'une thérapie antirétrovirale précoce s'observent chez les patients quand le décompte des CD4 est inférieur à 50 cellules par microlitre, mais pas quand il est supérieur[110].

Une autre étude randomisée (étude COAT) avait pour objectif de comparer une thérapie antirétrovirale précoce à une thérapie antirétrovirale retardée entreprise par des patients infectés par le VIH chez qui l'on avait diagnostiqué une méningite à cryptocoque traitée avec de l'amphotéricine B désoxycholate et du fluconazole. L'analyse intérimaire a fait ressortir, après la randomisation des 177 patients, que la mortalité, après 26 semaines de traitement, était significativement plus élevée dans le groupe thérapie antirétrovirale précoce, formé de patients qui avaient commencé leur thérapie d'une à deux semaines après le diagnostic de cryptococcose, que dans le groupe thérapie antirétrovirale retardée, dans lequel la thérapie avait commencé plus de cinq semaines après le diagnostic (45 % contre 30 % ; p = 0,03 ; rapport de risque = 1,73). La différence de mortalité était encore plus significative durant les 8 à 30 premiers jours du suivi (p = 0,007). L'étude n'a pas permis de déterminer si cette mortalité accrue dans le groupe

thérapie antirétrovirale précoce était due aux complications directes de la méningite et à ses séquelles ou au syndrome de reconstitution immunitaire, mais elle a permis d'établir qu'un décompte de globules blancs inférieur à 5 cellules par millilitre dans le liquide céphalorachidien au moment du diagnostic de cryptococcose était associé à une mortalité plus élevée. À la suite de cette analyse, l'étude a été interrompue de façon prématurée[111]. Cela dit, la période d'attente avant le début de la thérapie antirétrovirale pourrait devoir être plus longue pour les patients ayant une cryptococcose méningée lorsqu'ils présentent également une hypertension intracrânienne[112] ; ainsi, le moment idéal pourrait se situer entre deux et dix semaines après le début du traitement contre la cryptococcose méningée (B-III).

Quoique les essais ACTG 5164, CAMELIA, ACTG 5221, SAPIT et COAT aient permis aux chercheurs de clarifier la conduite à tenir dans le contexte de certaines IO, les facteurs favorables ou défavorables à l'instauration d'une thérapie antirétrovirale doivent être pris en considération. La motivation du patient à suivre deux traitements en même temps doit elle aussi être évaluée.

Pour compléter ce qui a été dit au sujet de la tuberculose chez le patient infecté par le VIH, mentionnons ici que certains autres aspects doivent être pris en compte. Plusieurs études montrent que l'administration concomitante d'un traitement d'induction antituberculeux et d'une thérapie antirétrovirale est associée à un taux élevé d'effets indésirables, en particulier la neuropathie périphérique, les éruptions cutanées et l'hépatotoxicité[113, 114]. Il faut préciser que plusieurs combinaisons d'antirétroviraux et de rifamycines sont contre-indiquées ou requièrent un ajustement posologique puisque les rifamycines sont des inducteurs des cytochromes[115].

Aussi, le traitement intermittent de la tuberculose (une ou deux fois par semaine) se révèle risqué pour les patients infectés par le VIH parce que l'on observe un taux plus élevé en ce qui concerne le développement d'une résistance aux rifamycines, particulièrement chez les patients les plus fortement immunosupprimés[116-118]. Pour ces patients, on préconise donc un traitement quotidien avec des antituberculeux pendant la phase d'induction ; pendant la phase d'entretien, on peut avoir recours soit à un traitement quotidien, soit à un traitement administré trois fois par semaine[117-119].

Plusieurs études font état de la régression du sarcome de Kaposi chez les patients sous thérapie antirétrovirale[102-104] et de la diminution de son incidence depuis l'introduction des trithérapies hautement actives[120]. Cette néoplasie est due au virus HHV-8, et il n'existe pas d'antiviral spécifique pour la traiter. L'instauration d'une thérapie antirétrovirale est donc recommandée dans

tous les cas (A-II). Une chimiothérapie peut être indiquée si la maladie est non localisée. Il est conseillé d'obtenir l'opinion d'un oncologue.

Enfin, la thérapie antirétrovirale des patients présentant des symptômes et qui développent une infection opportuniste ne doit pas être interrompue à moins d'un risque important de toxicité, d'intolérance ou d'interactions médicamenteuses. Dans ces cas, on doit d'abord envisager de modifier le traitement antirétroviral en établissant une combinaison plus adéquate.

Encadré 5. Recommandations pour l'instauration d'une thérapie antirétrovirale dans un contexte d'infection opportuniste aiguë

En général, il est recommandé au patient atteint d'une infection opportuniste (IO) pour laquelle il n'existe aucun traitement efficace (cryptosporidiose, microsporidioses, leucoencéphalopathie multifocale progressive et sarcome de Kaposi) de commencer une thérapie antirétrovirale le plus tôt possible (A-I). Dans le cas des IO pour lesquelles il existe un traitement spécifique efficace, la décision de faire commencer, précocement ou non, une thérapie antirétrovirale dépendra de l'IO diagnostiquée et du niveau d'immunosuppression du patient.

Situations cliniques	Conduites
IO sans traitement spécifique : • cryptosporidiose • microsporidioses • leucoencéphalopathie multifocale progressive	Faire commencer à prendre les antirétroviraux (ARV) le plus tôt possible (A-I).
Néoplasie : • sarcome de Kaposi cutané modéré • lymphome non hodgkinien	Faire commencer à prendre les ARV le plus tôt possible (A-I).
Pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*	Faire commencer à prendre les ARV le plus tôt possible (A-I).
Toxoplasma	Faire commencer à prendre les ARV dans les deux à trois semaines (B-III).
Mycobacterium du complexe *avium* disséminé	Faire commencer à prendre les ARV le plus tôt possible (B-III).
Tuberculose	CD4 < 50 : ajouter les ARV à l'intérieur des deux semaines suivant le début de la prise des antituberculeux (A-I). CD4 > 50 : faire commencer à prendre les ARV au moins deux à quatre semaines, mais pas plus de huit à douze semaines, après le début de la prise des antituberculeux (A-I).
Méningite à cryptocoques	Faire commencer à prendre les ARV un minimum de deux semaines après le début du traitement de cette infection, soit à la fin du traitement antifongique d'induction (A-I). Il est probablement indiqué de retarder encore plus le début d'une thérapie antirétrovirale en présence d'hypertension intracrânienne et/ou d'un décompte de globules blancs dans le liquide céphalorachidien inférieur à 5 cellules par millilitre au moment du diagnostic de la cryptococcose ; pour ces patients, il pourrait être indiqué d'attendre jusqu'à dix semaines (B-II).

7.1.5. Les personnes asymptomatiques qui risquent de transmettre l'infection à VIH

L'efficacité du traitement pour la prévention de la transmission du VIH a été démontrée par l'essai HTPN 052 mené auprès de 1 763 couples sérodifférents, presque tous hétérosexuels[64]. Dans cet essai à répartition aléatoire, un groupe a reçu un traitement précoce alors que la numération des CD4 se situait entre 350 et 550 cellules par microlitre, et la transmission du VIH dans ce groupe a été comparée à celle du groupe dans lequel le traitement a été différé jusqu'à l'apparition d'une manifestation clinique du sida ou la baisse des CD4 sous le seuil de 250 cellules par microlitre. Un seul cas de transmission lié au partenaire infecté a été observé dans le groupe traité précocement, comparativement à 27 cas dans le groupe dont le traitement a été différé.

D'autres données sur la transmission sont tirées de l'étude PARTNER[65] ; celle-ci a permis de suivre, durant plus d'un an, 1 166 couples sérodifférents, hétérosexuels ou homosexuels masculins, dans lesquels la personne infectée avait une charge virale indétectable sous traitement. Aucun cas de transmission lié au partenaire infecté n'a été rapporté dans cette étude malgré que l'on ait compté environ 22 000 actes sexuels chez les couples homosexuels et que l'on en ait recensé environ 36 000 chez les couples hétérosexuels durant la période de suivi. Une autre phase de cette même étude[121] a permis d'élargir les conclusions en incluant 782 autres couples homosexuels masculins sérodiscordants dont le partenaire infecté avait une charge virale inférieure à 200 copies par millilitre et qui avaient des relations anales non protégées. Après deux années de suivi et un nombre estimé de 76 088 relations sexuelles non protégées, aucun cas de transmission phylogénétiquement reliée n'a été observé. Une méta-analyse[27] publiée par un groupe canadien conclut que le risque de transmission est négligeable lorsque la charge virale reste sous le seuil de 200 copies par millilitre au moyen d'une thérapie antirétrovirale. Cette position est reprise par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, dans un avis de santé publique mentionnant qu'il n'y a aucune preuve de transmission de l'infection par le VIH pendant les relations sexuelles orales, vaginales ou anales sans condom lorsque la personne vivant avec le VIH prend un traitement antirétroviral comme prescrit et que sa charge virale, mesurée par des analyses consécutives de laboratoire tous les quatre à six mois, se maintient à moins de 200 copies par millilitre de sang[26].

Encadré 6. Recommandation pour le traitement des personnes asymptomatiques qui risquent de transmettre l'infection à VIH à leurs partenaires
Le traitement de l'infection à VIH est recommandé pour les patients qui risquent de transmettre l'infection à leurs partenaires, indépendamment du niveau des cellules CD4 (A-I). Ce traitement doit viser une charge virale indétectable.

7.2. Le choix du traitement antirétroviral de première intention

Les études cliniques sur les traitements de première intention permettent d'affirmer que certaines combinaisons d'antirétroviraux sont préférables à d'autres. Les combinaisons de première intention doivent être individualisées, en fonction particulièrement des comorbidités et de la comédication.

Sauf indication contraire, les études retenues pour appuyer les recommandations sont des études prospectives à répartition aléatoire menées avec des patients qui n'avaient jamais pris d'antirétroviraux et qui ont été suivis pendant au moins 48 semaines (voir le tableau A5).

Les **combinaisons préconisées** doivent être envisagées en premier lieu. Plusieurs études cliniques démontrent qu'elles ont une efficacité et une durabilité optimales. Ces combinaisons sont bien tolérées et faciles d'utilisation du fait d'un nombre de prises réduit et d'un moindre potentiel d'interactions médicamenteuses. Les **solutions de rechange** seront envisagées en second lieu, en raison d'une efficacité moins probante, d'une plus grande toxicité ou du potentiel d'interactions médicamenteuses multiples. Elles peuvent être utilisées lorsque les combinaisons préconisées sont inaccessibles compte tenu des politiques de remboursement des médicaments ou contre-indiquées à cause d'une comorbidité, de conditions particulières ou d'une toxicité. Les **combinaisons non recommandées** sont à éviter, sauf si leurs bénéfices potentiels peuvent surpasser les risques. Les **combinaisons contre-indiquées** ne devraient jamais être utilisées.

7.2.1. Les combinaisons préconisées

Les combinaisons préconisées incluent un inhibiteur de l'intégrase non potentialisé et un ou deux inhibiteurs, nucléosidiques ou nucléotidiques, de la transcriptase inverse (INTI). Le raltégravir, le dolutégravir et le bictégravir sont recommandés comme inhibiteur de l'intégrase pour les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux.

Le raltégravir

Le raltégravir est le premier inhibiteur de l'intégrase à avoir été commercialisé. Sa non-infériorité par rapport à l'éfavirenz, lorsqu'il est administré avec deux INTI, a été démontrée dans une étude de phase II[122] et une étude de phase III[123]. Dans l'étude STARTMRK de phase III, à répartition aléatoire, 563 sujets ont reçu du raltégravir ou de l'éfavirenz avec la combinaison ténofovir disoproxil/emtricitabine comme traitement de fond. Les résultats après 48 semaines montrent une charge virale indétectable chez plus de 80 % des sujets des deux groupes. En outre, le raltégravir avait moins d'effets indésirables sur le système nerveux central. Après 240 semaines, on a observé que le raltégravir était mieux toléré que l'éfavirenz, amenant des résultats supérieurs encore selon l'analyse en intention de traiter[124].

Le raltégravir a été comparé aux inhibiteurs de la protéase dans l'essai ACTG 5257[125]. Dans cet essai, à répartition aléatoire, 1 809 sujets ont reçu un traitement de fond à base de ténofovir disoproxil/emtricitabine avec soit du raltégravir, soit du darunavir ou de l'atazanavir, les deux derniers potentialisés par du ritonavir. Après 96 semaines, il n'y avait pas de différences entre les taux d'échecs virologiques établis pour les trois régimes thérapeutiques. Cependant, on observait plus d'échecs liés à la faible tolérance dans les groupes atazanavir et darunavir que dans le groupe raltégravir, et l'atazanavir a été moins bien toléré que le darunavir puisque l'on doit au premier un taux d'abandons plus élevé attribuable à l'hyperbilirubinémie. En combinant l'efficacité virologique et les abandons de traitement pour cause de faible tolérance, le raltégravir s'est avéré supérieur aux deux régimes à base d'inhibiteur de la protéase (IP). Une nouvelle formulation de raltégravir à prendre une fois par jour (Isentress HD^{MD} 600 mg, 2 comprimés) a été comparée à la formulation de 400 milligrammes (mg) à prendre deux fois par jour, ce qui a permis de démontrer sa non-infériorité après 48 semaines[126] et après 96 semaines de traitement[127]. Bien qu'elle n'ait pas été étudiée avec l'administration concomitante de ténofovir alafénamide/ emtricitabine, on peut penser que son efficacité serait semblable à celle qui a été observée dans les études menées avec les autres traitements de fond (A-III). Le raltégravir a l'avantage d'être recommandé durant la grossesse en raison de son innocuité observée chez un nombre important de femmes exposées ; il constitue ainsi une option de choix pour les femmes en âge de procréer.

Le dolutégravir

Le dolutégravir est un inhibiteur de l'intégrase qui présente une plus haute barrière génétique à la résistance que le raltégravir et qui peut être pris sans potentialisateur, une fois par jour. Chez des patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux, ll s'est révélé non inférieur au raltégravir après 48 et 96 semaines de traitement dans l'essai SPRING, qui a été mené à double insu chez 822 sujets[128]. Environ 40 % des sujets ont reçu comme traitement de fond de l'abacavir/lamivudine et 60 %, du ténofovir disoproxil/emtricitabine ; les taux de réponse sont semblables dans les deux groupes de l'étude, peu importe le traitement de fond reçu. Dans l'étude SINGLE à double insu portant sur 833 sujets, le dolutégravir combiné à l'abacavir et à la lamivudine s'est aussi révélé supérieur à l'éfavirenz coformulé avec le ténofovir disoproxil et l'emtricitabine après 48 et 96 semaines de traitement en raison d'une meilleure tolérance[129, 130]. Dans une autre étude ouverte portant sur 484 sujets, le dolutégravir a été comparé au darunavir potentialisé par le ritonavir, tous les deux administrés avec du ténofovir disoproxil/emtricitabine ou de l'abacavir/lamivudine. Le dolutégravir s'est avéré supérieur au darunavir après 48 semaines de traitement, ayant entraîné moins de diarrhées et d'abandons de traitement[131]. Dans l'étude ARIA[132], portant sur 495 femmes jamais traitées, le dolutégravir combiné à l'abacavir et à la lamivudine s'est révélé plus efficace que l'atazanavir administré avec du ritonavir et une coformulation de ténofovir disoproxil et d'emtricitabine après 48 semaines.

Les bithérapies à base de dolutégravir et de lamivudine ont été testées chez des patients jamais traités auparavant. Les études GEMINI 1 et 2[133] ont été menées en parallèle ; elles comptaient 1 441 participants au total, n'ayant jamais été traités et chez qui la charge virale était inférieure à 500 000 copies par millilitre. Ceux-ci ont été répartis aléatoirement pour recevoir, en double aveugle, un comprimé de dolutégravir 50 mg soit en bithérapie avec un comprimé de lamivudine 300 mg une fois par jour, soit en trithérapie avec un comprimé coformulé de ténofovir disoproxil fumarate 300 mg et d'emtricitabine 200 mg une fois par jour. Après 48 semaines de traitement, la non-infériorité de la bithérapie a été confirmée dans chacune des deux études, la charge virale étant inférieure à 50 copies chez 91 % des patients dans les groupes bithérapie et chez 93 % des patients dans les groupes trithérapie. Les données après 96 semaines confirment à nouveau la non-infériorité de la bithérapie et l'absence de résistance au moment où est constaté l'échec virologique[134]. Dans une autre étude non comparative[135] portant sur 120 participants n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, l'administration d'une bithérapie de dolutégravir et de lamivudine a permis qu'après 24 semaines, 90 % des participants aient une charge virale

inférieure à 50 copies par millilitre, mais un participant non observant a développé une résistance à la lamivudine (mutation 184V) et au dolutégravir (mutation 263R/K).

Dans ces études, le dolutégravir a entraîné une augmentation plus importante de la créatinine sérique que le comparateur en raison de son effet inhibiteur des transporteurs d'efflux dans le tubule rénal qui, comme pour le cobicistat (voir plus loin à la section 7.2.2.3), ne reflète pas une baisse du degré de filtration glomérulaire. Lorsqu'il est administré en période de conception, le dolutégravir a été associé à un risque accru de malformations du tube neural chez les nouveaux-nés[136]. Pour cette raison, son utilisation n'est pas préconisée, mais il représente tout de même une solution de rechange pour les femmes en âge de procréer qui n'ont pas recours à un moyen de contraception efficace (voir la section 9).

Le bictégravir

Le bictégravir, un autre inhibiteur de l'intégrase, se présente uniquement en coformulation avec le ténofovir alafénamide et l'emtricitabine ; il peut être pris en un comprimé par jour, avec ou sans nourriture. Cette coformulation a été comparée, dans deux essais pivots (ou *de phase III*) portant chacun sur plus de 700 sujets, à la coformulation dolutégravir/abacavir lamivudine (essai 1489[137]) et à la prise d'un comprimé de dolutégravir administré avec un comprimé de l'association ténofovir alafénamide et emtricitabine (essai 1490[138]). Dans ces deux études menées en double aveugle, l'association contenant du bictégravir s'est révélée non inférieure à son comparateur, après 48 semaines et après 96 semaines[139, 140] de traitement, avec des hauts niveaux de suppression virologique et une absence de résistance lors de l'échec dans chacun des groupes des études. Nous manquons de données actuellement pour pouvoir recommander le bictégravir aux femmes enceintes ou aux femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyen contraceptif (voir la section 9).

7.2.1.1. Considérations sur les INTI

Au début de l'ère des trithérapies, la plupart des combinaisons d'INTI de première intention comprenaient un analogue de la thymidine, soit la zidovudine ou la stavudine, en association avec la lamivudine. Ces combinaisons se sont avérées efficaces sur cinq ans[141-143], mais la stavudine et la zidovudine ont été associées à la lipoatrophie. Les analogues de la thymidine ne sont donc plus préconisés comme traitement de fond pour les patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux. Ils ont été remplacés par les combinaisons abacavir/lamivudine, ténofovir disoproxil/lamivudine et ténofovir disoproxil ou alafénamide/emtricitabine, mieux tolérées.

7.2.1.1.1. L'abacavir combiné avec la lamivudine

Efficacité

L'abacavir/lamivudine s'est avéré efficace dans de nombreuses études lorsqu'il a été administré avec un inhibiteur de l'intégrase[128, 129]. Cependant, les résultats de l'étude ACTG 5202, qui visait à comparer les combinaisons abacavir/lamivudine et ténofovir disoproxil/emtricitabine administrées en double aveugle avec l'éfavirenz ou l'atazanavir potentialisé, montrent un taux plus élevé d'échecs virologiques avec la combinaison abacavir/lamivudine dans le groupe de participants chez qui la charge virale initiale était supérieure à 100 000 copies par millilitre[144].

En contrepartie, l'analyse *a posteriori* de six études à répartition aléatoire portant sur la combinaison abacavir/lamivudine n'a pas fait ressortir cette différence entre les patients chez qui la charge virale initiale était supérieure à 100 000 copies par millilitre et ceux chez qui la charge virale initiale était inférieure à 100 000 copies par millilitre[145]. De plus, dans certains essais portant sur les inhibiteurs de l'intégrase (INI), l'éfavirenz, le lopinavir ou le darunavir, l'usage de l'abacavir ou du ténofovir comme traitement de fond menait à des réponses virologiques similaires chez les sujets ayant des charges virales supérieures à 100 000 copies par millilitre à leur entrée dans l'étude[128, 131, 146, 147].

Réaction d'hypersensibilité

L'abacavir peut provoquer une hypersensibilité médicamenteuse. Cette réaction immunitaire peut être grave, particulièrement si le traitement se poursuit après l'apparition des symptômes ou si l'abacavir est prescrit à nouveau après une période d'arrêt de traitement. Les personnes porteuses de l'allèle HLA-B* 5701 sont particulièrement vulnérables à cette réaction, le risque relatif étant parmi les plus élevés jamais établis entre un gène HLA et une condition de santé[148]. Les symptômes de l'hypersensibilité ne sont pas spécifiques ; celle-ci peut être confirmée par une réaction au test épicutané (application sur la peau d'une faible quantité d'abacavir)[149]. Ce test est peu répandu et son utilisation n'est pas recommandée pour justifier la réintroduction de l'abacavir. Même si le diagnostic clinique d'hypersensibilité n'est pas spécifique, il suffit à justifier l'abandon définitif de l'abacavir, étant donné l'issue potentiellement fatale d'un second épisode. Le dépistage préalable par un test de laboratoire du gène HLA-B* 5701 réduit grandement le risque d'hypersensibilité à l'abacavir et élimine l'occurrence d'hypersensibilité avec un test positif de réaction cutanée[150]. La décision de prescrire l'abacavir devrait être fondée sur les résultats du dépistage du HLA-B* 5701.

Encadré 7. Recommandations pour le dépistage de l'allèle HLA-B* 5701
Le dépistage de l'allèle HLA-B* 5701 doit être fait une seule fois, idéalement au début de la prise en charge de la personne infectée par le VIH (A-I). Il ne faut jamais prescrire l'abacavir aux personnes porteuses de cet allèle. Les personnes qui prennent déjà de l'abacavir et qui le tolèrent n'ont pas à être soumises au dépistage du HLA-B* 5701, mais le résultat de ce test pourrait éventuellement aider le clinicien au regard de la reprise de ce traitement en cas d'arrêt de l'abacavir.

Controverse sur les complications cardiovasculaires

Des données de l'étude de cohortes D:A:D[151] laissent croire à un risque accru d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde) chez les patients traités avec l'abacavir (rapport de cote : 1,9) ou avec la didanosine (rapport de cote : 1,49). Dans le cas de l'abacavir, un tel risque est associé à l'utilisation courante ou récente (dans les six derniers mois) du médicament et il disparaît quand cesse cette utilisation. Sur une période plus longue, le risque de maladie cardiovasculaire est atténué (rapport de cote : 1,68), mais il semble cumulatif.

Dans une sous-étude de l'étude SMART[70], on a comparé les sujets traités avec l'abacavir à leur entrée dans l'étude, ceux qui recevaient de la didanosine et les autres. L'abacavir a encore ici été associé à un risque accru d'infarctus du myocarde, surtout chez les sujets présentant cinq facteurs de risque ou plus de maladie cardiovasculaire et chez ceux qui affichaient un électrocardiogramme anormal à leur entrée dans l'étude[152]. Une étude de la Swiss HIV Cohort montre une association entre l'exposition cumulative à l'abacavir et le risque d'événements cardiovasculaires[153]. Une étude publiée à partir de données administratives québécoises montrait aussi une association entre l'usage de l'abacavir et les infarctus du myocarde, mais les facteurs de risque cardiovasculaires n'étaient pas pris pleinement en compte[154].

Un effet de cohorte n'est pas exclu pour expliquer les résultats de ces études. Le fondement biologique demeure controversé ; en outre, les analyses rétrospectives de 52 études cliniques[155] et d'études ACTG[156] ne soutiennent pas ces résultats. Aux États-Unis, une méta-analyse de la Food and Drug Administration portant sur 26 essais comparatifs n'a pas démontré non plus d'association entre l'abacavir et l'infarctus du myocarde[157]. L'absence de lien avec les maladies cardiovasculaires se vérifie majoritairement parmi les patients qui ont reçu l'abacavir en tant que traitement de première intention[155, 156].

En somme, le risque de maladie cardiovasculaire engendré par l'abacavir semble plus important dans les populations qui présentent déjà un risque élevé au regard d'une telle maladie. Compte tenu de la discordance des données et de la toxicité potentielle des autres options, l'abacavir demeure un traitement de fond recommandé pour les personnes qui ont eu au préalable un test HLA-B* 5701 négatif. Aussi, certaines données laissent croire qu'il faut user de prudence avec les patients chez qui la charge virale est supérieure à 100 000 copies par millilitre lorsque l'abacavir est administré avec de l'éfavirenz ou de l'atazanavir en première intention[144] (B-I).

7.2.1.1.2. Le ténofovir disoproxil combiné avec la lamivudine ou l'emtricitabine

Le ténofovir disoproxil est un promédicament du ténofovir diphosphate. Les combinaisons ténofovir disoproxil/lamivudine[158, 159] et ténofovir disoproxil/emtricitabine[160-162] ont démontré être au moins aussi efficaces qu'un comparateur de type inhibiteur de la thymidine lorsqu'elles sont administrées avec de l'éfavirenz.

La combinaison de ténofovir disoproxil/emtricitabine a entraîné une plus grande baisse de la densité osseuse au niveau lombaire et au niveau de la hanche que la combinaison abacavir/lamivudine dans l'ACTG 5224s[163]. Cet essai, qui est une sous-étude portant sur 266 sujets de l'essai ACTG 5202 [144], n'a pas fait ressortir de différences quant au nombre de fractures après 96 semaines entre les différentes combinaisons d'INTI. La cohorte EuroSIDA, pour laquelle on a analysé les données sur les fractures qui se sont produites au cours du suivi de 86 118 personnes-années (11 820 personnes), a montré une association statistiquement significative entre le risque de fracture et l'usage du ténofovir disoproxil, indépendamment des autres facteurs de risque[164]. Les combinaisons à base de ténofovir disoproxil entraînent aussi une faible augmentation de la créatinine, menant à une baisse de la filtration glomérulaire estimée de 3,92 millilitres par minute (ml/min) par rapport au comparateur tel qu'il a été mesuré dans une méta-analyse portant sur dix-sept études[165]. Cet effet semble être stable dans le temps[166]. Le ténofovir disoproxil est également associé à des tubulopathies se manifestant par une protéinurie tubulaire, une hypophosphatémie et, plus rarement, le syndrome de Fanconi[167].

L'emtricitabine est un INTI qui peut être utilisé de façon interchangeable avec la lamivudine[168]. La combinaison ténofovir disoproxil/lamivudine est une solution de rechange qui a été particulièrement étudiée avec l'éfavirenz, la doravirine[169] et le lopinavir/ritonavir[158, 170].

7.2.1.1.3. Le ténofovir alafénamide combiné avec l'emtricitabine

Comparé au ténofovir disoproxil, le ténofovir alafénamide, un autre promédicament du ténofovir diphosphate, a une demi-vie plasmatique plus longue et il permet d'atteindre une concentration intracellulaire plus élevée avec une concentration plasmatique de ténofovir de 91 % inférieure, ce qui réduit le potentiel d'effets secondaires rénaux et osseux. Ce médicament a été comparé en aveugle au ténofovir disoproxil donné en combinaison avec l'emtricitabine, l'elvitégravir et le cobicistat à des patients n'ayant jamais reçu de traitement, dans deux études à répartition aléatoire[171]. Dans ces deux études portant au total sur 1 733 sujets, chez au moins 90 % d'entre eux la charge virale était indétectable (< 50 copies par millilitre) après 48 semaines de traitement, dans chacun des groupes, et la non-infériorité du ténofovir alafénamide est démontrée. De plus, les effets rénaux et osseux attribués au ténofovir disoproxil étaient réduits puisque l'on observait moins de cas de protéinurie et moins de baisse de la densité osseuse avec le ténofovir alafénamide. En raison de son innocuité rénale, une adaptation des doses de ténofovir alafénamide n'est pas requise si le débit de filtration glomérulaire est supérieur à 30 ml/min[172]. En raison de son métabolisme qui peut être modifié par les inhibiteurs puissants des cythochomes 3A4 comme le ritonavir ou le cobicistat, sa dose doit être réduite de 25 à 10 mg lorsqu'une association d'antirétroviraux inclut ces potentialisateurs. Le ténofovir alafénamide combiné avec l'emtricitabine a été étudié, chez les patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux, en association avec l'elvitégravir/cobicistat, le bictégravir, le dolutégravir et le darunavir/cobicistat. Une autre étude démontre qu'avec le remplacement du ténofovir disoproxil/emtricitabine par le ténofovir alafénamide/emtricitabine, la suppression virale se maintient après 48 semaines, peu importe que le troisième agent soit un inhibiteur de la protéase, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ou un inhibiteur de l'intégrase[173].

7.2.1.1.4. Les autres INTI

Certains INTI ne sont plus recommandés en raison de leur toxicité ; par exemple, la stavudine peut causer la lipoatrophie ou la neuropathie[174] et la didanosine a été associée à l'hypertension portale non cirrhotique[175].

Encadré 8. Recommandations pour les combinaisons d'INTI dans un traitement de première intention

Les combinaisons d'inhibiteurs, nucléosidiques ou nucléotidiques, de la transcriptase inverse (INTI) préconisées dans un traitement de première intention sont les suivantes, par ordre alphabétique :

- l'abacavir[(a)] + la lamivudine (A-I) ;
- le ténofovir alafénamide[(b)] + l'emtricitabine (A-I) ;
- le ténofovir disoproxil[(c)] + l'emtricitabine (A-I)

  ou

  alternativement, le ténofovir disoproxil[(c)] + la lamivudine (B-I), en combinaison avec la doravirine.

(a) Le test de dépistage du gène HLA-B* 5701 doit être négatif. L'utilisation de l'abacavir peut être envisagée avec précaution pour les patients présentant un risque de maladie cardiovasculaire. Il faut aussi faire preuve de prudence dans le cas des patients chez qui la charge virale dépasse 100 000 copies par millilitre si l'abacavir est utilisé avec de l'éfavirenz ou de l'atazanavir.

(b) Données disponibles à ce jour seulement en combinaison avec elvitégravir/cobicistat, bictégravir, dolutégravir, rilpivirine ou darunavir/cobicistat.

(c) Prescrire le ténofovir disoproxil avec précaution aux patients chez qui la fonction rénale est altérée ou lorsque le traitement comprend d'autres médicaments néphrotoxiques.

Encadré 9. Recommandations pour les régimes thérapeutiques dans un traitement de première intention
Les régimes thérapeutiques préconisés dans un traitement de première intention sont les suivants, par ordre alphabétique : • le bictégravir/ténofovir alafénamide/emtricabine (A-I) ; • le dolutégravir/abacavir/lamivudine (A-I) [(a)] ; • le dolutégravir + le ténofovir alafénamide/emtricitabine (A-I) ; • le dolutégravir + le ténofovir disoproxil/emtricitabine (A-I) ; • le dolutégravir/lamivudine (A-I) [(b, c)] ; • le raltégravir + le ténofovir disoproxil/emtricitabine (A-I) [(c)] ou le ténofovir alafénamide/emtricitabine (A-III) [(c)] ; • le raltégravir + l'abacavir/lamivudine (A-I) [(a, c)].
(a) Chez les patients qui ne sont pas porteurs d'hépatite B et qui ont eu un test négatif pour l'allèle HLA-B* 5701). (b) Chez les patients qui ne sont pas porteurs d'hépatite B et chez qui la charge virale est inférieure à 500 000 copies par millilitre. (c) Ce traitement ne devrait pas être entrepris avant l'obtention des résultats d'un test de résistance, compte tenu que la barrière génétique à la résistance pourrait être moindre avec ces régimes.

7.2.2. Les solutions de rechange

Les solutions de rechange doivent être envisagées en second lieu, soit en raison des interactions induites par la potentialisation requise avec les inhibiteurs de la protéase ou l'elvitégravir, soit parce que l'efficacité ou la tolérabilité sont moindres que celles des combinaisons préconisées. Les solutions de rechange incluent les combinaisons de deux INTI, en tenant compte des considérations énumérées à la section précédente (voir la section 7.2.1.1). Ces INTI sont administrés avec soit de l'elvitégravir, soit un INNTI, soit un IP. D'autres bithérapies que le dolutégravir associé à la lamivudine peuvent être envisagées dans les solutions de rechange.

7.2.2.1. Les INNTI

Les INNTI ont été initialement préconisés pour les traitements antirétroviraux de première intention, car le nombre de comprimés à prendre est généralement moindre que dans les régimes thérapeutiques à base d'IP.

Le désavantage majeur des INNTI, comme l'éfavirenz, la névirapine, la rilpivirine et la delavirdine, est leur barrière génétique fragile. Ainsi, advenant l'échec d'une thérapie comprenant un INNTI, le VIH devient plus souvent résistant à plusieurs médicaments de cette classe par l'entremise d'une seule mutation[176, 177]. La doravirine, quant à elle, présente un profil de résistance différent des autres INNTI quand un échec thérapeutique est constaté et elle demeure efficace *in vitro* en cas de mutation 103 N[178]. L'étravirine a une barrière génétique plus élevée que les INNTI de première génération. Elle peut être utilisée avec un IP après l'échec d'un traitement comprenant un INNTI de première génération si le nombre de mutations de résistance aux INNTI est limité[179]. Mais, puisqu'elle n'a pas été testée à grande échelle chez des patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux, l'étravirine ne peut donc pas être recommandée pour le traitement de première intention.

Plusieurs études comparatives démontrent l'efficacité de l'éfavirenz dans les traitements de première intention. Dans ces études pivots, l'éfavirenz a été comparé avec des IP et la névirapine.

L'éfavirenz a entraîné moins d'échecs virologiques et a été mieux toléré que la névirapine[180]. L'éfavirenz et l'atazanavir potentialisé par le ritonavir ont eu une efficacité similaire en combinaison avec de l'abacavir/lamivudine ou du ténofovir/emtricitabine chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux[181]. Lorsque l'éfavirenz a été comparé aux inhibiteurs de l'intégrase, il a eu une efficacité similaire à l'elvitégravir/cobicistat[182], mais a été moins efficace que le raltégravir[124] ou le dolutégravir[129] pour des raisons de tolérabilité. L'éfavirenz a été associé à une augmentation faible, mais significative, du risque de suicide ou de tentative de suicide dans une analyse regroupant les données de quatre essais prospectifs qui visaient à comparer l'éfavirenz à d'autres traitements[183]. Cependant, ni la cohorte rétrospective D:A:D ni les données administratives du Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System n'ont rapporté une telle association[184, 185]. Dans une petite étude, le changement de l'éfavirenz par la rilpivirine a amené, chez des sujets asymptomatiques, une amélioration des fonctions cognitives mesurée par des tests de neurocognition[186]. Pour toutes ces raisons, l'éfavirenz constitue une solution de rechange pour le traitement des patients jamais traités auparavant.

La névirapine a été comparée à l'éfavirenz dans l'essai 2NN[180]. Les échecs thérapeutiques et les abandons de traitement ont été moins nombreux parmi les patients traités avec l'éfavirenz, tandis que les toxicités hépatiques ont été plus fréquentes parmi les patients traités avec la névirapine. Dans les six premières semaines de traitement avec la névirapine, le risque de toxicité hépatique symptomatique est élevé pour les femmes chez qui la numération des CD4 est supérieure à

250 cellules par microlitre ainsi que pour les hommes chez qui la numération des CD4 est supérieure à 400 cellules par microlitre[187, 188]. L'essai Verxve a démontré qu'une formulation à longue durée de Viramune XR[MD] était non inférieure au traitement standard avec de la Viramune[MD] administrée deux fois par jour[189].

La rilpivirine a été comparée, en aveugle, à l'éfavirenz dans les essais ECHO[190] et THRIVE[191] menés en parallèle avec différents traitements de fond. La rilpivirine s'est avérée aussi efficace et a été mieux tolérée que l'éfavirenz, mais son usage était associé à un plus grand nombre d'échecs virologiques chez les sujets dont la charge virale était supérieure à 100 000 copies par millilitre, dont le nombre de CD4 se situait sous le seuil de 200 cellules par microlitre à leur entrée dans l'étude ou dont l'adhésion au traitement était inférieure à 95 %[190, 191]. La coformulation rilpivirine/ténofovir alafénamide/emtricitabine a été comparée, dans des études sur le remplacement de médicaments, à la coformulation rilpivirine/ténofovir disoproxil/emtricitabine. Ces études ont permis de démontrer la non-infériorité de la première coformulation, laquelle peut être utilisée chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement avec les mêmes limitations quant à la charge virale, qui ne doit pas dépasser 100 000 copies par millilitre, et le nombre de CD4, qui doit être supérieur à 200 cellules par microlitre[192].

La doravirine a été comparée au darunavir/ritonavir dans un essai à répartition aléatoire portant sur 769 sujets qui ont reçu un traitement de fond à base de ténofovir disoproxil/emtricitabine dans 87 % des cas ou à base d'abacavir/lamivudine dans 13 % des cas[193]. Le traitement de fond était au choix de l'investigateur, alors que le troisième agent était administré à l'aveugle après répartition aléatoire. La doravirine s'est révélée non inférieure au darunavir/ritonavir, avec une efficacité de 84 % contre 80 % au regard de la charge virale inférieure à 50 copies après 48 semaines de traitement. Après 96 semaines, les résultats sont comparables, montrant une efficacité de la doravirine[194] et du darunavir/ritonavir de, respectivement, 73,1 % et 66 % des sujets qui présentent une charge virale indétectable (intervalle de confiance à 95 % : 0,5-13,7). La doravirine en coformulation avec la lamivudine et le ténofovir disoproxil a aussi été comparée, à l'aveugle, à l'éfavirenz coformulé avec l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil dans une étude à répartition aléatoire portant sur 728 sujets[169]. Après 48 semaines, 84,3 % des sujets ayant reçu la doravirine et 80,8 % de ceux qui ont reçu l'éfavirenz avaient une charge virale inférieure à 50 copies par millilitre, ce qui démontre la non-infériorité de la doravirine. Les sujets ayant reçu la doravirine ont présenté moins d'effets sur le système nerveux central tels que des étourdissements (8,8 % contre 37,1 %), des anomalies du sommeil (12,1 % contre 25,2 %) ou une altération du système sensoriel (4,4 % contre 8,2 %), en plus d'avoir un meilleur profil

lipidique. La non-infériorité de la doravirine par rapport à l'éfavirenz a été confirmée après 96 semaines de traitement[195].

La delavirdine n'a pas été comparée avec des régimes thérapeutiques à base d'IP ou d'autres INNTI. Elle doit être prise trois fois par jour et n'est pas recommandée dans un traitement de première intention.

Encadré 10. Recommandations pour le choix d'un INNTI comme solution de rechange dans un traitement de première intention
Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) préconisés comme solutions de rechange dans un traitement de première intention sont les suivants : ● la doravirine (B-I) ; ● l'éfavirenz (C-I) ; ● la rilpivirine pour les patients chez qui la charge virale est inférieure à 100 000 copies par millilitre et la numération des CD4 est supérieure à 200 cellules par microlitre (C-I).

7.2.2.2. Les IP

Les traitements antirétroviraux à base d'IP sont largement reconnus pour leur puissance et leur efficacité. La potentialisation des IP avec une petite dose de ritonavir (notée /r) ou de cobicistat (notée /c) permet de simplifier les schémas thérapeutiques. Les IP potentialisés sont parfois associés à un taux plus élevé d'effets indésirables, mais généralement à moins de résistance virale[196, 197]. Ils ne sont cependant pas plus efficaces que l'éfavirenz, tel que le montre l'essai ACTG 5142[170] dans lequel le nombre de patients chez qui la charge virale est indétectable après 96 semaines de traitement est plus élevé avec l'éfavirenz qu'avec le lopinavir/r lorsque chacun de ces médicaments est prescrit avec deux INTI.

Le lopinavir/ritonavir a été le comparateur dans différentes études pivots pour les autres inhibiteurs de la protéase potentialisés. On a démontré la non-infériorité de l'atazanavir/r après 48 semaines et 96 semaines de traitement ainsi que la moindre fréquence de diarrhée et d'hyperlipidémie chez les patients n'ayant jamais pris de traitement antirétroviral[198] et chez ceux qui ont connu un échec thérapeutique[199]. Les essais KLEAN[200] et GEMINI[201] ont respectivement fait ressortir la non-infériorité du fosamprénavir/r et du saquinavir/r (1 000 mg/100 mg, pris deux

fois par jour) par rapport au lopinavir. Toutefois, le saquinavir potentialisé par du ritonavir a été associé à une augmentation des intervalles QT et PR sur les électrocardiogrammes des volontaires sains, et son usage doit faire l'objet de précautions particulières[202].

L'étude ARTEMIS visait à comparer le darunavir/r (800 mg/100 mg) pris une fois par jour et le lopinavir/r pris une ou deux fois par jour. Les résultats après 48 semaines de traitement montrent la non-infériorité du darunavir/r[203]. Les résultats après 96 semaines et après 192 semaines confirment la non-infériorité du darunavir/r ; de plus, son efficacité virologique s'avère supérieure à celle du lopinavir et il est mieux toléré que ce dernier[204, 205].

L'ACTG 5257 permet de comparer l'atazanavir/r au darunavir/r administrés avec un traitement de fond à base de ténofovir disoproxil/emtricitabine à des sujets n'ayant jamais été traités avec des antirétroviraux. Le darunavir/r a été mieux toléré et il y a eu moins d'abandons de traitement, attribuables principalement à l'hyperbilirubinémie associée à l'atazanavir[125]. Dans d'autres études, l'atazanavir/r a été associé à la présence de lithiases rénales plus fréquentes chez les personnes exposées et quelques cas de lithiases biliaires ont été rapportés[206, 207]. De plus, l'atazanavir a été associé à un plus grand risque d'insuffisance rénale chronique dans une cohorte après contrôle des autres facteurs de risque traditionnels[208].

L'atazanavir potentialisé par du cobicistat (ATV/c) a été non inférieur à l'atazanavir potentialisé par du ritonavir après 48 semaines, selon ce qu'a démontré une étude à répartition aléatoire et à l'aveugle menée chez 692 sujets n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral[209]. Par ailleurs, on a démontré que le darunavir potentialisé par du cobicistat était bioéquivalent au darunavir potentialisé par du ritonavir chez des volontaires sains et une étude de cohorte prospective non comparative a quant à elle démontré une bonne efficacité chez des patients infectés par le VIH jamais traités auparavant[210]. L'association de darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide dans un comprimé coformulé (Symtuza[MD]) a été comparée en double aveugle, dans l'essai AMBER[211], à l'association coformulée de darunavir potentialisé par le cobicistat et d'un comprimé d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil administrée une fois par jour à 750 sujets. Après 48 semaines de traitement, la non-infériorité de la combinaison de Symtuza[MD] était démontrée, et cette coformulation était associée à une meilleure innocuité rénale et osseuse. L'avantage de l'utilisation du cobicistat avec l'atazanavir ou le darunavir est la coformulation, qui diminue le nombre de comprimés dans le régime thérapeutique.

7.2.2.2.1. Association des IP à des maladies cardiovasculaires

L'étude de cohortes D :A :D[212] montre un lien entre l'infarctus du myocarde et les IP, en particulier le fosamprénavir et le lopinavir. Ce risque est partiellement expliqué par les dyslipidémies associées, mais il subsiste après ajustement pour les lipides et il pourrait doubler après cinq ans de traitement avec un IP. Une analyse plus poussée de D :A :D montre une augmentation du risque d'infarctus avec le lopinavir/r et l'indinavir, mais pas avec le saquinavir, le nelfinavir[213] ou l'atazanavir[214]. Plus tardivement, une association de même magnitude entre le risque d'infarctus et l'utilisation cumulative de darunavir a été établie[215]. Une étude de cohortes française confirme ces données pour ce qui est du lopinavir/r en plus de montrer une association semblable pour le fosamprénavir et l'amprénavir[216]. Il convient de souligner ici que l'ajustement pour les facteurs de confusion dans les études observationnelles pourrait ne pas inclure toutes les variables, et l'association entre les maladies cardiovasculaires et les médicaments antirétroviraux demeure un sujet de controverse[217].

Sur la base des conclusions de certaines études et selon des données cliniques :

- le saquinavir non potentialisé n'est plus recommandé en raison de sa faible biodisponibilité ;
- l'indinavir n'est plus recommandé en raison de sa toxicité ;
- le ritonavir seul ne devrait plus être utilisé en raison d'un taux élevé d'effets indésirables associés aux doses thérapeutiques requises ;
- les IP – particulièrement le lopinavir, le fosamprénavir, l'indinavir et le darunavir– ont été associés à un risque accru de maladie cardiovasculaire, lequel pourrait être atténué partiellement par un contrôle optimal des anomalies lipidiques ;
- le darunavir a été mieux toléré que l'atazanavir.

Dans les études plus récentes, le comparateur utilisé était surtout le darunavir ou l'atazanavir, et le lopinavir n'a pas été comparé aux options d'inhibiteurs de l'intégrase.

Encadré 11. Recommandation pour le choix d'un IP comme solution de rechange dans un traitement de première intention
L'inhibiteur de la protéase (IP) préconisé comme solution de rechange dans un traitement de première intention est le suivant : ● le darunavir/r 800/100 mg ou le darunavir/c 800/150 mg une fois par jour chez les patients ne prenant pas de médicaments ni de produits ayant un potentiel d'interactions avec le ritonavir (B-I).

7.2.2.3. Les INI

L'elvitégravir a été étudié en coformulation avec le cobicistat, le ténofovir disoproxil et l'emtricitabine. Cette coformulation s'est révélée non inférieure à celle de l'éfavirenz, du ténofovir disoproxil et de l'emtricitabine dans une étude à double insu à répartition aléatoire portant sur 700 patients, après 96 semaines de traitement[218]. Elle a aussi été comparée à la combinaison d'atazanavir, de ritonavir, de ténofovir disoproxil et d'emtricitabine ; sa non-infériorité après 96 semaines a été démontrée dans un essai portant lui aussi sur 700 patients[219]. Dans ces deux études, les résultats obtenus après 144 semaines de traitement se comparaient à ceux qui ont été observés après 96 semaines[220, 221]. Dans une étude à double insu à répartition aléatoire portant sur 575 femmes, l'elvitégravir/cobicistat s'est révélé supérieur à l'atazanavir/ritonavir, après 48 semaines, lorsqu'il a été combiné au ténofovir disoproxil et à l'emtricitabine, en raison d'une meilleure tolérabilité[222].

Pour pouvoir participer à l'une de ces trois études portant sur l'elvitégravir et le cobicistat, les sujets devaient présenter un degré de filtration glomérulaire supérieur à 70 ml/min, en raison de l'effet de réduction de sécrétion tubulaire de la créatinine que produit le cobicistat et qui entraîne une baisse de la valeur estimée de la filtration glomérulaire. Cet effet est attribué, comme pour le dolutégravir, à une inhibition des transporteurs d'efflux dans le tubule rénal et il n'exprime pas une baisse du degré de filtration glomérulaire, lequel demeure normal lorsqu'il est évalué par d'autres méthodes[223]. La coformulation elvitégravir/cobicistat/ténofovir disoproxil/emtricitabine est recommandée pour les patients chez qui le degré de filtration glomérulaire est supérieur à 70 ml/min, mais le potentiel d'interactions du cobicistat avec d'autres médicaments doit être pris en compte (B I).

L'elvitégravir/cobicistat a aussi été évalué en coformulation avec le ténofovir alafénamide et l'emtricitabine (voir la section 7.2.1.1.3). Cette coformulation s'est avérée non inférieure à la coformulation elvitégravir/cobicistat/ténofovir disoproxil/emtricitabine dans deux études dont l'analyse combinée porte sur 1 733 patients[171]. Àprès 144 semaines[224] de suivi dans ces deux études, la coformulation contenant le ténofovir alafénamide démontrait une efficacité supérieure à celle qui contient le ténofovir disoproxil en raison d'un moindre nombre d'arrêts pour toxicités.

Encadré 12. Recommandation pour le choix d'un INI comme solution de rechange dans un traitement de première intention
L'inhibiteur de l'intégrase (INI) préconisé comme solution de rechange dans un traitement de première intention est le suivant : ● l'elvitégravir/cobicistat 50/150 mg une fois par jour chez les patients ne prenant pas de médicaments ni de produits ayant un potentiel d'interactions avec le cobicistat (B-I).

7.2.2.4. Les autres bithérapies

L'essai GARDEL a servi à comparer de façon ouverte, chez 426 sujets qui n'avaient jamais pris d'antirétroviraux, l'administration d'une double thérapie de lopinavir/ritonavir + lamivudine à une triple thérapie standard de lopinavir + deux INTI[225]. La double thérapie s'est avérée mieux tolérée et non inférieure à la triple thérapie. Il faut préciser que, après randomisation, la triple thérapie de 109 des 202 sujets du groupe comparateur comprenait de la zidovudine. L'essai ANDES[226] reprend un schéma d'étude similaire en comparant, chez 145 sujets, une bithérapie à base d'une coformulation de darunavir/ritonavir et de lamivudine une fois par jour à une trithérapie à base d'une coformulation de darunavir/ritonavir, de ténofovir disoproxil et de lamivudine. La non-infériorité de la bithérapie est à nouveau démontrée dans cette étude après un suivi de 48 semaines.

Les bithérapies[227] à base d'un inhibiteur de la protéase et de raltégravir ou de maraviroc ont donné des résultats discordants chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux et qui ont participé à de petits essais pilotes[228]. Un essai portant sur 200 patients laisse entrevoir que l'association lopinavir/ritonavir et raltégravir en prise biquotidienne pourrait être non inférieure à un traitement comparateur composé de ténofovir disoproxil, d'emtricitabine et de lopinavir/ritonavir[229]. L'essai NEAT001/ANRS a permis de comparer, chez 805 patients n'ayant

jamais reçu de traitement, la combinaison de darunavir potentialisé pris une fois par jour avec soit le ténofovir disoproxil/emtricitabine pris une fois par jour, soit le raltégravir pris deux fois par jour[230]. Cet essai démontre la non-infériorité de l'association de darunavir potentialisé et de raltégravir par rapport à son comparateur, mais rapporte une plus grande fréquence d'échecs virologiques chez les sujets ayant moins de 200 cellules CD4 par microlitre au début de l'étude et une tendance à la hausse des échecs virologiques chez les patients qui présentaient une charge virale de plus de 100 000 copies par millilitre avant d'entreprendre le traitement.

Dans toutes les études portant sur les bithérapies, l'absence d'hépatite B et de résistance aux médicaments utilisés ont été des conditions d'inclusion. La combinaison de darunavir/ritonavir avec du raltégravir (B-I) pourrait constituer une solution de rechange dans des cas particuliers, par exemple ceux où les premiers choix préconisés seraient contre-indiqués.

Encadré 13. Recommandation pour le choix d'une bithérapie comme solution de rechange dans un traitement de première intention

La bithérapie préconisée comme solution de rechange dans un traitement de première intention est la suivante :

- le darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour avec du raltégravir 400 mg deux fois par jour pour les patients qui ne prennent pas de médicaments ni de produits ayant un potentiel d'interactions avec le ritonavir, chez qui la numération des CD4 est supérieure à 200 cellules par microlitre et chez qui la charge virale est inférieure à 100 000 copies par millilitre (B-I).

7.2.3. Autres traitements combinés et monothérapies

Le maraviroc, un antagoniste des récepteurs CCR5, a été étudié en tant que traitement de première ligne dans l'essai MERIT. Cet essai, qui visait à comparer le maraviroc avec l'éfavirenz, n'a pas permis de démontrer la non-infériorité du maraviroc par rapport à l'éfavirenz[231]. Les résultats s'expliquent peut-être en partie par le manque de sensibilité du test de tropisme (première version de Trofile^{MD}) en ce qui concerne les souches virales à tropisme X4 et à tropisme mixte[232].

Les monothérapies ne devraient généralement pas être prescrites, car elles n'ont pas la puissance virologique des trithérapies[233]. Les monothérapies à base de lopinavir/r se sont habituellement révélées moins efficaces que leurs comparateurs[234, 235], tout comme les monothérapies à base de darunavir/ritonavir, et cela même après une période d'induction en

trithérapie[236, 237]. En outre, les monothérapies de dolutégravir ont mené à plus d'échecs virologiques que la trithérapie et à la sélection de souches résistantes lors de l'échec[238]. Ainsi, elles ne sont recommandées ni dans un traitement de première intention ni dans le cadre du remplacement de médicaments (voir la section 8.2.6).

Quant aux combinaisons de trois INTI, elles ne sont plus recommandées comme traitements de première intention.

7.3. Situations particulières

7.3.1. Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

En général, la réponse thérapeutique virologique se traduit par la restauration de la réponse immunitaire. Durant la phase initiale de la thérapie antirétrovirale, certains patients peuvent être atteints de ce que l'on appelle le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI) ou, en anglais, *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome* (IRIS)[239]. Les manifestations cliniques du SIRI constituent une réaction inflammatoire qui est dirigée contre les antigènes de pathogènes responsables d'infections opportunistes (IO) et qui est secondaire à la récupération rapide de la fonction immunitaire. La réaction peut être dirigée contre une IO préexistante déjà diagnostiquée et se présenter comme une détérioration clinique de l'IO malgré un traitement spécifique efficace ; on parle alors de SIRI paradoxal (*paradoxical IRIS*). De plus, elle peut survenir à distance des sites initialement infectés et ainsi révéler de nouveaux sites d'infection. Enfin, la réaction peut révéler la présence d'une IO subclinique latente ou peu symptomatique en raison de l'immunosuppression (*unmasking IRIS*)[240].

La présentation clinique du SIRI varie beaucoup selon l'infection opportuniste en cause et l'organe infecté. Quoique le SIRI ait été décrit avec toutes les IO associées au sida, il se produit le plus souvent durant le traitement d'infections à mycobactéries, d'infections fongiques ou d'infections virales. Une proposition de définitions claires du SIRI dans le contexte de la tuberculose et de la cryptococcose méningée a d'ailleurs été publiée par l'International Network for Study of HIV-associated IRIS[241, 242]. Les autres circonstances les plus fréquentes durant lesquelles on observe le SIRI sont l'infection à *Pneumocystis jirovecii*, l'infection à *Mycobacterium* du complexe *avium*, l'infection à cytomégalovirus, la leucoencéphalopathie multifocale progressive, le sarcome de Kaposi et l'infection au VHB. Le SIRI est souvent caractérisé par de la fièvre et se manifeste dans les quatre à huit premières semaines de la thérapie mais aussi, dans de rares cas, plus tardivement[239]. Distinguer ce syndrome de la progression clinique ou de

la toxicité médicamenteuse est souvent difficile mais crucial. En effet, le SIRI est un signe de réponse thérapeutique et l'arrêt de la thérapie antirétrovirale est généralement contre-indiqué.

Des études de cohortes et des données tirées d'essais randomisés comme l'ACTG 5164[105] ont permis d'identifier certains marqueurs et facteurs de risque du SIRI. Le risque de SIRI est principalement associé à une numération lymphocytaire CD4 plutôt basse et à une charge virale plutôt élevée au moment de l'instauration de la thérapie antirétrovirale[105, 243, 244], à une remontée très importante de la numération lymphocytaire, à une réponse virologique rapide après l'instauration de la thérapie antirétrovirale[105, 244] ainsi qu'à une courte période entre le début du traitement de l'infection opportuniste et le début de la thérapie antirétrovirale[245-248]. Trois études randomisées ont permis d'établir de façon définitive qu'un court intervalle de temps entre le début d'un traitement antituberculeux et le début d'une thérapie antirétrovirale chez un patient co-infecté par la tuberculose et le VIH est associé au SIRI[106-108].

Le traitement du SIRI peut parfois nécessiter l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, voire de corticostéroïdes. Or, les données actuellement publiées ne permettent pas de formuler de recommandations claires au sujet de l'utilisation de ces anti-inflammatoires quand il s'agit d'un SIRI. Un essai clinique montre que l'utilisation de prednisone (1,5 mg/kg/jour pendant deux semaines, puis 0,75 mg/kg/jour pendant deux autres semaines) pour le traitement des cas avérés de SIRI associé à la tuberculose permet de réduire les hospitalisations comparativement au placebo[249]. Avant d'utiliser la prednisone, il faut toutefois s'assurer que la détérioration clinique est bien attribuable à un SIRI et qu'elle n'est pas secondaire à une résistance aux antituberculeux ni à une toxicité médicamenteuse. Un essai clinique[250] visait à étudier l'utilité de la prednisone dans la prévention du SIRI associé à la tuberculose chez 240 patients infectés par le VIH, pour qui le risque de développer ce syndrome était élevé et chez qui la numération des CD4 était inférieure à 100 cellules par microlitre. Cette étude à réussi à montrer une moindre fréquence du SIRI lorsqu'un traitement préventif de 28 jours avec de la prednisone commençait à être administré au moment de l'instauration de la thérapie antirétrovirale à des patients qui avaient entrepris un traitement antituberculeux moins de 30 jours auparavant. Quant aux infections autres que la tuberculose pouvant être à l'origine d'un SIRI, les données actuelles ne permettent pas de formuler de recommandations précises sur leur traitement[113, 239, 243].

7.3.2. La thérapie antirétrovirale chez les patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite C ou le virus de l'hépatite B

Le taux d'hépatotoxicité des antirétroviraux est nettement majoré chez les personnes qui sont co-infectées par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB) ou par le VIH et le virus de l'hépatite C (VHC)[251-255]. De plus, certains antirétroviraux semblent plus hépatotoxiques que d'autres, notamment le ritonavir à dose thérapeutique, la névirapine, la stavudine et la didanosine[256-260]. La condition hépatique de ces patients doit donc faire l'objet d'un suivi étroit.

Pour la co-infection par le VIH et le VHC, voir le guide intitulé La prise en charge et le traitement des personnes infectées par le virus de l'hépatite C : guide pour les professionnels de la santé du Québec[261].

La prise en charge de la co-infection VIH-VHB est particulière car certains antirétroviraux, comme la lamivudine et l'emtricitabine (analogues nucléosidiques) ainsi que le ténofovir disoproxil et le ténofovir alafénamide (analogues nucléotidiques), sont aussi actifs contre le VHB[262]. Avant de prescrire une thérapie antirétrovirale à un patient dont l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) est positif, le clinicien doit demander une mesure quantitative de l'ADN-VHB pour connaître le niveau de réplication du VHB.

Puisqu'il est maintenant indiqué de traiter toutes les personnes infectées par le VIH sans égard à la numération des lymphocytes CD4, tout régime antirétroviral prescrit à un patient co-infecté par le VIH et le VHB devrait inclure le ténofovir disoproxil ou le ténofovir alafenamide[263, 264] dans la combinaison d'INTI afin que l'ensemble de la thérapie antirétrovirale soit aussi efficace sur le VIH que sur le VHB (A-II).

Afin d'éviter le développement de mutations pouvant provoquer une résistance du VHB, ni la lamivudine ni l'emtricitabine ne devraient être utilisées comme seul agent ayant une activité contre le VHB dans le régime thérapeutique[262]. Si le ténofovir disoproxil ou le ténofovir alafénamide ne peuvent être utilisés de façon sécuritaire, le traitement alternatif anti-VHB recommandé est l'entécavir en plus d'un régime antirétroviral entièrement suppressif (A-II). L'entécavir ayant une activité contre le VIH, son utilisation pour le traitement de l'hépatite B sans antirétroviraux complètement suppressifs chez les patients co-infectés pourrait mener à l'émergence de la mutation M184V, qui confère la résistance du VIH à la lamivudine et à l'emcitritabine[265, 266]. Le traitement par l'interféron pégylé peut aussi être envisagé pour certains patients (C-II).

Si un traitement antirétroviral ayant également une activité anti-VHB doit être interrompu, il est essentiel de surveiller étroitement la réactivation de l'infection par le VHB par des tests de la fonction hépatique fréquents.

Si la thérapie antirétrovirale doit être modifiée en raison d'un échappement virologique du VIH, mais que l'infection par le VHB est adéquatement supprimée, les antirétroviraux actifs contre le VHB devraient tout de même être conservés pour assurer le traitement de l'hépatite B ; ils s'ajouteront aux antirétroviraux nécessaires à l'obtention de la suppression du VIH (A-III).

Pour plus d'information, voir La prise en charge et le traitement des personnes coinfectées par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de l'hépatite B (VHB) : guide pour les professionnels de la santé du Québec.

8. LA MODIFICATION DES THÉRAPIES

La thérapie antirétrovirale peut être modifiée afin de réduire ou de prévenir des toxicités, de diminuer les interactions médicamenteuses, de faciliter l'adhésion du patient à son traitement ou encore d'améliorer le contrôle de la réplication virale en cas d'échec.

Dans le cas des patients avirémiques, il est possible de remplacer par un autre le médicament qui cause la toxicité ou les difficultés relatives à l'adhésion à ce traitement. Le remplacement d'un médicament est appelé *substitution*. Si la modification consiste en une réduction du nombre de prises ou de comprimés, il s'agit d'une *simplification*.

Dans le cas des patients en situation d'échec virologique, il est généralement peu utile, voire potentiellement dangereux, de simplement intensifier le traitement en cours, car l'apparition de résistances impose une révision du traitement impliquant un changement de médicaments. Cette stratégie s'appelle *thérapie de relais*.

8.1. Les interruptions de traitement chez les patients dont la charge virale est indétectable

Les interruptions de traitement ne sont pas recommandées. Après l'arrêt d'un traitement antirétroviral, les médicaments ayant une longue demi-vie et une faible barrière génotypique peuvent demeurer plus longtemps que les autres dans le plasma, ce qui entraîne une situation de monothérapie fonctionnelle pendant quelques jours et favorise la sélection de mutations de résistance[267, 268].

Ce phénomène a été constaté avec les INNTI dans des études sur l'arrêt de traitement [268, 269]. Il existe une variabilité de la demi-vie liée notamment à la génétique, ce qui influence l'élimination plasmatique de l'éfavirenz. Ainsi, des concentrations d'éfavirenz ont été détectées jusqu'à plus de 21 jours après l'arrêt d'un traitement. Ce phénomène pourrait être plus marqué chez les personnes de descendance africaine[270, 271].

Si une interruption de traitement devait survenir, on dispose de peu de données sur l'interruption sécuritaire des régimes qui incluent un INNTI, mais le remplacement d'un INNTI par un IP potentialisé durant un mois avant l'arrêt planifié peut probablement prévenir la résistance aux INNTI[272]. La potentialisation vise à contrecarrer l'effet inducteur de l'éfavirenz sur le métabolisme des IP[273]. Des auteurs recommandent de continuer les INTI durant quelques jours après l'arrêt de l'INNTI, mais cette période, qui pourrait être de deux à quatorze jours, n'est pas définie[267].

Encadré 14. Recommandations concernant les interruptions de traitement pour les patients chez qui la charge virale est indétectable
Les interruptions de traitement ne sont pas recommandées en pratique clinique. Des études montrent une progression clinique de la maladie après l'interruption d'un traitement. Lorsque l'on planifie l'arrêt d'une thérapie à base d'INNTI, il est préférable de remplacer ce dernier par un IP potentialisé prescrit pour une durée d'un mois avant d'interrompre la thérapie (C-II).

8.2. Le remplacement de médicaments

En général, tous les traitements préconisés en première intention peuvent être utilisés dans le cadre d'un changement de traitement lorsque la charge virale a été rendue indétectable et qu'il y a absence de résistance, présumée ou prouvée, aux antirétroviraux. En présence d'une résistance aux antirétroviraux attribuable à un traitement antérieur, elle aussi présumée ou prouvée, le passage d'un régime suppressif à un nouveau traitement devrait être évité ou, sinon, limité à des options de régime à haute barrière génétique à la résistance comme ceux qui incluent deux INTI et soit le dolutégravir, soit le bictégravir, soit un IP potentialisé. Les résistances aux antirétroviraux peuvent être présumées s'il y a eu soit des échecs antérieurs à des régimes présentant une faible barrière à la résistance, comprenant des inhibiteurs de la protéase (IP) non potentialisés, des INNTI, du raltégravir ou de l'elvitégravir/cobicistat, soit des expositions à des régimes thérapeutiques sous-optimaux de monothérapie ou de bithérapie d'INTI, par exemple.

8.2.1. La substitution des inhibiteurs de la protéase entre eux

Dans une étude contrôlée menée auprès de patients avirémiques sans antécédents d'échec thérapeutique, le remplacement d'un IP par l'atazanavir non potentialisé a permis de réduire l'échec virologique et les effets secondaires, comparativement au fait de conserver l'IP de départ[274]. Des études ont démontré une amélioration modeste du bilan lipidique après la substitution d'un IP potentialisé par l'atazanavir/r, sans diminution de l'efficacité du traitement[275, 276].Cependant, cette stratégie n'a pas eu d'effet sur la lipohypertrophie[277]. Dans un objectif de simplification, l'étude EMERALD[278] a évalué, après répartition aléatoire de 1 141 patients qui recevaient un régime d'IP/r plus deux INTI et chez qui l'on n'avait jamais constaté d'échec ni d'évidence de résistance à un régime contenant du darunavir, le remplacement, dans un rapport de deux pour un, par un traitement de darunavir/cobicistat/ emtricitabine/ténofovir alafénamide administré en un comprimé coformulé (Symtuza[MD]). Après

48 semaines de traitement, le groupe substitution affichait une efficacité non inférieure à celle qui a été mesurée pour le groupe témoin ayant conservé le traitement de départ.

8.2.2. La substitution des inhibiteurs de la protéase par la rilpivirine, la doravirine, le raltégravir, l'elvitégravir/cobicistat, le dolutégravir ou le bictégravir

Les thérapies comprenant un IP et deux INTI entraînent souvent des effets secondaires, tels que l'hyperlipidémie et la lipodystrophie. Aux IP plus anciens correspondent aussi des posologies plus contraignantes impliquant plusieurs prises quotidiennes, un nombre élevé de comprimés et des restrictions alimentaires. Pour ces raisons, la substitution des IP par des INNTI (éfavirenz, névirapine, rilpivirine ou doravirine) ou des INI (raltégravir, elvitégravir/cobicistat, dolutégravir ou bictégravir) a été évaluée dans divers essais cliniques. Lorsque la charge virale est indétectable, la substitution d'un IP par l'éfavirenz, la névirapine, la rilpivirine, la doravirine, l'elvitégravir/ cobicistat, le dolutégravir ou le bictégravir n'augmente pas le taux d'échecs virologiques[279-292]. Une supériorité statistique de la coformulation elvitégravir/cobicitat/ténofovir disoproxil/ emtricitabine (Stribild[MD]) par rapport au traitement composé d'un IP/r + deux INTI a été observée en raison d'un moins grand nombre d'abandons pour des causes autres que l'échec virologique dans l'étude STRATEGY-PI[289]. La même supériorité s'observe dans une sous-analyse *a posteriori* portant sur 601 patients qui recevaient de l'atazanavir/r et qui ont été répartis aléatoirement en deux groupes : l'un dans lequel on conservait le traitement de départ et l'autre dans lequel on l'a substitué par un régime coformulé d'elvitégravir/cobicistat/ténofovir alafénamide/emtricitabine (Genvoya[MD])[293]. Dans l'essai STRIIVING, portant sur le remplacement par le dolutégravir administré sous la forme de la coformulation Triumeq[MD], la non-infériorité de cette stratégie a été démontrée par rapport au fait de conserver un régime de départ qui pouvait inclure un IP/r, un INNTI ou un INI en plus de deux INTI[290]. Cependant, plus d'arrêts pour intolérance ont été observés dans le groupe Triumeq[MD]. Dans l'essai NEAT 022[294], portant sur 415 sujets de plus de 50 ans ou chez qui le score de Framingham dépassait 10 %, la substitution par le dolutégravir s'est révélée non inférieure à l'utilisation de l'IP pour la proportion des sujets chez qui la charge virale était inférieure à 50 copies par millilitre ; par ailleurs, elle a amené une amélioration du bilan lipidique. Une haute efficacité et les bénéfices au regard du bilan lipidique s'observaient encore après 96 semaines de traitement[295].

Dans les stratégies de substitution appliquées à des patients chez qui la charge virale est indétectable, il faut tenir compte de la possibilité d'une résistance et de l'effet potentiel d'une exposition à des thérapies sous-optimales dans le passé, même en l'absence de résistance démontrée. Chez les patients pour qui un traitement antérieur à base d'INTI s'est soldé par un

échec, la substitution d'un IP par un autre traitement peut provoquer une recrudescence de la virémie, comme cela a été constaté dans des études anciennes portant sur des patients qui ont pris de l'abacavir en remplacement d'un IP[281, 296, 297]. Ce risque accru d'échec est attribuable à la puissance sous-optimale des régimes à base d'INTI pris antérieurement. Il a aussi été constaté à l'occasion de la substitution d'un IP par un INNTI[298] ou du raltégravir. Les études à répartition aléatoire SWITCHMRK 1 et 2 visaient à démontrer, pour des sujets chez qui la charge virale était indétectable, la non-infériorité du remplacement du lopinavir par le raltégravir dans un régime thérapeutique comprenant aussi deux INTI. Les résultats après 24 semaines de traitement montrent davantage d'échecs virologiques dans le groupe qui a reçu du raltégravir, comparativement à celui qui a pris du lopinavir, et la non-infériorité de l'efficacité virologique du passage au raltégravir n'a pas pu être établie, même si ce changement a été associé à une amélioration du bilan lipidique[299]. Ces résultats peuvent s'expliquer par l'hétérogénéité des participants, plusieurs d'entre eux ayant connu de nombreux échecs thérapeutiques. Les études menées ultérieurement aux essais SWITCHMRK excluaient de leur échantillon les patients chez lesquels on avait relevé des échecs antérieurs ou une exposition à une thérapie sous-optimale. Pour ces patients, en l'absence de données, il est prudent de présumer que le changement de traitement pour un agent à plus faible barrière génétique plus deux INTI pourrait mener à des résultats sous-optimaux. Cependant, quelques données rétrospectives laissent croire que le passage au dolutégravir ou au bictégravir plus deux INTI pourrait s'avérer efficace, même en cas d'exposition antérieure à des thérapies sous-optimales ou en présence de la mutation 184V, présumée d'après les antécédents ou détectée par un test de résistance génotypique fait sur l'ADN proviral[57, 58, 300]. Cela pourrait s'expliquer par la haute barrière génétique à la résistance de ces deux molécules. La substitution d'un IP potentialisé par un médicament ayant une plus faible barrière génétique à la résistance doit être évitée lorsque le traitement de fond n'est pas pleinement actif ou qu'il est entravé par de la résistance (B-I). Il peut être envisageable, dans ces cas, de substituer un IP/r plus deux INTI par un régime à base de dolutégravir ou de bictégravir plus deux INTI (B-II).

Pour des patients chez qui le risque de résistance à la classe des INTI et aux autres classes d'antirétroviraux est élevé, le régime simplifié de deux comprimés pris une fois par jour, incluant un comprimé coformulé d'elvitégravir/cobicistat/ténofovir alafénamidel/emtricitabine (EcFTAF) et un comprimé de darunavir (DRV) 800 mg, s'est révélé efficace. Une étude[301]a été menée spécifiquement avec des patients chez qui la résistance à deux ou trois classes d'antirétroviraux avait été confirmée, qui avaient eu un échec à au moins deux régimes thérapeutiques et chez qui

la charge virale était supprimée depuis au moins quatre mois avec un traitement incluant du darunavir. Ils pouvaient présenter jusqu'à trois mutations de résistance aux INTI, à l'exclusion de la mutation Q150M ou des insertions T69, mais ne devaient présenter aucune mutation de résistance au darunavir ou aux inhibiteurs de l'intégrase. Sur 135 participants répartis aléatoirement, 89 ont pris, plutôt que leur traitement en cours, le régime simplifié d'EcFTAF et de DRV. Dans le groupe comparatif, les 46 sujets ont conservé leur régime de départ, qui comprenait une médiane de 5 comprimés par jour. Après 48 semaines, le régime simplifié d'EcFTAF + DRV s'est révélé supérieur au traitement de départ, la suppression virologique atteignant des taux de 94,4 % et de 76,1 %, respectivement.

Dans le cas de la rilpivirine, une charge virale supérieure à 100 000 copies par millilitre avant le premier régime de traitement n'a pas eu d'effet sur la réponse à ce médicament après la substitution[288]. Les substitutions d'un IP par l'abacavir, la névirapine, la rilpivirine, la doravirine, le raltégravir, le dolutégravir, le bictégravir ou l'elvitégravir/cobicistat ont été suivies d'améliorations du bilan lipidique[280, 283, 288, 289, 291, 292, 294–297, 299, 302, 303], mais une étude a montré que le traitement par des hypolipidémiants était plus efficace que le passage aux INNTI[284]. Des études sur le remplacement d'un IP montrent que les manifestations morphologiques de la lipodystrophie ont persisté[304]. Les régimes simplifiés sont associés à une meilleure qualité de vie (évaluée par questionnaire)[280, 283, 285], à une plus grande satisfaction quant au traitement[290] et à une meilleure adhésion au traitement[279, 286, 302] sans que ne s'observe une supériorité thérapeutique dans la majorité des cas. La substitution d'un IP par le trizivir n'est plus recommandée en raison de la toxicité de la zidovudine, qui fait partie de cette combinaison.

8.2.3. La substitution de l'éfavirenz par la rilpivirine, l'étravirine, le dolutégravir ou l'elvitégravir/cobicistat

L'éfavirenz est associé à divers troubles neuropsychiatriques, incluant les troubles du sommeil et les vertiges. Des études portant sur la substitution de l'éfavirenz par l'étravirine[305], la rilpivirine[306, 307], le dolutégravir[308] ou l'elvitégravir/cobicistat[293, 309] ont montré que ces effets secondaires pouvaient être réduits tout en n'affectant pas l'efficacité virologique de la thérapie antirétrovirale. Une autre étude, plus petite, portant sur la substitution de l'éfavirenz par la rilpivirine ne démontre aucune des interactions pharmacocinétiques délétères qu'auraient pu causer les concentrations résiduelles d'éfavirenz au cours de la phase précoce du changement de traitement[310], laissant entrevoir que cette substitution serait sécuritaire.

8.2.4. La substitution du dolutégravir/abacavir/lamivudine par le bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide

L'essai Gilead 1844[311], mené à double insu chez 563 sujets, a montré que 48 semaines après la substitution du Triumeq[MD] par le Bictarvy[MD] chez la moitié de ces sujets, soit le groupe expérimental, la suppression virale était comparable à celle du groupe témoin. Aucune résistance n'a été observée au moment de constater un échec thérapeutique ; de plus, les arrêts de traitement à cause d'effets secondaires ont été rares et leur nombre, similaire dans les deux groupes. Dans l'essai Gilead 4030[58] mené lui aussi à double insu, 565 sujets dont la charge virale était inférieure à 50 copies par millilitre, sous un régime à base de dolutégravir plus emtricitabine et ténofovir disoproxil ou ténofovir alafénamide, ont été répartis aléatoirement en deux groupes et ont reçu soit le dolutégravir plus l'emtricitabine/ténofovir alafénamide, soit la coformulation bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide (traitement de substitution). La cohorte de cette étude comprend des patients présentant des mutations de résistance, présumées d'après les antécédents de ces patients ou détectées à l'aide d'un génotypage de l'ADN proviral fait au moment de leur inclusion dans l'étude. Après 48 semaines, les taux de suppression virologique restaient les mêmes chez plus de 90 % des participants de chacun des deux groupes, démontrant la non-infériorité du traitement de substitution, même si 138 des participants présentaient des mutations de résistance aux INTI – dont la mutation 184 V pour 81 d'entre eux.

8.2.5. La substitution du ténofovir disoproxil par le ténofovir alafénamide

Des études de substitution du ténofovir disoproxil par le ténofovir alafénamide ont confirmé l'amélioration des marqueurs de maladie rénale ou osseuse[173, 312] montrée par les études portant sur cette combinaison prise par des patients jamais traités auparavant (voir la section 7.2.1.1.3). Les mêmes améliorations s'observent chez des patients qui présentent une insuffisance rénale (degré de filtration glomérulaire estimé de 30 à 69 ml/min), confirmant l'innocuité rénale et osseuse de cette formulation[313].

8.2.6. La substitution d'une trithérapie par une bithérapie

Les bithérapies ont été étudiées dans le contexte du remplacement de médicaments. Les essais SWORD 1 et 2[314] ont été menés en parallèle avec 1 024 participants au total, sous traitement par un premier ou un second régime antirétroviral, sans échec antérieur, sans résistance aux INNTI ni aux intégrases et chez qui la charge virale était indétectable depuis au moins six mois. Ces sujets ont été répartis aléatoirement soit pour recevoir une bithérapie comprenant un comprimé de dolutégravir 50 mg administré avec 25 mg de rilpivirine, soit pour continuer la trithérapie en

cours. Après 48 semaines, la non-infériorité de la bithérapie a été confirmée dans chacune des deux études puisque, au total, 95 % des participants avaient une charge virale inférieure à 50 copies dans les groupes bithérapie et trithérapie. Aucun cas de résistance aux intégrases n'a été recensé au moment de l'échec thérapeutique et un seul cas de mutation 101K/E est survenu dans le groupe bithérapie, sans résistance phénotypique à la rilpivirine.

L'essai TANGO[315] a étudié 741 sujets qui avaient une charge virale indétectable depuis plus de six mois avec un régime thérapeutique contenant du ténofovir alafénamide/emtricitabine plus un troisième agent. Cet essai a comparé le groupe témoin, qui a conservé le traitement de départ, au groupe expérimental, qui a reçu à la place une bithérapie à base de dolutégravir/lamivudine administré dans un comprimé coformulé. Dans cette étude ouverte, après 48 semaines de traitement, les taux d'échec virologique étaient minimes (0,3 % et 0,5 %, respectivement) et la non-infériorité de la bithérapie était démontrée.

Le cabotégravir (CAB) est un inhibiteur de l'intégrase à longue demi-vie qui a été étudié en bithérapie, en combinaison avec la rilpivirine (RPV), en remplacement d'une thérapie antirétrovirale suppressive. Il se présente dans une formulation injectable à combiner avec de la rilpivirine injectable (Cabenuva[MD]), qui s'administrent toutes les deux par voie intra-musculaire une fois par mois[a]. Le cabotégravir se présente aussi sous forme orale (Vocabria[MD]) ; il doit alors être administré en combinaison avec la forme orale de la rilpivirine pendant une période d'au moins 28 jours, consistant en la phase d'induction, dans le but de tester la tolérance aux produits avant de passer aux formes injectables. Les formulations orales sont aussi indiquées lorsque le traitement injectable doit être interrompu temporairement. Cette bithérapie est indiquée au Canada comme schéma complet de remplacement d'une thérapie antirétrovirale (TAR) suppressive, mais elle ne peut être utilisée comme traitement de première intention.

L'essai ATLAS[316] a étudié 616 sujets qui avaient une charge virale indétectable depuis plus de six mois avec une première ou une deuxième TAR, sans antécédent d'échec. Cette étude ouverte, à répartition aléatoire, visait à démontrer l'activité antivirale non inférieure du schéma intramusculaire CAB + RPV, comparativement à la TAR. Après une période de 48 semaines de suivi, le taux de charge virale supérieure à 50 copies était de 1,6 % avec le traitement intramusculaire et de 1 % avec la thérapie orale, ce qui a démontré la non-infériorité du traitement injectable. L'étude FLAIR[317] a inclus 566 sujets chez qui un traitement de première intention à

a. Après la fin des travaux du Comité de rédaction, de nouvelles formulations injectables, tous les deux mois, de cabotégravir et de rilpivirine ont été approuvées par Santé Canada. Se référer à la monographie du produit pour l'information sur les dosages.

base d'abacavir/lamivudine/dolutégravir administré durant 16 semaines d'induction avait amené la charge virale à un niveau inférieur à 50 copies par millilitre. Les sujets étaient dès lors répartis aléatoirement en deux groupes ; ceux du premier groupe conservaient le traitement de départ et ceux du second recevaient un traitement oral d'un mois avec du cabotégravir et de la rilpivirine, suivi d'une injection mensuelle de CAB + RPV. Après 48 semaines de traitement, 2,5 % des sujets qui ont continué à suivre la thérapie orale et 2,1 % des sujets qui ont reçu le traitement injectable avaient une charge virale supérieure à 50 copies par millilitre, ce qui démontre la non-infériorité du traitement injectable. Celle-ci s'est maintenue dans une analyse portant sur les données obtenues au terme de 96 semaines de traitement. L'efficacité à plus long terme du traitement injectable est aussi soutenue par les données de l'essai de phase 2, LATTE-2[318], démontrant une efficacité soutenue des injections mensuelles de CAB + RPV, avec 87 % des 115 sujets recevant ce traitement qui ont vu leur charge virale rester indétectable après 96 semaines de suivi. Dans ces trois études, le niveau de satisfaction des patients au regard des traitements injectables était élevé malgré une grande fréquence de réactions au site d'injection (de 75 % à 86 %), allant de grade léger à modéré pour la plupart. On a recensé peu d'abandons de traitement pour cause d'effets secondaires (< 1,6 %). Chez quelques sujets ayant connu un échec virologique, des mutations conférant de la résistance aux INNTI et/ou aux INI sont apparues, indiquant que la barrière à la résistance du cabotégravir administré en intramusculaire pourrait être moins grande que ce qui est constaté avec le dolutégravir ou le bictégravir. Il est important de prescrire le traitement injectable exclusivement à des patients qui pourront continuer à recevoir une thérapie antirétrovirale orale efficace à long terme en cas d'abandon du traitement injectable. En effet, en raison de la longue demi-vie des formulations injectables, un arrêt de traitement peut engendrer une exposition prolongée à des concentrations sous-optimales des médicaments, laquelle peut causer à son tour une résistance en l'absence de la suppression de la réplication virale.

Par ailleurs, l'essai ATLAS-M[319] a démontré une bonne efficacité du passage à une bithérapie d'atazanavir/r et de lamivudine comparativement à la poursuite du régime d'atazanavir/r administré avec deux INTI. Cette étude portant sur 266 patients a démontré, après 48 semaines de traitement, la supériorité du passage à la bithérapie. D'autres études, plus petites, ont quant à elles fait ressortir le succès du passage à une bithérapie composée soit de dolutégravir + lamivudine[320], soit de lopinavir ou de darunavir + lamivudine[321]. Les patients ayant déjà montré une résistance aux médicaments administrés et les porteurs de l'hépatite B en étaient exclus.

Encadré 15. Recommandations pour le remplacement de médicaments

Les régimes préconisés comme traitements de première ligne et les solutions de rechange peuvent être utilisés dans une stratégie de remplacement de médicaments aux fins de la simplification ou de la réduction des effets secondaires.

En l'absence d'une résistance antérieure, présumée ou prouvée, aux INTI, les nombreuses options de remplacement de médicaments qui suivent peuvent être envisagées.

Il a été montré que le remplacement d'un IP par de la rilpivirine, de la doravirine, du raltégravir, du dolutégravir, du bictégravir ou de l'elvitégravir/cobicistat peut réduire les problèmes d'hyperlipidémie (B-I).

La substitution d'un analogue de la thymidine (zidovudine ou stavudine) par de l'abacavir ou du ténofovir peut résorber partiellement (B-I) ou prévenir (C-III) la lipoatrophie.

Le passage du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide peut réduire les risques de protéinurie, de syndrome de Fanconi et d'ostéoporose (A-I), et est recommandé dans les cas d'insuffisance rénale quand le degré de filtration glomérulaire se situe entre 30 et 50 ml/min (A-II) ; de plus, il pourrait être utile dans les cas d'ostéoporose (C-II).

Le remplacement de l'éfavirenz par de l'elvitégravir/cobicistat, de la rilpivirine ou de l'étravirine peut réduire les troubles neuropsychiatriques (B-I).

La substitution d'un IP potentialisé par un médicament ayant une plus faible barrière génétique à la résistance doit être évitée lorsque le traitement de fond n'est pas pleinement actif ou qu'il est entravé par de la résistance (B-I), comme dans les cas suivants :

- un échec thérapeutique antérieur ;
- une résistance aux INTI acquise en primo-infection ;
- un traitement antérieur sous-optimal, tel qu'une monothérapie ou une bithérapie composée d'INTI.

Pour ces cas, la possibilité de conserver l'IP potentialisé ou la substitution d'un IP par du dolutégravir ou du bictégravir peuvent être envisagés lorsqu'un changement de traitement est rendu nécessaire à cause d'interactions ou d'une intolérance (B-II)

Le passage d'une trithérapie à une bithérapie à base soit de dolutégravir et de rilpivirine, soit de dolutégravir et de lamivudine, soit de cabotégravir et de rilpivirine injectables peut réduire l'exposition médicamenteuse en l'absence de résistance, présumée ou prouvée, aux agents administrés, d'hépatite B ou d'autres contre-indications (A-I).

8.3. L'échec thérapeutique

L'échec du traitement se définit selon des critères cliniques, virologiques et immunologiques. Il consiste en une réponse sous-optimale à la thérapie. Plusieurs facteurs peuvent l'expliquer :

- les intolérances ;

- la non-adhésion au traitement ;
- la toxicité médicamenteuse ;
- les problèmes pharmacocinétiques ;
- la résistance ;
- la puissance insuffisante du traitement.

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 par millilitre après 16 semaines de traitement, supérieure à 400 copies par millilitre après 24 semaines ou supérieure à 50 copies par millilitre après 48 semaines. Chez la plupart des personnes 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 persistantes à faible niveau (> 50 et < 200 copies par millilitre) 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[10, 322]. Le seuil de 50 copies par millilitre pour définir l'échec virologique demeure toutefois controversé et d'autres groupes d'experts utilisent plutôt celui de 200 copies par millilitre[2, 11]. L'échec virologique est associé à une charge virale initiale élevée, à un nombre initial de CD4 peu élevé, à l'administration antérieure de traitements sous-optimaux, à une faible adhésion au traitement et à la résistance acquise au stade de l'infection primaire ou au cours de traitements antérieurs.

L'échec clinique est quant à lui défini comme une progression associée à l'infection par le VIH (voir l'annexe A1). Cependant, il ne comprend pas le syndrome de reconstitution immunitaire.

8.4. Le changement de traitement en cas d'échec virologique, ou *thérapie de relais*

En cours de traitement, un certain nombre de patients se trouveront en situation d'échec virologique. Certaines études démontrent que l'incidence des échecs aux traitements a diminué depuis 2002, possiblement en raison d'une simplification des traitements, d'une plus grande tolérance à ceux-ci et d'une plus grande importance accordée par les patients à l'adhésion à leur traitement[323, 324]. Le traitement antirétroviral offert après l'échec d'une thérapie antirétrovirale hautement active est appelé *thérapie de relais*.

8.4.1. La marche à suivre en cas d'échec virologique

Quand un échec thérapeutique s'observe, il faut d'abord tenter d'en déterminer la cause. Cet échec peut être imputable à divers facteurs comme la résistance à un médicament, des perturbations pharmacocinétiques ou un problème d'adhésion au traitement. Une adhésion imparfaite provoque une baisse de la concentration des médicaments à un niveau sous-optimal, ce qui favorise la sélection de mutations de résistance.

Les tests génotypiques de résistance et le dosage plasmatique des IP, des INNTI et des INI permettront de choisir une thérapie de relais adéquate. Les tests de résistance doivent toujours être interprétés en relation avec les antécédents thérapeutiques. Dans l'évaluation de l'échec, on doit donc tenir compte de toutes les thérapies antérieures ainsi que des résultats des tests de résistance et des dosages plasmatiques déjà effectués. Des conseils au patient sont essentiels pour favoriser son adhésion au traitement. L'objectif du traitement est toujours la suppression virale à moins de 50 copies par millilitre à l'aide d'au moins deux médicaments actifs.

Encadré 16. Conduite en cas d'échec virologique
● 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 thérapies et des résistances antérieures. ● Si des désordres pharmacocinétiques sont soupçonnés, procéder au dosage plasmatique des INI, des IP et des INNTI[(a)]. ● 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.
(a) Le dosage plasmatique des INNTI est surtout utile dans les cas de toxicité et d'interactions médicamenteuses.

8.4.2. L'échec d'une thérapie combinant inhibiteurs, non nucléosidiques et nucléosidiques, de la transcriptase inverse

L'efficacité des traitements administrés à la suite de l'échec d'une première thérapie combinant INNTI et INTI a été évaluée dans quelques études.

L'essai TMC125-C277 montre qu'après un échec avec un INNTI, un traitement combinant de l'étravirine et deux INTI est moins efficace qu'un traitement à base d'IP et d'INTI[325].

Trois essais randomisés[326-328], portant chacun sur plus de 500 patients dont le premier régime thérapeutique comprenant des INTI et un INNTI avait échoué, ont démontré une bonne efficacité du lopinavir s'il est utilisé avec des INTI ou du raltégravir. La combinaison de raltégravir et de lopinavir sans INTI s'est révélée non inférieure à la combinaison de lopinavir avec des INTI et a été associée à une moins grande perte de masse osseuse durant la première année[329].

Mené avec des patients ayant connu un échec à un premier régime à base de 2 INTI plus 1 INNTI, l'essai DAWNING[56], comparatif à répartition aléatoire, a montré que l'utilisation de dolutégravir plus 2 INTI était supérieure à celle du lopinavir plus 2 INTI chez les 624 participants, avec une efficacité de 84 % pour le dolutégravir et de 70 % pour le lopinavir. Il y avait moins d'effets indésirables avec le dolutégravir.

8.4.3. L'échec d'une thérapie antirétrovirale à base d'inhibiteurs de la protéase

Contrairement à ce qui s'observe avec les INNTI, l'échec virologique survenant avec un IP/r entraîne plus rarement de la résistance et il est possible d'y remédier par l'augmentation de l'adhésion du patient à son traitement. Plusieurs études portent sur les options de traitement s'offrant aux personnes qui ont connu un ou plusieurs échecs avec une thérapie antirétrovirale puissante composée d'inhibiteurs de la protéase ; elles ont démontré que l'association d'un IP/r avec des INTI et des antirétroviraux d'une nouvelle classe comme un INNTI[330, 331] ou un inhibiteur de l'intégrase donne des résultats acceptables[332]. Lorsque la résistance aux IP est plus étendue, le darunavir/r administré à la dose de 600/100 mg et pris deux fois par jour a donné de meilleurs résultats que le lopinavir/r, comme le démontre l'essai TITAN[333].

8.4.4. L'échec à plusieurs classes d'antirétroviraux

Après plusieurs échecs virologiques, le VIH peut devenir résistant à la majorité des médicaments des trois classes d'antirétroviraux (INTI, INNTI et IP) utilisés dans les traitements de première ligne dans le passé. Ce phénomène est confirmé par les tests génotypiques et phénotypiques.

Au cours des années 2000, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi de médicaments qui sont efficaces dans cette situation : des molécules issues des classes existantes mais ayant un profil de résistance différent et des molécules appartenant à de nouvelles classes.

La quatrième classe de médicaments, les inhibiteurs de fusion, a été approuvée au Canada en juillet 2003. L'enfuvirtide, aussi connu sous le nom de T-20, est le seul médicament de cette classe à avoir été commercialisé. Les essais TORO 1[334] et TORO 2[335] démontrent la supériorité d'un traitement optimisé auquel on ajoute l'enfuvirtide par rapport à un traitement semblable ne comprenant pas ce médicament. L'ajout de celui-ci à au moins un antirétroviral auquel le virus du patient est sensible s'avère particulièrement efficace.

Le tipranavir[336] et le darunavir[337] sont deux IP potentialisés autorisés au Canada depuis 2005 et 2006, respectivement. Ils présentent un profil de résistance différent des autres IP et ont une meilleure efficacité virologique que ceux-ci chez les patients ayant subi des échecs thérapeutiques. Leur efficacité peut être accrue par l'enfuvirtide.

L'étravirine est un INNTI approuvé au Canada depuis avril 2008. Dans les études DUET-1[338] et DUET-2[339], où elle était combinée avec le darunavir 600 mg pris deux fois par jour et le ritonavir 100 mg pris lui aussi deux fois par jour, l'étravirine a montré une efficacité virologique supérieure au placebo chez des patients dont le virus était résistant aux INNTI de première génération et aux deux autres classes d'antirétroviraux.

Les antagonistes de corécepteurs, ou *anti-CCR5*, constituent la cinquième classe. Approuvé au Canada depuis octobre 2007, le maraviroc est le premier médicament de cette classe à avoir été commercialisé pour le traitement du VIH résistant aux trois classes d'antirétroviraux. Les essais MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2 démontrent la supériorité du maraviroc sur le placebo, tous deux administrés avec un traitement de base optimisé, pour les virus résistants aux trois classes mais présentant un tropisme R5[23].

La sixième classe d'antirétroviraux est composée des inhibiteurs de l'intégrase (INI). Le premier médicament de cette famille, le raltégravir, est approuvé au Canada depuis novembre 2007. Dans les essais BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2, le raltégravir, administré avec un traitement optimisé, a montré sa supériorité sur le placebo pour ramener le virus sous le seuil de détection[332, 340, 341].

Dans les essais BENCHMRK, MOTIVATE et DUET, l'efficacité du médicament à l'étude est accrue par l'ajout d'un ou de deux médicaments considérés comme actifs selon le génotype ou le phénotype, notamment le darunavir et l'enfuvirtide, mais aussi de tout autre antirétroviral actif autorisé par le protocole. L'étude TRIO[342] a démontré l'efficacité d'une combinaison de trois nouveaux médicaments : le darunavir/r, l'étravirine et le raltégravir, administrés en association

avec un traitement de base optimisé qui est laissé au choix du chercheur mais qui comprend possiblement des INTI et de l'enfuvirtide, compte tenu du profil de résistance des sujets.

Plus récemment, l'essai SAILING[343] a démontré la supériorité du dolutégravir 50 mg une fois par jour, par rapport au raltégravir 400 mg deux fois par jour, chez 724 patients qui ont eu des échecs à des traitements antérieurs et qui montraient une résistance à au moins deux classes d'antirétroviraux sans n'avoir jamais pris d'inhibiteurs de l'intégrase. L'inhibiteur de l'intégrase était administré en aveugle avec deux autres médicaments, dont au moins un devait être actif. D'après les résultats, 71 % des sujets ayant reçu le dolutégravir présentaient une charge virale indétectable après 48 semaines de traitement, comparativement à 64 % de ceux du groupe raltégravir, et la résistance aux inhibiteurs de l'intégrase, au moment de constater un échec thérapeutique, était moins fréquente avec le dolutégravir. Chez les sujets ayant utilisé le darunavir, le raltégravir et le dolutégravir ont mené à une efficacité similaire lorsque le darunavir était pleinement actif.

En ce qui concerne les patients dont l'échec thérapeutique s'accompagne d'une résistance aux inhibiteurs de l'intégrase, l'essai VIKING[344] a démontré que, dans une cohorte prospective non comparative de 183 sujets, la charge virale se situait sous les 50 copies par millilitre chez 69 % d'entre eux, 24 semaines après qu'ils aient commencé à prendre du dolutégravir 50 mg deux fois par jour et un traitement de fond optimisé. Ceux qui présentaient, au début de l'étude, la mutation au site 148 de l'intégrase en plus de deux mutations secondaires avaient une moins bonne réponse au dolutégravir. Ces données montrent qu'à la survenue de l'échec d'un traitement au raltégravir ou à l'elvitégravir, il faut rapidement modifier ces traitements pour éviter l'accumulation de mutations et la résistance croisée au dolutégravir.

Encadré 17. Recommandations pour les traitements de relais en cas d'échec

- Viser la suppression virale à moins de 50 copies par millilitre avec l'utilisation d'au moins deux médicaments actifs dans le nouveau régime thérapeutique, et de trois médicaments actifs lorsque c'est possible (A-I).
- Éviter d'utiliser un médicament d'une nouvelle classe lorsque celui-ci apparaît comme le seul médicament actif du régime thérapeutique, sauf si l'état du patient est sérieusement compromis à court terme (C-III).
- 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 réplicative (C-III).
- Consulter un expert afin de vérifier l'accessibilité de nouveaux médicaments par l'entremise d'essais cliniques ou de programmes d'accès compassionnel (C-III).

Tableau 4 : Exemples de traitements de relais à envisager en fonction du type d'échec

D'autres options de traitement non étudiées dans des essais cliniques pourraient être envisagées sur la base des recommandations contenues dans l'encadré relatif aux traitements de relais (encadré 17). Dans le doute, une discussion avec un collègue est recommandée.	
Type d'échec	**Traitement de relais**
Échec d'un traitement de première intention	
INTI + INNTI	● Le dolutégravir et des INTI recommandés auxquels le virus est sensible (A-I). ● Une combinaison de lopinavir/r et de raltégravir (B-I). ● Un IP/r et des INTI recommandés auxquels le virus est sensible (B-I).
INTI + IP ou IP/r	● 2 INTI recommandés + 1 IP/r sans résistance croisée (de préférence, le darunavir/r) pour les patients montrant une résistance aux autres IP (B-I). ● 2 INTI recommandés + 1 IP/r + 1 INI (A-I) ou 1 INNTI (C-II). ● 2 INTI recommandés + le dolutégravir si au moins un des INTI est actif (A-III)

Tableau 4 : Exemples de traitements de relais à envisager en fonction du type d'échec (suite)

Type d'échec	Traitement de relais
Échecs séquentiels avec résistance aux IP et aux INNTI	
INTI + IP+ INNTI	Exemples de traitements de relais : ● 2 INTI actifs + 1 IP/r sans résistance croisée (B-I) ; ● l'étravirine + 1 INTI + le darunavir/r BID pour les patients montrant une résistance aux autres IP (B-I). Ajouter au besoin l'enfuvirtide (B-I), le dolutégravir (B-II), le raltégravir (B-II) ou le maraviroc[(a)] (B-II) ; ● le dolutégravir avec deux autres médicaments, dont au moins un autre médicament actif (A-I). Le raltégravir est une solution de rechange au dolutégravir lorsque le darunavir peut être utilisé et qu'il est pleinement actif (B-II) ; ● le maraviroc[(a)] avec des INTI et des IP de nouvelle génération, auxquels s'ajoute ou non de l'enfuvirtide (B-I). Dans les cas de résistances multiples : ● thérapie composée d'au moins deux médicaments actifs à partir des INTI recommandés, des IP et des INNTI de nouvelle génération et des autres classes de médicaments tels que le maraviroc[(a)], le dolutégravir, le raltégravir ou l'enfuvirtide (C-III). Il y a peu de données sur la pertinence de continuer ou non à utiliser les INTI ou les IP en cas de résistance étendue[345] ; ● au besoin, utiliser des médicaments encore à l'étude pour construire un régime thérapeutique actif (C-III).
Échecs séquentiels avec résistance aux IP, aux INNTI et aux INI	
INTI + IP+ INNTI+INI	● Le dolutégravir[(b)] 50 mg BID avec deux autres médicaments, dont au moins un autre médicament actif (B-II). ● Au besoin, utiliser des médicaments encore à l'étude pour construire un régime thérapeutique actif (C-III) ou consulter un expert.

(a) Utiliser le maraviroc si un test de tropisme révèle la présence d'un tropisme R5.
(b) Le dolutégravir doit être utilisé deux fois par jour en cas de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase.

9. LE TRAITEMENT DES FEMMES[a] ENCEINTES[b]

Le programme de prévention de la transmission mère-enfant a fait baisser le risque de transmission périnatale du VIH-1 de 25-30 % à moins de 1 %[346-348]. Cela est dû à de nombreuses interventions comme le dépistage de toutes les femmes enceintes puis, pour celles dont le test est positif, le traitement par une association d'antirétroviraux pendant la grossesse et un traitement antirétroviral *per partum* ainsi qu'un traitement antirétroviral prophylactique pour tous les nouveau-nés.

Diverses parties de la présente section traitent séparément des sujets suivants, tout de même dépendants les uns des autres :

- la prise en charge pendant leur grossesse des femmes enceintes infectées par le VIH ;
- la prise en charge *per partum* des femmes enceintes infectées par le VIH ;
- le traitement antirétroviral prophylactique néonatal.

Les femmes infectées par le VIH et sous traitement antirétroviral présentent un risque accru d'accouchement prématuré, qui se situe entre 18 et 22 % au Canada[349-351]. Globalement, il existe des données sur l'association entre le traitement antirétroviral comportant un IP et l'accouchement prématuré ou le faible poids à la naissance ; cependant, on n'a pas clairement établi de lien de cause à effet à ce sujet. Il existe également des preuves discordantes en faveur d'une augmentation du risque d'intolérance au glucose ou de diabète gestationnel chez les femmes prenant une combinaison d'antirétroviraux qui inclut un IP[352-354]. Dans l'ensemble, il est difficile de déterminer la contribution d'un agent en particulier dans la survenue d'un effet toxique soit chez la femme enceinte, soit chez le fœtus ou chez les deux car les médicaments antirétroviraux sont utilisés en combinaison. Les résultats des études visant à évaluer les trithérapies sont hétérogènes. Parmi les premières études, certaines rapportent des effets toxiques graves chez la femme enceinte — incluant une hépatotoxicité[355-357], des taux plus élevés de malformations néonatales[358, 359] ainsi qu'un risque accru de prématurité et de faible poids à la naissance ou des complications néonatales graves, comme la toxicité mitochondriale[360, 361]. Cependant, d'autres études donnent à penser qu'il y a généralement peu d'effets graves associés à la trithérapie pour la mère ou le nouveau-né[354, 362-364]. Dans l'ensemble, il est clair que les avantages de la trithérapie l'emportent largement sur la toxicité potentielle de ce traitement. Un

a. Le terme *femme* désigne ici toute personne pouvant être enceinte et prend en compte la diversité de genres.
b. La présente section a été mise à jour en avril 2022. Les nouvelles références sont données sous forme de notes de bas de page.

suivi étroit des enfants exposés *in utero* à une trithérapie est néanmoins nécessaire, de façon à atténuer les effets indésirables de celle-ci.

Tous les couples nouveau-né–mère exposés au VIH devraient être enregistrés dans le Programme de surveillance périnatale du VIH au Canada, qui permet, grâce à la collecte des données provinciales et nationales, de guider les futures politiques en matière de suivi de la grossesse et de surveiller en continu les issues défavorables.

Le risque d'une issue défavorable de la grossesse et d'une toxicité de la trithérapie durant cette période fait l'objet d'importants débats. Des préoccupations existent quant à l'utilisation des agents suivants pendant la grossesse : névirapine (éruption cutanée et hépatotoxicité)[177, 365, 366], ténofovir disoproxil (possibilité de toxicité osseuse chez le nouveau-né et de néphrotoxicité)[367-369], atazanavir (hyperbilirubinémie chez la mère et le nouveau-né[370, 371]) ainsi que dolutégravir[372] (association possible mais non confirmée à des anomalies du tube neural). Lorsque l'un des agents précités est néanmoins utilisé, il faut assurer une surveillance étroite de ses effets toxiques.

Les recommandations présentées dans les encadrés reposent sur les lignes directrices publiées par la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), dans le document intitulé Guidelines for the Care of HIV Positive Pregnant Women and Interventions to Reduce Perinatal Transmission, et par le Department of Health and Human Services (DHHS) des États-Unis, dans la publication titrée Recommendations for the Use of Antiretroviral Therapy in Pregnant HIV-1 infected Women and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Le comité de rédaction n'a pas révisé les niveaux de preuve relatifs à ces recommandations, mais le lecteur peut consulter le document du DHHS pour connaître les références détaillées et en savoir plus sur les niveaux de preuve s'appliquant à chaque recommandation.

9.1. Les principes généraux de la prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH

- Toutes les femmes enceintes devraient passer un test de dépistage du VIH, précédé et suivi de conseils appropriés dans le cadre de la prise en charge anténatale de routine de chaque grossesse. Celles pour qui le risque d'infection à VIH est élevé (partenaire sérodifférent, utilisatrice de drogues illicites, travailleuse du sexe, femme ayant

récemment reçu un diagnostic d'infection transmissible sexuellement[a], etc.) devraient passer ce test à nouveau, au minimum une fois vers la 28e semaine de grossesse et au moment de l'accouchement. Au besoin, ces femmes pourraient bénéficier d'une prophylaxie pré-exposition.

- La situation individuelle de toutes les femmes infectées par le VIH qui envisagent une grossesse ou deviennent enceintes devrait être discutée avec des spécialistes ; ces femmes devraient être dirigées à la fois vers des programmes de traitement du VIH ou, au besoin, de prophylaxie pré-exposition[373] et vers des fournisseurs de soins obstétricaux pour que soit établi un plan global de suivi de leur grossesse. Les femmes planifiant une grossesse devraient aussi éviter les traitements antirétroviraux pour lesquels il n'y a pas de données sur l'innocuité pendant la grossesse. Elles devraient recevoir de l'information à jour au sujet des avantages et des risques associés à ces traitements, notamment le risque d'anomalies du tube neural associé à l'usage du dolutégravir durant les premières semaines de grossesse qu'a rapporté une étude menée au Botswana[136]. Une association significative entre l'usage du dolutégravir et des malformations du tube neural n'a cependant pas été corroborée par un suivi à plus long terme de cette étude ni par d'autres études[b].
- Toutes les femmes enceintes infectées par le VIH devraient être traitées par une association d'antirétroviraux, indépendamment de leur taux initial de CD4 et de leur charge virale.
- Si une femme infectée par le VIH devient enceinte alors qu'elle reçoit un traitement antirétroviral, celui-ci devrait être poursuivi pendant toute la grossesse, sauf s'il présente un risque tératogène ou un risque de sous-dosage pendant cette période.
- Si une femme infectée par le VIH n'est pas sous traitement, on devrait instaurer un traitement par une association d'antirétroviraux le plus tôt possible au cours de la grossesse ; idéalement, la prise des antirétroviraux devrait commencer avant la conception afin de minimiser le risque de transmission.
- Le traitement doit être individualisé afin de maximiser l'adhésion au traitement antiviral prescrit.

---

a. Pour des renseignements complémentaires sur les indications du dépistage chez la femme enceinte, voir le feuillet ITSS à rechercher selon les facteurs de risque décelés.

b. Deborah MONEY et autres, « Congenital anomalies following antenatal exposure to dolutegravir: a Canadian surveillance study », *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 126, n˚11, octobre 2019, p. 1338-1345. doi : 10.1111/1471-0528.15838.

- Pour la femme enceinte, on recommande une mesure de la charge virale tous les trimestres, la dernière devant être faite vers la 36e semaine d'aménorrhée, afin d'optimiser le contrôle viral pendant la grossesse et au moment de l'accouchement[6].

9.2. Le traitement antirétroviral pendant la grossesse

9.2.1. Les femmes infectées par le VIH n'ayant jamais pris d'agent antirétroviral

Une trithérapie composée de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et soit de dolutégravir, soit de raltégravir pris deux fois par jour ou d'un inhibiteur de la protéase (IP) potentialisé à la dose suggérée pour la femme enceinte doit être privilégiée en raison du degré de confiance élevé dans ces combinaisons de médicaments en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité pendant la grossesse.

Le choix des INTI et des INI ou des IP préconisés diffère selon que l'on consulte les lignes directrices de la SOGC ou celles du DHHS. Les lignes directrices du DHHS constituent une référence complémentaire en ce qui concerne les agents habituellement prescrits à la femme enceinte puisque l'on y trouve un plus grand nombre d'options de traitement de première intention. Ces différences sont résumées dans le tableau 5. Les combinaisons d'agents énumérées sont classées en quatre catégories :

- combinaison préconisée en première intention (données suffisantes sur l'innocuité et l'efficacité pendant la grossesse) ;
- solution de rechange (certaines préoccupations demeurent quant à la toxicité du traitement et à l'issue de la grossesse en raison de données contradictoires) ;
- données insuffisantes (sur l'utilisation pendant la grossesse) ;
- combinaison non recommandée (en raison d'une toxicité rapportée dans la littérature scientifique, d'effets indésirables ou des deux).

Lorsqu'il existe des différences entre la recommandation de la SOGC et celle du DHHS sur un même sujet, les deux sont rapportées. Les agents **non recommandés** pendant la grossesse, que ce soit par la SOGC ou le DHHS, ne sont pas mentionnés dans le présent guide. En général, le comité de rédaction est d'accord avec les recommandations du DHHS parce qu'elles ont été mises à jour plus récemment que celles de la SOGC. Cependant, le traitement doit être individualisé avec les objectifs de maximiser l'adhésion au schéma antirétroviral prescrit et de respecter la tolérance individuelle, selon les normes préconisées par le DHHS. Le traitement devrait être entrepris le plus tôt possible après le diagnostic. S'il débute avant l'obtention des

résultats d'un test de résistance, ce traitement devrait inclure deux INTI et un IP potentialisé ou du dolutégravir ; il pourra être modifié, au besoin, selon les résultats du test de résistance. Les personnes enceintes présentant une infection aiguë par le VIH durant la grossesse devraient recevoir préférablement du dolutégravir et deux INTI, peu importe le trimestre, ou alternativement du darunavir potentialisé par du ritonavir et deux INTI.

Dans les cas de femmes qui se présentent à un stade avancé de la grossesse, des traitements à base de raltégravir 400 mg pris deux fois par jour ou de dolutégravir 50 mg pris une fois par jour devraient être privilégiés, car ils permettent de faire diminuer rapidement la charge virale[374].

9.2.2. Les femmes enceintes infectées par le VIH et sous traitement antirétroviral

Les femmes enceintes infectées par le VIH et sous traitement antirétroviral au moment où leur grossesse est connue doivent poursuivre leur traitement s'il permet la suppression virale, sauf s'il présente un risque de tératogénicité ou un risque de sous-dosage pendant la grossesse. Dans une étude, le dolutégravir a été associé à une augmentation du risque d'anomalies du tube neural en cas d'exposition durant le premier trimestre de la grossesse[136]. Ces données n'ont cependant pas été confirmées après l'inclusion d'un plus grand nombre de patientes dans l'étude[a]. Le tube neural se ferme très précocement dans le développement embryonnaire, soit environ après six semaines d'aménorrhée[375], un moment où la grossesse est rarement connue. Ainsi, lorsqu'une femme enceinte prend un antirétroviral pendant les six premières semaines d'aménorrhée, elle devrait être informée du faible risque absolu d'anomalies du tube neural en cas exposition au dolutégravir, risque sûrement encore plus faible dans le contexte de la supplémentation en acide folique. Cela doit être mis en balance avec les risques potentiels que pose le changement de schéma thérapeutique (tolérance et adhésion au traitement, donc contrôle viral[376]). La décision de changer le traitement ou de continuer à prescrire le dolutégravir doit être individualisée et prise en accord avec les valeurs de la patiente. En pratique, les femmes qui consultent un médecin au cours du premier trimestre de leur grossesse le font souvent après six semaines d'aménorrhée ; si c'est le cas, elles devraient recevoir le conseil de continuer à prendre leur traitement antirétroviral à base de dolutégravir, à condition toutefois que la suppression virale soit atteinte. Dans cette situation, on doit lui recommander de passer une échographie fœtale dans un centre d'expertise.

a. Rebecca ZASH et autres, *Update on Neural Tube Defects with Antiretoviral Exposure in the Tsepamo Study, Botswana*, 23rd International AIDS Conference, 6-10 juillet 2020 [Congrès virtuel]. Disponible en ligne : https://www.natap.org/2020/IAC/IAC_112.htm.

Par ailleurs, il existe des traitements antirétroviraux pour lesquels on trouve très peu de données sur leur innocuité pendant la grossesse. Avant de prescrire un tel traitement pendant cette période, une analyse du rapport risques/bénéfices que présente le traitement en cours devrait être faite au cas par cas.

Enfin, l'elvitégravir et les traitements à base de cobicistat ont été associés à la diminution des concentrations sériques et à des rebonds de la charge virale pendant la grossesse[377-380]. Ces traitements ne sont donc pas recommandés pour les femmes enceintes.

9.2.3. Les femmes enceintes infectées par le VIH qui ont déjà pris des antirétroviraux à une fin prophylactique ou thérapeutique, mais qui n'en prennent plus

Certaines femmes infectées par le VIH peuvent avoir déjà reçu des antirétroviraux, mais seulement pour la prévention de la transmission mère-enfant. Il est impératif alors d'obtenir le détail de tous les antirétroviraux reçus et, si possible, de tous les tests de résistance effectués ainsi que de prendre des notes sur les problèmes d'observance éprouvés, la tolérance aux médicaments et l'efficacité des traitements.

Il arrive parfois que l'on ne dispose pas d'information claire au sujet des schémas de traitement ou des profils de résistance antérieurs, et cela arrive souvent dans le cas d'une immigration récente. On doit alors s'efforcer d'établir un plan de traitement qui tienne compte de l'exposition et des profils de résistance les plus probables, eu égard à la région d'origine des femmes.

Des tests de résistance doivent toujours être effectués avant le début du traitement ; cependant, celui-ci doit commencer immédiatement, avant l'obtention des résultats de ces tests.

9.3. La prise en charge pendant l'accouchement

9.3.1. La prise en charge pendant l'accouchement des femmes infectées par le VIH et sous traitement

Le mode d'accouchement doit être discuté en détail avec chaque femme enceinte. Lorsque le traitement antirétroviral est optimal et que la charge virale au cours des quatre semaines précédant l'accouchement s'avère inférieure à 1 000 copies par millilitre), on recommande l'accouchement par voie vaginale (en l'absence d'indications obstétricales de césarienne). Si la césarienne est recommandée pour des raisons obstétricales, on peut la pratiquer à la 39^{e} semaine de grossesse, selon les indications habituelles. Pour les femmes chez qui la

suppression virale est incomplète (charge virale ≥ 1 000 copies par millilitre), la césarienne devrait être pratiquée à la 38e semaine de grossesse, soit avant le début de tout travail.

Il faut prévenir toutes les femmes infectées par le VIH de se présenter pour accoucher dès la rupture des membranes ou aussitôt que les contractions deviennent régulières afin que des mesures puissent être prises pour limiter le risque de transmission verticale. Tous les médicaments antirétroviraux oraux pris pendant la grossesse doivent continuer à être administrés pendant le travail.

Les lignes directrices du DHHS soulignent que la zidovudine intraveineuse n'est plus indiquée pendant l'accouchement pour les femmes qui ont reçu une thérapie antirétrovirale pendant la grossesse et dont la charge virale au moment de l'accouchement est < 400 copies par millilitre. Cette recommandation reposait sur les données relatives à une cohorte néonatale française pour laquelle on avait établi des taux de transmission de 0,6 % (17/2 750) et de 0 % (0/95) respectivement, avec et sans zidovudine intraveineuse pendant l'accouchement ; il s'agissait de femmes sous trithérapie anténatale dont la charge virale était < 400 copies par millilitre avant l'accouchement[381]. Cependant, cette stratégie n'a pas été évaluée au cours d'un essai randomisé. De plus, en ce qui concerne de nombreuses femmes, on ne peut pas être certain de la suppression virale ou de leur adhésion au traitement. Selon des données de la Colombie-Britannique, on a constaté rétrospectivement que la charge virale était détectable au moment de l'accouchement chez environ 9 % des femmes pour qui une charge virale indétectable avait été rapportée dans la période anténatale. En se fondant sur ces preuves, **la SOGC continue de recommander la zidovudine intraveineuse pendant le travail pour toutes les femmes infectées par le VIH (2 mg/kg en une heure en dose de charge, puis 1 mg/kg/h jusqu'à la naissance)**, administrée dès le début du travail, à la rupture des membranes ou au moins deux à trois heures avant une césarienne. Ces recommandations peuvent être individualisées pour les femmes sous thérapie antirétrovirale chez qui la charge virale est indétectable dans les quatre semaines précédant l'accouchement.

9.3.2. La prise en charge pendant l'accouchement des femmes infectées par le VIH qui n'ont encore suivi aucun traitement

La présente section s'applique aux femmes infectées par le VIH qui n'ont reçu aucun traitement, à cause d'un refus ou d'un manque de participation aux soins, et à celles pour qui le test rapide de détection des anticorps anti-VIH est positif et que l'on doit considérer comme étant infectées jusqu'aux résultats des tests de confirmation.

Un traitement antirétroviral pendant l'accouchement (zidovudine en intraveineuse et thérapie antirétrovirale combinée selon les recommandations habituelles) doit être administré à la femme le plus rapidement possible, c'est-à-dire dès le début du travail et au moins deux à trois heures avant une césarienne. Cette recommandation correspond à celle du DHHS et sera mise à jour dans la prochaine édition des recommandations de la SOGC.

La prise en charge dans la période postnatale dépendra des résultats des tests de confirmation du statut au regard du VIH.

Tableau 5 : Recommandations pour les antirétroviraux à prescrire aux femmes enceintes

Médicament	SOGC	DHHS	Commentaires
Régimes à base de deux INTI			
Zidovudine/lamivudine	Préconisée	Solution de rechange	
Abacavir/lamivudine	Solution de rechange	Préconisé	La recherche de l'allèle HLA-B* 5701 est recommandée avant de faire commencer le traitement.
Ténofovir disoproxil/emtricitabine ou lamivudine	Solution de rechange	Préconisé	Selon la SOGC : possibilité d'une toxicité osseuse néonatale ou rénale à envisager ; traitement néanmoins préconisé en cas de co-infection par l'hépatite B.
Ténofovir alafénamide/emtricitabine	Données insuffisantes	Préconisé	Moins d'effets adverses à la naissance et meilleur gain de poids gestationnel qu'avec le ténofovir disoproxil.
Régimes à base d'IP + combinaison de deux INTI			
Lopinavir/r	Préconisé	Non recommandé Augmentation du risque d'accouchement prématuré	Administration deux fois par jour, puisque la dose quotidienne unique n'est pas recommandée. Une augmentation de la dose peut être nécessaire au cours du 3e trimestre de la grossesse en raison de l'augmentation du volume de distribution.
Atazanavir/r	Solution de rechange	Préconisé	Option possible pour les femmes incapables de tolérer un IP à prendre deux fois par jour.
Darunavir/r	Solution de rechange	Préconisé	Dosage deux fois par jour recommandé.

Tableau 5 : Recommandations pour les antirétroviraux à prescrire aux femmes enceintes (suite)

Médicament	SOGC	DHHS	Commentaires
Régimes à base d'INNTI + combinaison de deux INTI			
Éfavirenz	Solution de rechange	Solution de rechange	Plus d'effets indésirables que les options préconisées.
Rilpivirine	Données insuffisantes	Solution de rechange	Peut être prescrite à la femme enceinte chez qui la charge virale est < 100 000 copies par millilitre et le nombre de CD4 est > 200 par microlitre[5].
Étravirine	Aucune donnée	Non recommandée, sauf si elle est requise pour maintenir la suppression virale.	Données sur l'innocuité insuffisantes.
Doravirine	Aucune donnée	Données insuffisantes	
Inhibiteurs de l'intégrase + combinaison de deux INTI			
Raltégravir	Non recommandé	Préconisé Solution de rechange en cas d'infection aiguë par le VIH	Doit être administré à la dose de 400 mg, deux fois par jour.
Dolutégravir	Données insuffisantes	Préconisé Les coformulations pour bithérapie avec lamivudine ou rilpivirine ne sont pas recommandées comme seul traitement.	Préconisé en cas d'infection aiguë par le VIH. Le counselling portera notamment sur le risque non confirmé d'anomalies du tube neural en cas d'exposition durant les six premières semaines de la grossesse (voir la section 9.2.2).
Elvitégravir/cobisistat/ ténofovir/emtricitabine (association à dose fixe)	Données insuffisantes	Non recommandé	Risque de sous-dosage.

Tableau 5 : Recommandations pour les antirétroviraux à prescrire aux femmes enceintes (suite)

Médicament	SOGC	DHHS	Commentaires
Inhibiteurs de l'intégrase + combinaison de deux INTI ou d'INNTI (suite)			
Bictégravir	Données insuffisantes	Données insuffisantes	
Cabotégravir longue action avec rilpivirine injectables	Aucune donnée	Données insuffisantes	
Médicament			
Maraviroc	Données insuffisantes	Non recommandé, sauf s'il sert à maintenir la suppression virale.	Données sur l'innocuité insuffisantes
Enfuvirtide	Données insuffisantes	Non recommandé, sauf s'il sert à maintenir la suppression virale.	Données sur l'innocuité insuffisantes
Cobisistat	Données insuffisantes	Non recommandé	Données sur l'innocuité insuffisantes Risque de sous-dosage

9.4. La prise en charge des nouveau-nés exposés au VIH

Les lignes directrices qui suivent sont conformes à la déclaration de consensus sur la prise en charge de l'enfant exposé au VIH, intitulée *Prevention of Vertical HIV Transmission and Management of the HIV-Exposed Infant in Canada in 2014* et approuvée par le Groupe canadien de recherche sur le sida chez les enfants[382] ainsi que par la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada[383]. Ces lignes directrices se distinguent légèrement de celles qu'a publiées le DHHS en 2018, titrées *Recommendations for the Use of Antiretroviral Therapy in Pregnant HIV-1 infected Women and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States*[384], en raison de différences au regard des pratiques et des avis d'experts en vigueur au Canada.

9.4.1. Le traitement antirétroviral néonatal

Une prophylaxie antirétrovirale devrait être proposée à tous les nouveau-nés dont la mère est infectée par le VIH, quels qu'aient été le traitement antirétroviral anténatal ou *per partum* de la mère, la charge virale de celle-ci ou le mode d'accouchement.

La consultation d'un spécialiste du VIH pédiatrique est fortement recommandée pour tous les nouveau-nés dont la mère est infectée par le VIH.

Le schéma de traitement recommandé dépend du degré de risque concernant la transmission du VIH. Bien que le taux de transmission global soit généralement inférieur à 1 % en cas de traitement efficace (de la mère et du nouveau-né), des données canadiennes[385] démontrent que le résultat dépend tant de la capacité à dépister les femmes enceintes séropositives que de la participation de celles-ci aux soins. Ces données, recueillies au cours du suivi de 2 495 femmes enceintes infectées par le VIH entre 1997 et 2016, dans le cadre du Programme de surveillance périnatale du VIH au Canada, révèlent un taux de transmission global de 2,7 % au cours de cette période. Le taux diminuait à 0,9 % si les femmes recevaient une trithérapie et à 0,3 % si ce traitement se poursuivait plus de quatre semaines. Par contre, pour celles qui recevaient ce traitement pendant moins de quatre semaines, le taux s'élevait à 10,7 %. Lorsque la charge virale était de 40 à 1 000 copies par millilitre sous traitement d'association, le taux atteignait 3,1 %. En raison de ces chiffres, les recommandations pour la prise en charge des nouveau-nés exposés au VIH **dépendent du niveau de risque, élevé ou standard, défini selon les critères suivants.**

Le risque est de niveau élevé pour l'enfant s'il est né d'une mère :

a) qui n'a pas reçu d'association d'antirétroviraux pendant sa grossesse (absence de suivi anténatal, par exemple) ou dont l'observance à son traitement était faible ;

b) chez qui la charge virale la plus récente était détectable (> 40 copies par millilitre) ou chez qui la charge virale, au cours des quatre dernières semaines ayant précédé l'accouchement, était détectable ou inconnue ;

c) qui a fait une primo-infection à VIH pendant sa grossesse.

Le risque est de niveau standard pour l'enfant s'il est né d'une mère :

a) qui a reçu systématiquement une association d'antirétroviraux pendant sa grossesse

ET

b) chez qui la charge virale était indétectable (< 40 copies par millilitre) au moins depuis les quatre semaines précédant l'accouchement

ET

c) chez qui l'on ne soupçonne pas de problème d'adhésion au traitement.

Lorsque le risque est de niveau standard pour le nouveau-né, celui-ci devrait recevoir un traitement prophylactique par la zidovudine orale pendant quatre semaines. La posologie dépend de l'âge gestationnel (voir le tableau 6). L'essai ACTG 076 a étudié un régime de six semaines ; un régime de quatre semaines est toutefois utilisé en Europe et au Canada depuis 2019, sans que l'on y observe une augmentation évidente du risque de transmission du VIH[386]. Dans une étude de cohorte rétrospective canadienne, on n'a pas constaté non plus d'augmentation du risque de transmission quand le traitement par la zidovudine a pris fin à quatre semaines plutôt qu'à six pour des raisons de toxicité[387]. Comparée au régime de six semaines, une prophylaxie de quatre semaines réduit les effets secondaires chez le nouveau-né[388]. On peut administrer la zidovudine en intraveineuse si le nouveau-né ne la tolère pas par la voie orale. Le traitement prophylactique antirétroviral doit commencer le plus tôt possible, soit avant 12, voire 6 heures de vie. La prophylaxie n'est plus efficace si le traitement est entrepris après 72 heures de vie.

À l'occasion de la prise en charge d'un nouveau-né pour qui le risque de contracter le VIH est élevé parce que sa mère est infectée par ce virus, une consultation en urgence auprès d'un spécialiste du VIH pédiatrique est nécessaire. Idéalement, la consultation devrait avoir lieu avant

l'accouchement, de façon à ce que toutes les informations soient réunies et qu'un plan de traitement puisse être établi.

Dans ce cas, une association d'antirétroviraux comprenant zidovudine, lamivudine et névirapine **à dose thérapeutique** (trithérapie) est recommandée (voir le tableau 6). Cette recommandation repose sur l'essai HPTN040/PACTG 1043 mené auprès de femmes infectées par le VIH et n'ayant pas reçu d'antirétroviraux pendant leur grossesse. La transmission *peri partum* du VIH était plus faible chez les nouveau-nés ayant reçu le traitement d'association (2,2 %) que chez ceux qui ont été traités par la zidovudine seule (4,8 %). Les résultats d'études canadiennes soutiennent également l'innocuité de cette approche et viennent appuyer les recommandations concernant la posologie de la névirapine grâce à des données sur la pharmacocinétique de cet agent[389, 390]. En résumé, bien que les stratégies de traitement dans les « situations à haut risque » varient au Canada en fonction des avis d'experts, il est recommandé, au Québec et en Ontario, d'administrer à ces nouveau-nés une trithérapie antirétrovirale prophylactique associant la zidovudine et la lamivudine pendant six semaines ainsi que la névirapine orale pendant les quatre premières semaines de vie[382].

Une nouvelle option pour la trithérapie en prophylaxie chez le nouveau-né est une combinaison comprenant zidovudine, lamivudine et raltégravir (granules pour suspension) pendant six semaines. Cette combinaison serait préconisée lorsque le virus de la mère montre une résistance à la névirapine ou en cas d'intolérance du nouveau-né à la prophylaxie à base de névirapine.

Au Canada, le raltégravir, sous forme de granulé pour suspension buvable, et la névirapine, également en suspension buvable, ne s'obtiennent que par l'entremise du Programme d'accès spécial de Santé Canada. Une demande peut être faite à l'avance pour ces médicaments pour utilisation ultérieure (névirapine) (remplir le Formulaire A), ou au nom du patient (raltegravir) (remplir le Formulaire B).

Quand on ignore le statut de la mère au regard du VIH et que celle-ci présente un ou plusieurs des facteurs de risque suivants, soit l'utilisation de drogues intraveineuses, le travail du sexe et l'immigration récente d'un pays où le VIH est endémique, une consultation en urgence avec un spécialiste des maladies infectieuses pédiatriques est nécessaire ainsi que la recherche immédiate d'anticorps dirigés contre le VIH et la mesure de la charge virale chez la mère. Quand le test rapide de dépistage du VIH ne peut être fait, la stratégie optimale concernant la prise en charge des nouveau-nés nés dont on ne connaît pas le statut de la mère au regard du VIH et

pour qui le risque d'être infectée par le VIH est élevé n'a pas été établie par un essai clinique randomisé. Cependant, dans cette situation clinique, on pense que le bénéfice potentiel associé à la prévention de la transmission verticale du VIH l'emporte sur les risques potentiels liés à une exposition inutile du nouveau-né au traitement antirétroviral. On recommande donc d'administrer aux nouveau-nés une trithérapie antirétrovirale prophylactique (zidovudine, lamivudine et névirapine à dose thérapeutique) jusqu'à ce que les résultats définitifs des tests de dépistage du VIH soient connus. Des données de surveillance et les résultats de sondages effectués au Royaume-Uni, en Irlande et aux États-Unis montrent que l'administration prophylactique d'une association d'antirétroviraux aux nouveau-nés dans les situations à haut risque est en augmentation[391, 392]. Jusqu'à ce que leur séronégativité au regard du VIH soit confirmée, on recommande aux femmes de tirer leur lait et de ne pas allaiter leur nouveau-né. Les décisions concernant la poursuite du traitement et les examens de laboratoire nécessaires au suivi de ces enfants doivent être prises avec un spécialiste des maladies infectieuses pédiatriques.

9.5. L'allaitement

Plusieurs essais cliniques randomisés menés en Afrique ont montré que la transmission du VIH par le lait maternel était sensiblement réduite lorsque les mères allaitantes recevaient une association d'antirétroviraux dans la période postnatale[392, 393]. Une méta-analyse publiée en 2017 rapporte un taux de transmission postnatale de 1,08 % (intervalle de confiance à 95 % : 0,32-1,85) à six mois chez les nouveau-nés allaités dont les mères avaient reçu un traitement antirétroviral[394]. Dans un faible nombre de cas, il y a eu transmission du VIH en dépit d'une charge virale indétectable dans le sérum et le lait maternels[395]. La réduction de la mortalité liée aux diarrhées et aux infections respiratoires imputables à l'allaitement maternel en Afrique subsaharienne ne se pose toutefois pas au Canada. De plus, il n'existe aucune donnée établissant le risque de transmission dans le contexte des pays à revenu élevé comme le Canada. ***L'allaitement n'est donc pas recommandé, quelle que soit la charge virale plasmatique de la mère et que celle-ci reçoive ou non un traitement antirétroviral.***

Le Groupe canadien de recherche sur le sida chez les enfants ainsi que la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada recommandent l'allaitement artificiel exclusif pour les bébés nés de mères infectées par le VIH. Ils recommandent en outre fortement que l'ensemble des provinces et territoires fournissent gratuitement les préparations pour nouveau-nés à tous ces bébés pendant les douze premiers mois de leur vie. Depuis 2021, au Québec, un programme permet de fournir, pendant un an, du lait maternisé aux nourrissons de mères vivant avec le VIH.

Par ailleurs, en l'absence de contre-indication, la cabergoline (1 mg × 1 dose) devrait être offerte, pendant la période *post partum*, à toutes les femmes vivant avec le VIH afin d'éviter les symptômes de montée laiteuse.

Les femmes vivant avec le VIH qui ont des questions sur l'allaitement ou qui souhaitent allaiter devraient recevoir des informations sur les options d'alimentation du nouveau-né fondées sur les preuves et adaptées à leur situation personnelle. Si, malgré ces informations, une femme décide d'allaiter, elle doit être orientée vers un centre d'expertise pour discuter des risques possibles et des mesures de précaution supplémentaires à prendre, incluant un traitement antirétroviral efficace pour elle et un traitement antirétroviral prophylactique pour son nouveau-né pendant toute la période d'allaitement. Un signalement aux services de protection de l'enfance n'est pas systématiquement indiqué.

9.6. Le suivi des nouveau-nés exposés au VIH

Les nouveau-nés exposés au VIH doivent être étroitement suivis ; il faut en effet déterminer leur statut au regard de ce virus et surveiller la toxicité potentielle des médicaments antirétroviraux.

Chez les enfants de moins de 18 mois, on utilise de préférence le test appelé réaction en chaîne par polymérase (PCR) pour détecter la présence de l'ADN du VIH ou de l'ARN du VIH, ou des deux. Certains laboratoires canadiens utilisent la PCR qualitative aussi bien pour la détection de l'ARN viral que pour celle de l'ADN proviral. Cependant, dans la plupart des provinces, on utilise la PCR ARN quantitative (charge virale). Chez les nouveau-nés recevant une association d'antirétroviraux, le recours à ces tests pour exclure une infection par le VIH aussi tôt dans la vie est problématique. Dans le contexte clinique, il est donc important de bien comprendre les limites des tests utilisés. **Chez la plupart des nouveau-nés, l'infection à VIH peut être raisonnablement exclue après deux PCR négatives effectuées à deux moments différents : la première à au moins 1 mois de vie et la seconde à au moins 2 mois de vie. Pour les enfants qui ont reçu une association d'antirétroviraux, au moins un des tests de PCR devrait être fait à 4 mois ou plus.** La consultation d'un expert du VIH pédiatrique est justifiée en cas de résultat positif ou indéterminé. Le statut définitif au regard du VIH des nouveau-nés exposés doit être déterminé par un test sérologique fait entre 18 et 24 mois. Les anticorps maternels transplacentaires auront disparu chez 25 % des nouveau-nés exposés au VIH à l'âge de 12 mois ; chez tous les autres, ils devraient avoir disparu entre 18 et 24 mois.

Les nouveau-nés exposés au VIH devront tous être soumis également au test de dépistage du cytomégalovirus (CMV) congénital, puisque plusieurs études démontrent que le taux de CMV congénital est plus élevé chez les nourrissons de mère vivant avec le VIH, comparativement aux témoins[a].

9.6.1. Le suivi à long terme des enfants exposés au VIH mais non infectés

Tous les bébés nés de mères infectées par le VIH devraient être orientés vers un pédiatre spécialisé dans l'infection par ce virus pour une évaluation et des soins continus.

Une anémie et une neutropénie réversibles sont les effets indésirables les plus fréquemment observés avec la zidovudine ; de temps en temps, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement précocement. La toxicité à long terme des analogues nucléosidiques médiée par l'inhibition de l'ADN polymérase mitochondriale gamma et de la télomérase est un problème potentiel mais non prouvé (voir la section 9.2). En cas de dysfonctionnement organique d'étiologie inconnue chez un nouveau-né qui a été exposé depuis plus ou moins longtemps à des analogues nucléosidiques, on doit vérifier si celui-ci présente une anomalie de la fonction mitochondriale. Le suivi prolongé comportant un examen physique annuel des enfants non infectés par le VIH mais exposés *in utero* et dans la période périnatale aux antirétroviraux est désormais recommandé en raison de la cancérogénicité potentielle des analogues nucléosidiques.

Le suivi du développement des enfants exposés au VIH mais non infectés est également fondamental. Des facteurs comme la pauvreté, l'insécurité alimentaire, un faible niveau de littératie, l'inexpérience de la parentalité et la consommation parentale de drogue ou d'alcool accroissent le risque, pour les nouveau-nés, de souffrir d'un retard de croissance, d'un retard de développement et de troubles du comportement. Des donnés sur les enfants exposés au VIH au Québec démontrent une augmentation des taux en ce qui concerne l'hospitalisation dans les cinq premières années de la vie ainsi que les troubles neurodéveloppementaux et de comportement, comparativement à ceux qui ont été établis pour les témoins non exposés au VIH[b]. Les médecins

a. Hannah HYDE-De SOUSA et autres, *Double Trouble: Increased Risk of Congenital Cytomegalovirus Infection Among HIV-exposed Newborns*, 29e Congrès annuel canadien de recherche sur le VIH/sida, 1-2 mai 2020, Présentation orale nº CS1.02 [Congrès virtuel]. Résumé disponible en ligne : https://www.cahr-acrv.ca/wp-content/uploads/2020/04/CS1-Double-Trouble-Increased-Risk-of-Congenital-Cytomegalovirus-Infection-Among-HIV-exposed-Newborns.pdf.

b . Jeanne BROCHON et autres, *Long-Term Risk of Hospitalization and Chronic Disease Among Children Who Were HIV-Exposed Uninfected (cHEU) Compared to Population Controls in Montreal, Canada*, 24th International AIDS Conference, 29 juillet-2 août 2022, Montréal [Québec], Présentation orale nº OAB0105. Résumé disponible en ligne : https://programme.aids2022.org/Abstract/Abstract/?abstractid=7158.

de famille et les pédiatres jouent un rôle essentiel dans l'identification et la prise en charge de ces problèmes chez les enfants exposés mais non infectés et devraient faciliter l'orientation des enfants vers des spécialistes en développement et des ressources de la communauté. Un suivi annuel par un médecin au courant de l'exposition au VIH et au traitement antirétroviral est recommandé jusqu'à la rentrée scolaire (5 ans) pour que ces problèmes soient identifiés de façon précoce.

Tableau 6 : Posologie des antirétroviraux chez les nouveau-nés

Médicament[(a)]	Âge gestationnel	Posologie
Zidovudine	≥ 35 sem.	ORALE : 4 mg/kg/dose deux fois par jour pendant 4 semaines, et 12 mg/kg/dose par la suite OU INTRAVEINEUSE : 3 mg/kg/dose toutes les 12 h (si intolérance à la forme orale).
	De 30 à < 35 sem.	ORALE : 2 mg/kg/dose deux fois par jour pendant 2 semaines., puis 3 mg/kg/dose deux fois par jour par la suite OU INTRAVEINEUSE : 1,5 mg/kg/dose toutes les 12 h pendant les 2 premières semaines de vie, puis 2,3 mg/kg/dose toutes les 12 h à partir de 15 j (en cas d'intolérance au traitement oral)
	< 30 sem.	ORALE : 2 mg/kg/dose deux fois par jour pendant 4 sem., puis 3 mg/kg/dose deux fois par jour par la suite. OU INTRAVEINEUSE : 1,5 mg/kg/dose toutes les 12 h pendant les 4 premières semaines de vie, puis 2,3 mg/kg/dose toutes les 12 h de 4 sem. à 6 sem. de vie (en cas d'intolérance au traitement oral)
Lamivudine	≥ 32 sem	ORALE : 2 mg/kg/dose deux fois par jour pendant 4 semaines, puis 4 mg/kg (max. 150 mg/dose) deux fois par jour

Tableau 6 : Posologie des antirétroviraux chez les nouveau-nés (suite)

Médicament[(a)]	Âge gestationnel	Posologie
Névirapine	≥ 34 sem.	ORALE, posologie en cas d'association avec d'autres antirétroviraux : 150 mg/m^2 une fois par jour pendant les 2 premières semaines, puis 150 mg/m^2 deux fois par jour pendant 2 semaines[(b)]
	< 34 sem. [(c)]	ORALE, posologie en cas d'association avec d'autres antirétroviraux : 100 mg/m^2 une fois par jour pendant les 2 premières semaines, puis 100 mg/m^2 deux fois par jour pendant 2 semaines[(b)]
Raltégravir[(d)]	> 37 sem. et > 2 kg[(e)]	ORALE : – de la naissance à 7 jours de vie : 1,5 mg/kg/dose die – 8-28 jours : 3 mg/kg/dose BID – >28 jours : 6 mg/kg/dose BID

(a) Il est recommandé de demander une consultation en urgence auprès d'un spécialiste du VIH pédiatrique pour tous les enfants exposés au VIH pour lesquels on envisage une double ou une triple thérapie antirétrovirale ; le choix des antirétroviraux dépend de nombreux facteurs et les schémas couramment utilisés varient d'un site à l'autre.
La durée du traitement indiquée concerne seulement la prophylaxie post-exposition au VIH ; si l'infection est confirmée par un test moléculaire, l'association d'antirétroviraux doit être prescrite à vie.

(b) Les nouveau-nés qui reçoivent des doses thérapeutiques de névirapine dans le cadre d'une association d'antirétroviraux doivent être étroitement surveillés en raison des effets indésirables potentiels : éruption cutanée, vomissement, léthargie, anomalie de la fonction hépatique, acidose lactique, etc. ; il est recommandé d'assurer une pharmacovigilance thérapeutique avec ajustement de la dose en fonction des taux.

(c) Pour les nouveau-nés prématurés, les recommandations posologiques ne sont pas bien établies. Les taux de névirapine doivent être mesurés à une puis à deux semaines de vie et la posologie, ajustée au besoin. Il est recommandé d'obtenir l'avis d'un pharmacien ayant de l'expérience dans le domaine du VIH pédiatrique.

(d) Le raltégravir est disponible au Canada par l'entremise du Programme d'accès spécial de Santé Canada ; la demande peut en être faite avant la naissance pour éviter tout délai. Pour l'enfant né d'une mère qui a pris du raltégravir de 2 à 24 heures avant l'accouchement, une attente de 24 h avant l'administration du raltégravir est suggérée.

(e) Lorsque le raltégravir est envisagé pour les enfants prématurés, des doses intermittentes basées sur la pharmacocinétique pourraient être administrées, en coordination avec un centre de pharmacométrie.

10. L'ADHÉSION AU TRAITEMENT

La non-adhésion à la thérapie antirétrovirale est associée à une charge virale détectable, au développement de résistances aux antirétroviraux, à la progression de la maladie ainsi qu'à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité[396-408].

Il a été démontré qu'avec une thérapie antirétrovirale comprenant un inhibiteur de la protéase non potentialisé, une adhésion du patient à son traitement presque parfaite, soit à plus de 95 %, est nécessaire pour obtenir une suppression virale durable[398] ; à moins de 95 %, le traitement risque d'échouer[409]. Paradoxalement, en bas de ce taux, plus l'adhésion est forte et plus le risque d'apparition de résistances est élevé[409-412].

Dans le cas des régimes thérapeutiques plus puissants (INNTI et IP potentialisés), les études montrent des corrélations différentes entre les degrés d'adhésion et la suppression de la charge virale[409, 411, 413, 414].

Une étude prospective démontre que certains INNTI comme l'éfavirenz et la névirapine peuvent entraîner une suppression de la charge virale même lorsque l'adhésion du patient se situe à un degré intermédiaire, soit entre 76 et 95 % [409]. À ce niveau d'adhésion, 11,7 % des patients sous IP potentialisés étaient en échec thérapeutique, comparativement à 4,1 % des patients sous INNTI. À des niveaux d'adhésion de 55 % et de 75 %, les proportions des échecs atteignent 25 % et 6,4 % respectivement. Certains INNTI ont donc été identifiés comme étant des antirétroviraux plus robustes en cas d'omission de doses[413]. Dans le cas de la rilpivirine, une adhésion inférieure à 95 % a mené à plus d'échecs virologiques par comparaison à l'éfavirenz[415].

On observe en général, que l'adhésion des patients soit forte ou faible, moins d'échecs et de résistances avec les IP potentialisés qu'avec les IP non potentialisés[409, 416]. Pour les IP potentialisés, plus le patient est observant (> 95 %), moins le risque d'échec virologique est élevé. Le risque de résistances est le plus élevé lorsque l'adhésion est intermédiaire (76-95 %) et diminue lorsque l'adhésion est faible (moins de 75 %)[409].

Les différences entre les classes, voire entre des agents de la même classe, peuvent s'expliquer par divers facteurs : la demi-vie, la barrière génétique et le quotient d'inhibition, notamment. En ce qui concerne les antirétroviraux à longue demi-vie (tels que les INNTI) pris une fois par jour, le retard ou l'oubli d'une dose portent moins à conséquence[417]. En revanche, si un médicament à longue demi-vie est associé à d'autres dont la demi-vie est courte, il se retrouvera seul, avec

une suppression virale non soutenue ; et le risque de résistance sera accru si, par surcroît, il a une faible barrière génétique[411, 413, 418]. Les IP (potentialisés ou non) ont une demi-vie plus courte. Dans les situations de faible adhésion au traitement ou d'omission prolongée de doses (ex. : interruption de traitement), la pression sélective exercée sur ce médicament à courte demi-vie ne sera probablement pas suffisante pour provoquer le développement de virus mutants. Cette classe est également protégée en raison de sa plus grande barrière génétique[411, 413, 418].

Pour les nouvelles classes d'antirétroviraux, soit les inhibiteurs d'entrée ainsi que les inhibiteurs d'intégrase, les effets d'une non-adhésion au traitement ne sont pas encore tout à fait connus. Il est toutefois démontré qu'une adhésion incomplète contribue significativement à l'échec du traitement au maraviroc[420] et qu'une adhésion sous-optimale à l'elvitégravir/cobicistat n'amène pas plus d'échecs qu'une adhésion similaire à l'éfavirenz[419].

L'adhésion au traitement est influencée par :

- des facteurs liés au système de santé :
    - accessibilité : lorsque le patient évolue dans un environnement qui ne lui est pas favorable ou que l'accès aux soins est difficile, le travail de l'équipe médicale devient particulièrement important[421],
    - relation médecin-patient : une bonne relation entre le médecin, l'équipe soignante et le patient aura un effet positif sur l'adhésion de celui-ci à son traitement [422] ;
- des facteurs inhérents au patient : abus de drogues ou d'alcool, troubles de santé mentale (particulièrement la dépression) et détresse psychosociale[423-425] ;
- des facteurs liés à la médication : coût, effets secondaires, changements morphologiques et complexité du traitement[426-429], dont on sait plus particulièrement que des schémas thérapeutiques simples à base de posologies uniquotidiennes ou biquotidiennes et un petit nombre de comprimés favorisent l'adhésion à long terme[430, 431] ;
- des facteurs propres à la maladie : si la progression de la maladie peut amener certains patients à se désintéresser de leur traitement, des complications de la maladie (ex. : infections opportunistes) amèneront en revanche d'autres patients à être plus observants[427, 428].

Plusieurs types d'interventions sont nécessaires pour évaluer et favoriser l'adhésion d'un patient à son traitement. Le recours aux stratégies éducative, comportementale et affective est recommandé. La combinaison de ces trois types de stratégies donne de meilleurs résultats.

Plusieurs modèles théoriques ont été proposés mais, jusqu'à présent, rien ne permet de croire qu'une stratégie puisse être plus efficace qu'une autre[432].

La **stratégie éducative** vise à améliorer les connaissances du patient sur la thérapie antirétrovirale. Plusieurs études montrent que de meilleures connaissances contribuent grandement au succès de la thérapie. L'adhésion au traitement implique avant tout que le patient collabore à l'élaboration et à l'ajustement de son plan thérapeutique. L'enseignement doit commencer avant l'instauration de la thérapie, par la transmission d'information sur les options thérapeutiques, les effets indésirables, la prise en charge de ces effets, les objectifs à atteindre et le degré d'adhésion requis. La connaissance des effets indésirables rend le patient vigilant dès l'apparition de symptômes et permet un traitement rapide[427]. Idéalement, il faudrait faire commencer le traitement lorsque le patient est prêt et qu'il a reçu l'enseignement approprié.

La **stratégie comportementale** permet au patient d'acquérir des habiletés au regard du plan thérapeutique. Pour améliorer la prise des médicaments, on pourra suggérer le jumelage à une activité routinière de la vie quotidienne (ex. : au moment du brossage des dents), la préparation d'un horaire et l'utilisation d'un avertisseur sonore ou d'un pilulier.

La **stratégie affective** vise l'élargissement du réseau de soutien du patient. Outre qu'il bénéficie de la contribution de tous les membres de l'équipe soignante, le patient doit chercher du soutien dans son réseau social (amis, famille) ou la communauté (groupes d'entraide) afin de combattre la solitude et l'anxiété.

Indépendamment de la stratégie choisie, on retiendra qu'une approche positive, voire encourageante, est plus efficace qu'une approche sévère visant une adhésion parfaite. Une trop grande insistance sur l'adhésion au traitement à l'occasion des rencontres avec le patient peut aussi produire l'effet contraire à celui qui est souhaité[433].

L'adhésion est difficile à évaluer et il n'existe pas de grille standard pour ce faire[434-436]. Toutefois, les questionnaires à l'intention du patient (dont l'un a été conçu au Québec[437]) ont une bonne valeur prédictive et sont souvent utilisés. On recommande au clinicien de recourir à une combinaison de questions comprenant un rappel après trois jours, sept jours et trente jours, notamment, ou de chercher les causes d'un oubli, par exemple en tentant d'établir la présence d'effets indésirables[438].

Une explication sur la difficulté que pose l'adhésion au traitement favorise la collaboration du patient. En ce qui concerne le profil, les patients qui se définissent comme des non-adhérents ne le sont pas toujours en fait et les patients capables d'autocritique sont ceux dont l'adhésion peut le plus facilement être améliorée[436]. Des questions sur le nom et la posologie des médicaments ainsi que sur la prise de ceux-ci durant les vacances ou la fin de semaine aideront à évaluer l'adhésion au traitement sur une période donnée. Le clinicien peut aussi recourir au dosage plasmatique des médicaments ou vérifier le renouvellement des ordonnances à la pharmacie mais, dans ce dernier cas, rien ne lui garantit que la médication est bien prise. Une autre façon est de demander au patient de nommer ses médicaments, car la capacité à les reconnaître est un indicateur du degré d'adhésion au traitement[436].

Voici des conseils pratiques à donner aux patients :

- intégrer la médication dans leur mode de vie, et non l'inverse ;
- utiliser un pilulier et y apposer un autocollant pour indiquer qu'un médicament se trouve dans le réfrigérateur, le cas échéant ;
- préparer les médicaments à l'avance ;
- faire une liste constituant un pense-bête, se laisser des notes ;
- utiliser une sonnerie ;
- inscrire dans un agenda la dose à prendre ou les doses oubliées ;
- planifier les vacances ou les sorties de fins de semaine ;
- appeler le pharmacien avant de manquer de médicaments (certaines pharmacies font des rappels) ;
- établir un bon environnement (soutien) ;
- demander de l'aide pour gérer les effets indésirables, au besoin.

11. LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Plusieurs antirétroviraux peuvent être des substrats des cytochromes P450 (CYP450) ou des transporteurs intracellulaires comme la glycoprotéine P (P-gp), qui ont un rôle de défense de l'hôte. De plus, certains de ces antirétroviraux sont inducteurs ou inhibiteurs (parfois même les deux à la fois) de ces mécanismes. Par conséquent, de nombreuses interactions médicamenteuses sont possibles. Il est important de les détecter afin d'éviter des concentrations sous et supra-thérapeutiques susceptibles tant de diminuer l'efficacité de la thérapie antirétrovirale ou de la thérapie concomitante que de causer des effets indésirables ou toxiques[439].

11.1. Les mécanismes

Les interactions médicamenteuses sont de deux types :

- les interactions pharmacodynamiques, qui sont des effets additifs, synergiques ou antagonistes pouvant se produire sans modification des concentrations plasmatiques et entraîner une altération de l'action ou de la toxicité du médicament ;
- les interactions pharmacocinétiques, qui surviennent lorsqu'un médicament peut modifier l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion d'un autre médicament. Une diminution ou une augmentation de la surface sous la courbe (SSC) du médicament sera donc constatée. La SSC et la concentration minimale (C_{min}) sont habituellement les principaux paramètres pharmacocinétiques utilisés pour évaluer l'efficacité, tandis que la concentration maximale (C_{max}) permet d'évaluer l'innocuité d'un agent antirétroviral.

Les interactions pharmacocinétiques à l'étape du métabolisme ou de l'élimination du médicament sont les plus fréquentes. Elles se produisent dans le cadre de la conjugaison, par exemple la glucuronoconjugaison (UGT), ou de l'oxydation par l'intermédiaire des cytochromes CYP450. Les enzymes UGT ou CYP450 rendent les médicaments plus hydrosolubles et, par conséquent, plus faciles à éliminer par l'organisme. L'induction enzymatique renvoie à une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques. Ce phénomène met de dix à quatorze jours avant d'atteindre un état d'équilibre. L'induction enzymatique entraîne une diminution de la SSC des substrats métabolisés, d'où une baisse de leur efficacité. À l'inverse, l'inhibition des enzymes du CYP450 se fait en général par compétition[440]. Ce phénomène est donc instantané et dépend habituellement de la concentration de la molécule inhibitrice. On observe une augmentation de la SSC des médicaments, laquelle fait augmenter le risque de toxicité.

11.2. Une analyse des interactions

Avant d'analyser les interactions, il est important de retracer l'histoire médicamenteuse complète (médicaments prescrits, médicaments sans ordonnance, produits naturels, substances psychotropes et substances récréatives, notamment) d'un patient. Pour prédire une interaction, la démarche systématique exige de déterminer les voies métaboliques et l'influence des protéines de transport, telles que la glycoprotéine P, pour chacun des médicaments. Il faut aussi déterminer si ces médicaments ont un effet inducteur ou inhibiteur. Plusieurs facteurs sont à prendre en considération, soit :

- les différentes voies métaboliques ;
- l'élimination rénale ou hépatique ;
- les métabolites (actifs ou non) ;
- les autres conditions médicales ;
- l'âge du patient ;
- l'index thérapeutique du médicament en cause ;
- la puissance de l'interaction ;
- la durée du traitement.

De plus, il est important de vérifier si des études pharmacocinétiques et cliniques confirment l'interaction. Enfin, il faut obtenir des conseils sur les ajustements de doses, les solutions de rechange et le type de suivi à assurer. Les plus récentes références de pointe, régulièrement mises à jour, doivent être consultées.

11.3. La potentialisation

La potentialisation consiste en l'utilisation soit du ritonavir avec un autre IP, soit du cobicistat avec un IP ou l'elvitégravir. Le ritonavir n'est pas thérapeutique à la dose utilisée pour la potentialisation, mais son effet inhibiteur sur le CYP3A4 et la glycoprotéine P permet d'augmenter les concentrations de l'autre IP et de réduire les variations interindividuelles[441]. Pour sa part, le cobicistat n'a pas d'effet antirétroviral. La potentialisation se traduit par une meilleure efficacité et, dans certains cas, par moins de prises quotidiennes. Toutefois, l'effet puissant du ritonavir ou du cobicistat sur le CYP3A4 peut amener une inhibition du métabolisme des médicaments concomitants et parfois nécessiter un ajustement de leur posologie.

11.4. Les produits naturels et les drogues illicites

Certains produits naturels peuvent interagir avec les antirétroviraux[442]. Par exemple, le millepertuis, connu comme un inducteur du CYP450, peut diminuer la concentration plasmatique des antirétroviraux[443]. Pour ce qui est des autres produits naturels, peu d'entre eux ont fait l'objet d'études quant à leurs interactions avec les antirétroviraux ; la prudence est donc de mise. Le site https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com (consultation payante) présente l'information la plus complète sur les produits naturels. La consultation des sites spécialisés sur le VIH permet de connaître les interactions.

Les combinaisons avec le ritonavir ou le cobicistat peuvent accroître la toxicité de certaines drogues illicites[442]. Les drogues suivantes doivent être évitées, en raison du risque accru de rhabdomyolyse ou de dépression respiratoire :

- le GHB ;
- la kétamine ;
- la MDMA (*ecstasy*) ;
- la méthamphétamine (*crystal meth*) ;
- la phencyclidine (PCP) ;
- le LSD.

11.5. Des références sur les interactions

Les principales interactions constatées avec les antirétroviraux sont présentées dans le document intitulé La pharmacométrie clinique des antirétroviraux et l'individualisation de la thérapie antirétrovirale chez les adultes et les enfants vivant avec le VIH : Guide pour les professionnels de la santé du Québec. Ce guide donne les adresses de sites spécialisés.

ANNEXES

Tableau A1 : Classification de l'infection par le VIH

Numération lymphocytaire (nombre de cellules par microlitre)	A	B	C
	Infection asymptomatique LGP	Infection symptomatique (excluant sida)	Sida
≥ 500	A1	B1	C1
De 200 à 499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3
Principales affections cliniques associées			
		• Candidose oropharyngée • Candidose vulvo-vaginale persistante, fréquente ou réfractaire • Leucoplasie chevelue de la langue • Dysplasie cervicale, de modérée à grave, ou carcinome *in situ* du col utérin • Zona (plus d'un dermatome récurrent) • Neuropathie périphérique • Symptômes constitutionnels : fièvre (> 38,5 °C) ou diarrhée durant plus d'un mois • Angiomatose bacillaire • Listériose • Purpura thrombopénique idiopathique • Salpingite compliquée d'abcès tubo-ovariens	• Pneumonie à Pneumocystis jirovecii • Candidose œsophagienne • Candidose trachéale, bronchique ou pulmonaire • Rétinite à CMV • Infection à CMV (autre qu'hépatique, splénique ou ganglionnaire) • Toxoplasmose cérébrale • Herpes simplex : ulcères chroniques (durant plus d'un mois), bronchiques, pulmonaires ou œsophagiens • Cancer du col utérin • Pneumonie récidivante (deux épisodes ou plus en douze mois) • Sarcome de Kaposi • Infection à Mycobacterium avium ou kansasii (disséminée ou extrapulmonaire) • Cryptosporidiose intestinale chronique (> 1 mois) • Isosporidiose intestinale chronique (> 1 mois) • Syndrome cachectique dû au VIH • Cryptococcose extrapulmonaire • Histoplasmose (disséminée ou extrapulmonaire) • Lymphome immunoblastique • Lymphome cérébral primaire • Lymphome de Burkitt • Leuco-encéphalopathie multifocale progressive • Septicémie à Salmonella récidivante • Mycobacterium tuberculosis (pulmonaire ou extrapulmonaire) • Coccidioïdomycose disséminée ou extrapulmonaire • Encéphalopathie liée au VIH

Abréviations : CMV : cytomégalovirus ; LGP : lymphadénopathie généralisée persistante ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau A2 : Moment préconisé pour faire commencer une thérapie antirétrovirale à un patient asymptomatique

<table>
<tr><th>Numération CD4</th><th>ECRA</th><th>Cohortes</th><th>Transmission</th><th>Recommandations</th></tr>
<tr><td>< 250</td><td>ACTG 320</td><td></td><td></td><td rowspan="2">Recommandation forte pour les bénéfices cliniques (A-I) et forte pour la transmission (A-I)</td></tr>
<tr><td>250-350</td><td>CIPRA-HT 001
SMART
HTPN 052</td><td>ART-CC</td><td rowspan="2">HTPN 052
Partner</td></tr>
<tr><td>> 350</td><td>SMART
TEMPRANO
START</td><td>HIV causal Cascade
NA-Accord</td><td>Recommandation forte pour les bénéfices cliniques (A-I) et forte pour la transmission (A-I)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Abréviation : ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire.</td></tr>
</table>

Tableau A3 : Recommandations pour le choix des agents dans le traitement antirétroviral de première intention de l'infection par le VIH

Afin de ne pas complexifier le tableau, les régimes thérapeutiques à base de trois INTI (à éviter) sont soulignés dans la colonne de gauche. Les médicaments sont présentés par classe, par niveau de recommandation puis par ordre alphabétique. La liste des médicaments remboursés par le programme public du Québec se trouve sur le site de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, au https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/foire-aux-questions-sur-les-medicaments/virus-de-limmunodeficience-humaine.html

<table>
<tr><td>Combinaisons préconisées</td><td colspan="2">Bictégravir/ténofovir alafénamide/emtricitabine (A-I)
Dolutégravir[a]/abacavir[b, c]/lamivudine (A-I)
Dolutégevir + ténofovir alafénamide/emtricitabine (A-I)
Dolutégravir[a] + ténofovir disoproxil[d]/emtricitabine (A-I)
Dolutégravir+ lamivudine[e, f] (A-I)
Raltégravir die ou BID + ténofovir disoproxil[d]/emtricitabine (A-I) ou ténofovir alafénamide/emtricitabine[f] (A-III)
Raltégravir die ou BID + abacavir[b, c]/lamivudine[f] (A-I)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Solutions de rechange</td><td>Traitement de fond</td><td>Troisième agent</td></tr>
<tr><td>abacavir/lamivudine[b, c, g]
ténofovir alafénamide/emtricitabine
ténofovir disoproxil[d]/emtricitabine
ténofovir disoproxil[d]/lamivudine</td><td>Doravirine[f] (B-I)
Darunavir/r die[c, h] (B-I)
Darunavir/cobicistat[c ,h] (B-I)
Elvitégravir/cobicistat[f, h, i] /TAF/FTC ouTDF/FTC (B-I)
Éfavirenz[f] (C-I)
Rilpivirine[f, j] (C-I)</td></tr>
<tr><td>Solutions de rechange lorsque ABC, TDF ou TAF sont contre-indiqués ou non accessibles</td><td colspan="2">Darunavir/r die [h] + raltégravir BID [f, j] (B-I)</td></tr>
</table>

Tableau A3 : Recommandations pour le choix des agents dans le traitement antirétroviral de première intention de l'infection par le VIH (suite)

Combinaisons non recommandées	Stavudine + didanosine Stavudine + lamivudine Zidovudine + lamivudine + abacavir Zidovudine + lamivudine	Atazanavir non potentialisé[k] Delavirdine Indinavir Indinavir/r Nelfinavir Névirapine[l] Tipranavir/r Ritonavir Saquinavir non potentialisé Saquinavir/r BID
Combinaisons contre-indiquées	Lamivudine + emtricitabine Ténofovir + didanosine + INNTI Ténofovir + abacavir + lamivudine Ténofovir + didanosine + lamivudine Zidovudine + stavudine	

Abréviations : BID : deux fois par jour ; die : une fois par jour ; FTC : emtricitabine ; TAF : ténofovir alafénamide ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate.

(a) Solution de rechange en période de conception ou durant les six premières semaines de la grossesse.
(b) Lorsque le test HLA-B*5701 est négatif et qu'il y a absence d'hépatite B.
(c) Peut augmenter le risque de maladie cardiovasculaire, mais les données à ce sujet sont discordantes.
(d) Utiliser le ténofovir disoproxil avec précaution chez les patients dont la fonction rénale est altérée ou qui prennent d'autres médicaments néphrotoxiques.
(e) Régime ayant une efficacité non prouvée pour les charges virale supérieures à 500 000 copies par millilitre. Moins d'études sur les bithérapies que sur les trithérapies ont démontré une efficacité et des bénéfices cliniques à long terme.
(f) Le résultat d'un test de résistance est requis avant de commencer ce régime thérapeutique. Il ne devrait pas être utilisé en cas de résistance aux INTI, présumée ou prouvée, en raison de sa plus faible barrière génétique ou du manque de données sur son utilisation dans ce contexte.
(g) Pourrait être moins efficace chez les patients dont l'ARN-VIH-1 est ≥ 100 000 s'il est administré avec de l'éfavirenz ou de l'atazanavir potentialisé par le ritonavir.
(h) Chez les patients qui ne prennent pas de médicaments ni de produits ayant un potentiel d'interactions avec le cobicistat ou le ritonavir.
(i) Ne pas utiliser dans la formulation avec le ténofovir disoproxil (Stribild[MD]) si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 70 ml/min avant le début du traitement.
(j) Est moins efficace chez les patients dont l'ARN-VIH-1 est ≥ 100 000 ou si les CD4 sont sous le seuil de 200 cellules par microlitre.
(k) Avec le ténofovir, l'atazanavir doit être potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat.
(l) La névirapine n'est généralement pas recommandée, mais elle pourrait être considérée comme une option possible pour les femmes ayant < 250 cellules CD4 par microlitre et les hommes ayant < 400 cellules CD4 par microlitre. Elle ne devrait pas être prescrite aux patients chez qui la numération des CD4 est plus élevée, sauf si les bénéfices surpassent nettement les risques.

Tableau A4 : Avantages et désavantages des différentes combinaisons d'antirétroviraux

Combinaisons	Avantages	Désavantages
2 INTI + 1 IP/r	• Haute barrière à la résistance	• Effets secondaires fréquents • Toxicité à long terme • Interactions médicamenteuses • Augmentation possible du risque de maladie cardiovasculaire avec certains IP·
2 INTI + 1 INNTI	• Efficacité virologique comparable ou supérieure aux trithérapies avec IP ou IP/r • Schéma thérapeutique simplifié • Combinaison associée à moins de risques de maladie cardiovasculaire que certains IP	• Action antivirale sur une seule cible (la transcriptase inverse) • Risque de résistance croisée à l'ensemble des INNTI • Moins grande remontée du nombre de CD4 qu'avec les autres classes d'ARV (selon certaines études)
2 INTI + 1 INI	• Efficacité thérapeutique supérieure aux autres classes d'ARV (selon certaines études) • Bonne tolérance • Haute barrière à la résistance pour le bictégravir et le dolutégravir	• Données portant sur une plus courte période que celles qui concernent les INNTI ou les IP • Interactions médicamenteuses pour le cobicistat/elvitégravir

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; ARV : antirétroviral ; INI : inhibiteur de l'intégrase ;
INNTI : inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse ;
INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse ;
IP : inhibiteur de la protéase.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques portant sur des thérapies antirétrovirales de première intention

Sauf indication contraire, ces essais ont un suivi de 48 semaines.

KLEAN								
Groupe	**Régime thérapeutique**	**N^{bre}**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 400 (ITT)**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	ABC + 3TC +LPV/r	444	194	5,10 $\log_{10}$	71	65	10	FPV/r BID non inférieur à LPV/r lorsque combiné avec ABC + 3TC. Les effets secondaires sont similaires.
B	ABC + 3TC + FPV/r	434	188	5,10 $\log_{10}$	73	66	12	

Abréviations : / r : potentialisé par le ritonavir ; 3TC : lamivudine ; ABC :abacavir ; ARN : acide ribonucléique ; log : logarithme ; FPV :fosamprénavir ; LPV : lopinavir ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Tableau préparé d'après Joseph Eron Jr. et autres, « The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 368, nº 9534, 5 août 2006, p. 476-482. doi : 10.1016/S0140-6736(06)69155-1.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

GEMINI								
Groupe	**Régime thérapeutique**	**N^{bre}**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 400 (ITT)**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	TDF + FTC + SQV/r	167	161	5,2 $\log_{10}$	73	64,7	3	SQV/r non inférieur à LPV/r. La fréquence et la gravité des effets indésirables sont semblables dans les deux groupes, sauf pour l'augmentation des TG, plus élevée avec LPV/r.
B	TDF + FTC + LPV/r	170	157	5,17 $\log_{10}$	73	63,5	7	

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; ARN : acide ribonucléique ; CV : charge virale ; FTC : emtricitabine ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; LPV : lopinavir ; n^{bre} : nombre ; SQV : saquinavir ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; TG : triglycérides ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Sharon WALMSLEY et autres, « Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 50, no 4, 1er avril 2009, p. 367-374. doi : 10.1097/QAI.0b013e318198a815.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

CASTLE (résultats après 96 semaines de traitement)							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**N^{bre}**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	TDF + FTC +ATZ/r	440	205	5,01 $\log_{10}$	74	13	L'ATZ/r est non inférieur au LPV/r après 48 et 96 semaines de traitement, mais est associé à de l'ictère et à une augmentation de la bilirubine. Plus de symptômes gastro-intestinaux et d'hyperlipidémie avec LPV/r.
B	TDF + FTC + LPV/r	443	204	4,96 $\log_{10}$	68	22	

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; ARN : acide ribonucléique ; ATZ : zidovudine ; FTC : emtricitabine ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; LPV : lopinavir ; n^{bre} : nombre ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Jean-Michel MOLINA et autres, « Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study », *The Lancet*, vol. 372, no 9639, 23 août 2008, p. 646-655. doi : 10.1016/S0140-6736(08)61081-8, et
Jean-Michel MOLINA et autres, « Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 53, no 3, 1er mars 2010, p. 323-332. doi : 10.1097/QAI.0b013e3181c990bf.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

ARTEMIS (résultats après 96 semaines de traitement)							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	TDF + FTC + DRV/r die	343	228	7,08 $\log_{10}$	79	4	La non-infériorité du DRV/r QD est démontrée après 48 et 96 semaines. Après 96 semaines, le DRV/r die présente une meilleure efficacité. Légèrement plus d'effets secondaires gastro-intestinaux avec le LPV/r.
B	TDF + FTC + LPV/r	346	218	6,21 $\log_{10}$	71	9	

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; CV : charge virale ; ARN : acide ribonucléique ; die : une fois par jour ; DRV : darunavir ; FTC : emtricitabine ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; LPV : lopinavir ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Anthony M. MILLS et autres, « Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis », *AIDS*, vol. 23, no 13, 24 août 2009, p. 1679-1688. doi : 10.1097/QAD.0b013e32832d7350.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

2NN							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	d4T + 3TC + NVP die	220	200	4,7 $\log_{10}$	70	24	Le seul régime statistiquement moins efficace est celui du groupe D. Pas de différence d'efficacité clairement démontrée entre NVP (BID ou die) et EFV. EFV + NVP moins efficace en raison de la toxicité élevée. Plus d'hépatotoxicité avec NVP qu'avec EFV.
B	d4T + 3TC + NVP BID	387	170	4,7 $\log_{10}$	65	21	
C	d4T + 3TC + EFV	400	190	4,7 $\log_{10}$	70	16	
D	d4T + 3TC + EFV + NVP	209	190	4,7 $\log_{10}$	63	30	

Abréviations : 3TC : lamivudine ; ARN : acide ribonucléique ; BID : *bis in die* (deux fois par jour) ; CV : charge virale ; d4T : stavudine ; die : une fois par jour ; EFV : éfavirenz ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; NVP : névirapine ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Frank Van Leth et autres, « Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study », *The Lancet*, vol. 363, no 9417, 17 avril 2004, p. 1253-1263. doi : 10.1016/S0140-6736(04)15997-7.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

ECHO							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	TDF / FTC + RPV	346	240	5 $\log_{10}$	83	2	La non-infériorité de la rilpivirine est démontrée après 48 semaines de traitement. La RPV a été associée à moins d'abandons pour cause d'effets indésirables et à plus d'échecs virologiques, surtout lorsque la charge virale était > 100 000 copies par millilitre à l'entrée dans l'étude.
B	TDF + FTC + EFV	344	257	5 $\log_{10}$	83	7	

Abréviations : ARN : acide ribonucléique ; CV : charge virale ; EFV : éfavirenz ; FTC : emtricitabine ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; RPV : rilpivirine ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Jean-Michel Molina et autres, « Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial », *The Lancet*, vol. 378, no 9787, 16 juillet 2011, p. 238-246. doi : 10.1016/S0140-6736(11)60936-7.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

THRIVE							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	2 INTI + RPV	340	263	5 $\log_{10}$	86	3	La non-infériorité de la rilpivirine est démontrée après 48 semaines de traitement. La RPV a été associée à moins d'abandons pour cause d'effets indésirables et à légèrement plus d'échecs virologiques.
B	2 INTI + EFV	338	263	5 $\log_{10}$	82	7	

Abréviations : ARN : acide ribonucléique ; EFV : éfavirenz ; INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; RPV : rilpivirine ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Calvin J. COHEN et autres, « Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 378, no 9787, 16 juillet 2011, p. 229-237. doi : 10.1016/S0140-6736(11)60983-5.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

STaR (résultats après 96 semaines de traitement)							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	TDF/ FTC/RPV QD	394	396	4,8 $\log_{10}$	78	3	La non-infériorité de la rilpivirine est démontrée après 48 et 96 semaines de traitement. La RPV a été associée à moins d'abandons pour cause d'effets indésirables et à légèrement plus d'échecs virologiques.
B	TDF/FTC/EFV	392	385	4,8 $\log_{10}$	72	11	

Abréviations : ARN : acide ribonucléique ; CV : charge virale ; die : une fois par jour ; EFV : éfavirenz ; FTC : emtricitabine ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; RPV : rilpivirine ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Calvin J. COHEN, *STaR Study: Single-Tablet Regimen Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir DF Maintains Non-Inferiority to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF in ART-Naïve Adults Week 96 Results*, 14th European AIDS Conference, Bruxelles (Belgique), 16-19 octobre 2013, Abrégé no LBPE7/17. Également disponible en ligne : https://www.abstractserver.com/eacsabstractarchive/.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

ACTG 5142 (résultats après 96 semaines de traitement)								
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 200 (ITT)**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	2 INTI + EFV	250	195	4,8 $\log_{10}$	93	89	18	Davantage de patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux auront une charge virale inférieure à 50 copies, après 96 semaines de traitement, et connaîtront une plus longue période de traitement sans échec virologique avec EFV qu'avec 2 INTI + LPV/r. Meilleure remontée des CD4 et moins de résistance avec LPV/r.
B	2 INTI + LPV/r	253	190	4,8 $\log_{10}$	86	77	18	
C	EFV + LPV/r	240	189	4,8 $\log_{10}$	92	83	18	

Abréviations : ARN : acide ribonucléique ; CV : charge virale ; die : une fois par jour ; EFV : éfavirenz ; FTC : emtricitabine ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; RPV : rilpivirine ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Sharon A. RIDDLER et autres, « Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 358, no 20, 15 mai 2008, p. 2095-2106. doi : 10.1056/NEJMoa074609, et
Richard H. HAUBRICH et autres, « Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment », *AIDS*, vol. 23, no 9, 1er juin 2009, p. 1109-1118. doi : 10.1097/QAD.0b013e32832b4377.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

ACTG 5202 (résultats après 96 semaines de traitement)						
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% absence d'échec virologique**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**
A	ABC/3TC+ EFV	465	225	4,7 $\log_{10}$	85,3	Pour les patients chez qui la charge virale était > 100 000 copies par millilitre à leur entrée dans l'étude, l'échec virologique était retardé et la tolérance était meilleure avec le TDF/FTC qu'avec l'ABC/3TC. Pour les patients chez qui la charge virale était < 100 000 copies par millilitre à leur entrée dans l'étude, le temps avant l'échec virologique était similaire avec le TDF/FTC et le ABC/3TC. Au total, le temps avant l'échec virologique était similaire lorsque l'on comparait les troisièmes agents, soit EFV ou ATV/r.
B	TDF/FTC + EFV	464	234	4,7 $\log_{10}$	89,8	
C	ABC/3TC + ATV/r	463	236	4,6 $\log_{10}$	84,3	
D	TDF/FTC + ATV/r	465	224	4,7 $\log_{10}$	89	

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; 3TC : lamivudine ; ABC : abacavir ; ATV : atazanavir ; CV : charge virale ; EFV : éfavirenz ; FTC : emtricitabine ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate.

Tableau préparé d'après Paul E. Sax et autres, « Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy », *The New England Journal of Medicine*, vol. 361, nº 23, 3 décembre 2009, p. 2230-2240. doi : 10.1056/NEJMoa0906768, et
Eric S. Daar et autres, « Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1 », *Annals of Internal Medicine*, vol. 154, nº 7, 5 avril 2011, p. 445-456. doi : 10.7326/0003-4819-154-7-201104050-00316.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

AMBER							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	TAF/ FTC/DRV/c	362	461	4,44 $\log_{10}$	91,4	2	TAF/ FTC/DRV/c est non inférieur à TDF/ FTC + DRV/c et est associé à une meilleure innocuité rénale et osseuse.
B	TDF/ FTC + DRV/c	363	440	4,57 $\log_{10}$	88,4	4	

Abréviations : /c : potentialisé par le cobicistat ; ARN : acide ribonucléique ; CV : charge virale ; DRV : darunavir ; FTC : emtricitabine ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; TAF : ténofovir alafénamide fumarate ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Joseph J. ERON et autres, « A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients », *AIDS*, vol. 32, no 11, 17 juillet 2018, p. 1431-1442. doi : 10.1097/QAD.0000000000001817.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

STARTMRK (résultats après 240 semaines de traitement)							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	TDF + FTC + RAL	281	219	5 $\log_{10}$	71	5	RAL non inférieur à EFV lorsqu'il est combiné avec traitement de fond TDF + FTC. Meilleure tolérance menant à une supériorité du raltégravir après 240 semaines.
B	TDF + FTC + EFV	282	217	5 $\log_{10}$	61.3	10	

Abréviations : ARN : acide ribonucléique ; CV : charge virale ; EFV : éfavirenz ; FTC : emtricitabine ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; RAL : raltégravir ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Jürgen K. ROCKSTROH et autres, « Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 63, n° 1, 1er mai 2013, p. 77-85. doi : 10.1097/QAI.0b013e31828ace69.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

ONCEMRK (résultats après 96 semaines de traitement)							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 40 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	TDF/FTC + RAL HD (2 co 600 mg die)	531	380	4,6 $\log_{10}$	81,5	1,3	RALHD 1200 mg die non inférieur à RAL 400 mg BID après 48 et 96 semaines de traitement lorsqu'il est combiné avec traitement de fond TDF/FTC. Profil d'innocuité similaire.
B	TDF/FTC + RAL 400 mg BID	266	416	4,6 $\log_{10}$	80,1	2,3	

Abréviations : ARN : acide ribonucléique ; BID : *bis in die* (deux fois par jour) ; co : comprimé ; die : une fois par jour ; FTC : emtricitabine ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; mg : milligramme ; RAL : raltégravir ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Pedro Cahn et autres, « Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial », *The Lancet HIV*, vol. 4, nº 11, 1er novembre 2017, p. e486-e494. doi : 10.1016/S2352-3018(17)30128-5, et
Pedro Cahn et autres, « Raltegravir 1200 mg once daily vs 400 mg twice daily, with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, for previously untreated HIV-1 infection: week 96 results from ONCEMRK, a randomized, double-blind, noninferiority trial », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 78, nº 5, 15 août 2018, p. 589-598. doi : 10.1097/QAI.0000000000001723.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

ACTG 5257 (résultats après 96 semaines de traitement)							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	TDF +FTC +RAL	603	304	4,7 $\log_{10}$	80	1	RAL, DRV/r et ATV/r sont équivalents pour l'efficacité virologique lorsqu'ils sont administrés avec TDF + FTC. ATV/r est moins bien toléré que DRV/r. En combinant l'efficacité virologique et la tolérance, le RAL est supérieur aux régimes d'IP/r et le DRV/r est supérieur à l'ATV/r.
B	TDF +FTC +DRV/r	601	310	4,6 $\log_{10}$	73	5	
C	TDF +FTC +ATV/r	605	309	4,6 $\log_{10}$	63	16	

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; ARN : acide ribonucléique ; ATV : atazanavir ; CV : charge virale ; DRV : darunavir ; FTC : emtricitabine ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; RAL : raltégravir ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Raphael J. LANDOVITZ et autres, *Efficacy and Tolerability of Atazanavir Raltegravir or Darunavir With FTC/Tenofovir: ACTG 5257*, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston (Massachusetts), 3-6 mars 2014, Abrégé no 85. Également disponible en ligne : https://www.croiconference.org/abstract/efficacy-and-tolerability-atazanavir-raltegravir-or-darunavir-ftctenofovir-actg-5257/.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

Gilead 102 (résultats après 144 semaines de traitement)							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	TDF/FTC/ELV/c	348	376	4,75 $\log_{10}$	80	6	TDF/FTC/ELV/c est non inférieur à TDF/FTC/EFV et constitue une autre option de coformulation en un seul comprimé pour les patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux.
B	TDF/FTC/EFV	352	383	4,78 $\log_{10}$	75	8	

Abréviations : /c : potentialisé par le cobicistat ; ARN : acide ribonucléique ; CV : charge virale ; EFV : éfavirenz ; E
LV : elvitégravir ; FTC : emtricitabine ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ;
TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Paul E. SAX et autres, « Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks », *The Lancet*, vol. 379, no 9835, 30 juin 2012, p. 2439-2448. doi : 10.1016/S0140-6736(12)60917-9, et
David A. WOHL et autres, « A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 65, no 3, 1er mars 2014, p. e118-e120. doi : 10.1097/QAI.0000000000000057. [Letters to the Editor].

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

Gilead 103 (résultats après 144 semaines de traitement)							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	TDF/FTC/ELV/c	353	364	4,88 $\log_{10}$	78	6	TDF/FTC/ELV/c est non inférieur à TDF/FTC + ATV/r et est bien toléré après 144 semaines.
B	TDF/FTC+ ATV/r	355	375	4,86 $\log_{10}$	75	9	

Abréviations : /c : potentialisé par le cobicistat ; /r : potentialisé par le ritonavir ; ARN : acide ribonucléique ; ATV : atazanavir ; CV : charge virale ; ELV : elvitégravir ; FTC : emtricitabine ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Rima KULKARNI et autres, « Week 144 resistance analysis of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus atazanavir+ritonavir+emtricitabine/tenofovir DF in antiretroviral-naïve patients », *HIV Clinical Trials*, vol. 15, no 5, septembre-octobre 2014, p. 218-230. doi : 10.1310/hct1505-218, et
Edwin DEJESUS et autres, « Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 379, no 9835, 30 juin 2012, p. 2429-2438. doi : 10.1016/S0140-6736(12)60918-0.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

Wave (étude portant exclusivement sur des femmes)							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	TDF/FTC/ELV/c	289	344	4,46 $\log_{10}$	87	5	TDF/FTC/ELV/c est supérieur à TDF/FTC + ATV/r.
B	TDF/FTC+ ATV/r	286	370	4,56 $\log_{10}$	81	19	

Abréviations : /c : potentialisé par le cobicistat ; /r : potentialisé par le ritonavir ; ARN : acide ribonucléique ; ATV : atazanavir ; CV : charge virale ; ELV : elvitégravir ; FTC : emtricitabine ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Kathleen SQUIRES et autres, « Integrase inhibitor versus protease inhibitor-based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study », *The Lancet HIV*, vol. 3, no 9, 1er septembre 2016, p. e410-e420. doi : 10.1016/S2352-3018(16)30016-9.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

Gilead 104 et 111							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	TAF/FTC/ELV/c	866	404	4,58 $\log_{10}$	92 (semaine 48) 84,2 (semaine 144)	0,9 (sem. 48) 1,5 (sem. 144)	TAF/FTC/ELV/c est non inférieur à TDF/FTC/ELV/c. après 48 semaines de traitement et les bénéfices cliniques sont supérieurs après 144 semaines en raison des arrêts dus à la toxicité dans le groupe TDF/FTC/ELV/c.
B	TDF/FTC/ELV/c	867	406	4,58 $\log_{10}$	90 (semaine 48) 80 (semaine 144)	1,5 (sem. 48) 3,3 (sem. 144)	

Abréviations : /c : potentialisé par le cobicistat ; ARN : acide ribonucléique ; CV : charge virale ; ELV : elvitégravir ; FTC : emtricitabine ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; sem. : semaine ; TAF : ténofovir alafénamide fumarate ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après José R. ARRIBAS et autres, « Randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide (TAF) vs tenofovir disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 treatment : week 144 results », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 75, no 2, 1er juin 2017, p. 211-218. doi : 10.1097/QAI.0000000000001350. [Brief Report: Clinical Science].

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

SPRING-2 (résultats après 96 semaines de traitement)							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	DTG + 2 INTI	353	364	4,88 $\log_{10}$	80	3	DTG + 2 INTI est non inférieur à RAL + 2 INTI. Moins de résistance avec DTG lorsqu'un échec est constaté.
B	RAL + 2 INTI	355	375	4,86 $\log_{10}$	75	4	

Abréviations : ARN : acide ribonucléique ; CV : charge virale ; DTG : dolutégravir ; INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; RAL : raltégravir ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après François Raffi et autres, « Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double blind, non-inferiority trial », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 13, no 11, novembre 2013, p. 927-935. doi : 10.1016/S1473-3099(13)70257-3, et
François Raffi et autres, « Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study », *The Lancet*, vol. 381, no 9868, 2 mars 2013, p. 735-743. doi : 10.1016/S0140-6736(12)61853-4.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

Single							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	ABC/3TC +DTG	414	335	4,67 $\log_{10}$	88	2	ABC/3TC +DTG est supérieur, après 48 semaines de traitement, à TDF/FTC/EFV, est mieux toléré et n'avait pas produit de résistance au moment où était constaté un échec.
B	TDF/FTC/EFV	419	339	4,70 $\log_{10}$	81	10	

Abréviations : 3TC : lamivudine ; ABC : abacavir ; ARN : acide ribonucléique ; CV : charge virale ; DTG : dolutégravir ; EFV : éfavirenz ; FTC : emtricitabine ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Sharon L. WALMSLEY et autres, « Dolutegravir plus abacavir–lamivudine for the treatment of HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 369, no 19, 7 novembre 2013, p. 1807-1818. doi : 10.1056/NEJMoa1215541.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

Flamingo							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	2 INTI + DTG	242	390	4,49 $\log_{10}$	90	1	2 INTI+DTG est supérieur, après 48 semaines de traitement, à 2 INTI + DRV/r, est mieux toléré et aucun des régimes n'avait produit de résistance au moment où était constaté un échec.
B	2 INTI+ DRV/r	242	400	4,48 $\log_{10}$	83	4	

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; ARN : acide ribonucléique ; CV : charge virale ; DRV : darunavir ; DTG : dolutégravir ; INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Bonaventura CLOTET et autres, « Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study », *The Lancet*, vol. 383, no 9936, 28 juin 2014, p. 2222-2231. doi : 10.1016/S0140-6736(14)60084-2.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

Gemini							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	3TC+DTG	716	462	4,42 $\log_{10}$	91	2	Pour des participants chez qui la CV est < 500 000 au départ, 3TC + DTG est non inférieur, après 48 et 96 semaines de traitement, à 2 INTI + DTG et aucun des régimes n'avait produit de résistance au moment où était constaté un échec.
B	TDF/FTC + DTG	717	461	4,45 $\log_{10}$	93	2	

Abréviations : 3TC : lamivudine ; ARN : acide ribonucléique ; CV : charge virale ; DTG : dolutégravir ; FTC : emtricitabine ; INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Pedro Cahn et autres, « Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials », *The Lancet*, vol. 393, no 10167, 12 janvier 2019, p. 143-155. doi : 10.1016/S0140-6736(18)32462-0, et
Pedro Cahn et autres, « 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 », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 83, no 3, 1er mars 2020, p. 310-318. doi : 10.1097/QAI.0000000000002275.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

ARIA							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	ABC/3TC/DTG	248	340	4,41 $\log_{10}$	82	4	Étude menée exclusivement chez des femmes. ABC/3TC/DTG est supérieur, après 48 semaines de traitement, à TDF/FTC + ATV/r.
B	TDF/FTC +ATV/r	247	350	4,43 $\log_{10}$	71	7	

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; 3TC : lamivudine ; ABC : abacavir ; ARN : acide ribonucléique ; ATV : atazanavir ; CV : charge virale ; DTG : dolutégravir ; FTC : emtricitabine ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Catherine Orrell et autres, « Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study », *The Lancet HIV*, vol. 4, no 12, 1er décembre 2017, p. e536-e546. doi : 10.1016/S2352-3018(17)30095-4.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

Étude 1490							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	TAF/FTC/BIC	320	440	4,43 $\log_{10}$	89	1	TAF/FTC/BIC est non inférieur à TAF/FTC + DTG et aucun des régimes n'avait produit de résistance au moment où était constaté un échec.
B	TAF/FTC + DTG	325	441	4,45 $\log_{10}$	93	1	

Abréviations : ARN : acide ribonucléique ; BIC : bictégravir ; CV : charge virale ; DTG : dolutégravir ; FTC : emtricitabine ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; TAF : ténofovir alafénamide fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Paul E. Sax et autres, « Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 390, no 10107, 4 novembre 2017, p. 2073-2082. doi : 10.1016/S0140-6736(17)32340-1.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

Étude 1489							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	TAF/FTC/BIC	314	443	4,42 $\log_{10}$	92,4	0	TAF/FTC/BIC est non inférieur à ABC/3TC/DTG et aucun des régimes n'avait produit de résistance au moment où était constaté un échec. Plus de nausées avec ABC/3TC/DTG.
B	ABC/3TC/DTG	315	450	4,51 $\log_{10}$	93	1,3	

Abréviations : 3TC : lamivudine ; ABC : abacavir ; ARN : acide ribonucléique ; BIC : bictégravir ; CV : charge virale ; DTG : dolutégravir ; FTC : emtricitabine ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; TAF : ténofovir alafénamide fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Joel GALLANT et autres, « Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 390, no 10107, 4 novembre 2017, p. 2063-2072. doi : 10.1016/S0140-6736(17)32299-7.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

DRIVE-AHEAD							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	TDF/3TC/DOR	364	414	4,4 $\log_{10}$	84,3%	3	TDF/3TC/DOR est non inférieur, après 48 semaines de traitement, à TDF/3TC/EFV et amène moins d'effets indésirables neuropsychiatriques.
B	TDF/FTC/EFV	364	388	4,5 $\log_{10}$	80,8%	7	

Abréviations : 3TC : lamivudine ; ARN : acide ribonucléique ; CV : charge virale ; DOR : doravirine ; EFV : éfavirenz ; FTC : emtricitabine ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau préparé d'après Chloe Orkin et autres, « Doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive adults with human immunodeficiency virus-1 infection: week 48 results of the DRIVE-AHEAD trial », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 68, no 4, 15 février 2019, p. 535-544. doi : 10.1093/cid/ciy540.

Tableau A5 : Résultats d'essais cliniques sur des thérapies antirétrovirales de première intention (suite)

DRIVE-FORWARD							
Groupe	**Régime thérapeutique**	**Nombre**	**Médiane CD4**	**Médiane CV**	**% sujets ARN VIH < 50 (ITT)**	**Arrêts dus à la toxicité (%)**	**Commentaires et conclusions**
A	2 INTI + DOR	383	410	4,4 $\log_{10}$	84	2	2 INTI+DOR est non inférieur, après 48 semaines de traitement, à 2 INTI+ DRV/r, et est associé à un meilleur profil lipidique. Meilleure efficacité de la doravirine constatée après 96 semaines[(a)].
B	2 INTI+ DRV/r	383	393	4,4 $\log_{10}$	80	3	

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; ARN : acide ribonucléique ; CV : charge virale ; DOR : doravirine ; DRV : darunavir ; INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse ; ITT : en intention de traitement ; $\log_{10}$: logarithme de base 10 ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

(a) Jean-Michel Molina et autres, « Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial », *The Lancet HIV*, vol. 7, nº 1, 1er janvier 2020, p. e16-e26.

Tableau préparé d'après Jean-Michel MOLINA et autres, « Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial », *The Lancet HIV*, vol. 5, no 5, 1er mai 2018, p. e211-e220. doi : 10.1016/S2352-3018(18)30021-3.

Tableau A6 : Résumé d'études sur la substitution de médicaments par des inhibiteurs de l'intégrase chez les patients avirémiques

Étude	Type de changement	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Passage au raltégravir						
SWITCHMRK 1 et 2[(a)]	LPV/r+ 2 INTI → RAL + 2 INTI	Oui	702	24 sem	Plus d'échec avec RAL, surtout dans les groupes comptant des échecs antérieurs Non-infériorité de RAL non établie	Baisse du cholestérol et des triglycérides avec RAL
SPIRAL[(b)]	IP/r + 2 INTI → RAL +2 INTI	Oui	273	48 sem	Maintien de la suppression Non-infériorité de RAL établie	Meilleur profil lipidique avec RAL

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteur de la protéase ; LPV : lopinavir ; RAL : raltégravir ; sem. : semaine.

(a) Joseph J. ERON et autres, « Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials », *The Lancet*, vol. 375, no 9712, 30 janvier 2010, p. 396-407. doi : 10.1016/S0140-6736(09)62041-9.

(b) Esteban MARTINEZ et autres, « Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIVinfected patients: the SPIRAL study », *AIDS*, vol. 24, no 11, juillet 2010, p. 1697-1707. doi : 10.1097/QAD.0b013e32833a608a.

Tableau A6 : Résumé d'études sur la substitution de médicaments par des inhibiteurs de l'intégrase chez les patients avirémiques (suite)

Étude	Type de changement	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Passage au dolutégravir/abacavir/lamivudine, au dolutégravir/rilpivirine ou au dolutégravir + lamivudine						
STRIVING[(a)]	TAR → ABC/3TC/DTG	Oui	551	48 sem	Non-infériorité de → ABC/3TC/DTG	Plus d'interruptions pour intolérance avec ABC/3TC/DTG
NEAT 022[(b)]	2 INTI + IP/r → 2 INTI + DTG	Oui	415	96 sem	Non-infériorité à 48 sem de → 2 INTI + DTG	Amélioration du bilan lipidique avec DTG
SWORD 1 et 2[(c)]	TAR → DTG + RPV	Oui	1024	48 sem	Non-infériorité de → DTG + RPV	Pas de résistance à DTG au moment où était constaté un échec. Un cas de mutation 101K/E sans résistance phénotypique à RPV. Plus d'effets neuropsychiatriques de bas grade avec DTG + RPV
TANGO[(d)]	TAF/FTC + EVG/c ou RPV ou DRV/c ou /r → DTG/ 3TC	Oui	741	48 sem	Non-infériorité de → DTG/3TC	Pas de résistance à DTG ni à 3TC au moment où était constaté un échec

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; 3TC : lamivudine ; ABC : abacavir ; DTG : dolutégravir ; INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteur de la protéase ; RPV : rilpivirine ; sem. : semaine ; TAR : thérapie antirétrovirale.

(a) Benoît TROTTIER et autres, « Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study », *Antiviral Therapy*, vol. 22, no 4, 2017, p. 295-305. doi : 10.3851/IMP3166.

(b) José M. GATELL et autres, « Immediate versus deferred switching from a boosted protease inhibitor-based regimen to a dolutegravir-based regimen in virologically suppressed patients with high cardiovascular risk or age ≥50 years: final 96-week results of the NEAT022 study », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 68, no 4, 15 février 2019, p. 597-606. doi : 10.1093/cid/ciy505.

(c) Josep M. LLIBRE et autres, « Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies », *The Lancet*, vol. 391, no 10123, 3 mars 2018, p. 839-849. doi : 10.1016/S0140-6736(17)33095-7.

(d) Jean VAN WYK et autres, « Efficacy and safety of switching to dolutegravir/lamivudine fixed-dose two-drug regimen versus continuing a tenofovir alafenamide-based three- or four-drug regimen for maintenance of virologic suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomized, non-inferiority TANGO study », *Clinical Infectious Diseases*, vo. 71, no 8, 15 octobre 2020, p. 1920-1929. doi : 10.1093/cid/ciz1243.

Tableau A6 : Résumé d'études sur la substitution de médicaments par des inhibiteurs de l'intégrase chez les patients avirémiques (suite)

Étude	Type de changement	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Passage à l'elvitégravir/cobicitat/ténofovir disoproxil/emtricitabine						
STRATEGY PI[(a)]	IP/r + TDF/FTC → EVG/c/TDF/FTC	Oui Randomisée 2 pour 1	429	48 sem	Supériorité de → EVG/c/TDF/FTC	Augmentation de créatinine, plus de nausées, moins de diarrhées
STRATEGY NNRTI[(b)]	INNTI + TDF/FTC → EVG/c/TDF/FTC	Oui randomisée 2 pour 1	433	48 sem	Non-infériorité de → EVG/c/TDF/FTC	Peu d'arrêts pour effets secondaires (2 % contre 1 %)

Abréviations : /c : potentialisé par le cobicistat ; /r : potentialisé par le ritonavir ; 3TC : lamivudine ; DRV : darunavir ; DTG : dolutégravir ; EVG : elvitégravir ; FTC : emtricitabine ; INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteur de la protéase ; RPV : rilpivirine ; sem. : semaine ; TAF : ténofovir alafénamide fumarate ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate.

(a) Jose R. Arribas et autres, « Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 14, no 7, 1er juillet 2014, p. 581-589. doi : 10.1016/S1473-3099(14)70782-0.

(b) Anton Pozniak et autres, « Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 14, no 7, 1er juillet 2014, p. 590-599. doi : 10.1016/S1473-3099(14)70796-0.

Tableau A6 : Résumé d'études sur la substitution de médicaments par des inhibiteurs de l'intégrase chez les patients avirémiques (suite)

Étude	Type de changement	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Passage à l'elvitégravir/cobicitat/ténofovir alafénamide/emtricitabine						
Gilead 109[(a)]	TDF/FTC+ATV/r ou EFV ou EVG/c → EVG/c/TAF/FTC	Oui Randomisée 2 pour 1	1 436	48 sem.	Supériorité de → EVG/c/TAF/FTC	Moins d'abandons, moins de protéinurie et augmentation de la densité osseuse avec EVG/c/TAF/FTC
Gilead 112[(b)]	TAR avec insuffisance rénale → EVG/c/TAF/FTC	Non	242	48 sem.	Pas de détérioration rénale	Diminution de la protéinurie et augmentation de la densité osseuse

Abréviations : /c : potentialisé par le cobicistat ; /r : potentialisé par le ritonavir ; ATV : atazanavir ; EFV : éfavirenz ; EVG : elvitégravir; FTC : emtricitabine ; sem. : semaine ; TAF : ténofovir alafénamide fumarate ; TAR : thérapie antirétrovirale ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate.

(a) Tony MILLS et autres, « Switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-based regimen to a tenofovir alafenamide (TAF)-based regimen: data in virologically suppressed adults through 48 weeks of treatment », *Journal of the AIDS International Society*, vol. 18, no suppl. 4, 22 juillet 2015, p. 35, Abrégé TUAB0102. doi : 10.7448/IAS.18.5.20357. [Abstract Supplement, 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Vancouver (Canada), 19-22 juillet 2015, Présentation orale].

(b) Samir GUPTA et autres, « Subjects with renal impairment switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide have improved renal and bone safety through 48 weeks », *Journal of the International AIDS Society*, vol. 18, no 5S4, juillet 2015, Abrégé no TUAB0103, p. 35. doi : 10.7448/IAS.18.5.20479. [8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Vancouver (Canada), 19-22 juillet 2015.

Tableau A6 : Résumé d'études sur la substitution de médicaments par des inhibiteurs de l'intégrase chez les patients avirémiques (suite)

Étude	Type de changement	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Passage à l'elvitégravir/cobicitat/ténofovir alafénamide/emtricitabine						
Gilead GS-US-292-0119[(a)]	TAR de relais incluant DRV/r après échecs et résistance à 2 ou 3 classes (jusqu'à 3 mutations pour les INTI, à l'exclusion de la Q151M et des insertions T69 ou de toute mutation pour le DRV) → EVG/c/TAF/FTC + DRV	Oui Randomisée 2 pour 1	135	48 sem	Non-infériorité de → EVG/c/TAF/FTC après 24 semaines de traitement et supériorité après 48 semaines	Régime simplifié à 2 comprimés une fois par jour. Aucun échec virologique > 400 copies par millilitre après 48 semaines dans le groupe EVG/c/TAF/FTC + DRV. Absence de résistance au darunavir et aux INI lors de l'inclusion dans l'étude.

Abréviations : /c : potentialisé par le cobicistat ; /r : potentialisé par le ritonavir ; DRV : darunavir ; EVG : elvitégravir ; FTC : emtricitabine ; INI : inhibiteur de l'intégrase ; INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse; sem. : semaine ; TAF : ténofovir alafénamide fumarate ; TAR : thérapie antirétrovirale.

(a) Gregory D. Huhn et autres, « A randomized, open-label trial to evaluate switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide plus darunavir in treatment-experienced HIV-1-infected adults », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 74, no 2, 1er février 2017, p. 193-200. doi : 10.1097/QAI.0000000000001193.

Tableau A6 : Résumé d'études sur la substitution de médicaments par des inhibiteurs de l'intégrase chez les patients avirémiques (suite)

Étude	Type de changement	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Passage au cabotégravir et à la rilpivirine injectables						
ATLAS[(a)]	TAR premier ou deuxième traitement → CAB + RPV injectable q 1 mois	Oui Randomisée 1 pour 1	616	48 sem.	Non-infériorité de → CAB + RPV injectable q 1 mois après 48 semaines de traitement	Douleur, de légère à modérée, au site d'injection chez 75 % des sujets, causant l'abandon de l'essai par 1 % des cas. Trois cas confirmés d'échec virologique dans le groupe CBV + RPV, dont un cas de résistance aux intégrases.
FLAIR[(b)]	ABC/3TC/DTG → CAB + RPV injectable 1 fois par mois	Oui Randomisée 1 pour 1	566	48 sem.	Non-infériorité de → CAB + RPV injectable q 1 mois après 48 semaines de traitement	Douleur, de légère à modérée, au site d'injection chez 86 % des sujets, causant l'abandon de l'essai chez 4 sujets. Quatre cas confirmés d'échec virologiques dans le groupe CAB + RPV, dont trois cas de résistance aux intégrases.

Abréviations : 3TC : lamivudine ; ABC : abacavir ; CAB : cabotégravir ; DTG : dolutégravir ; RPV : rilpivirine ; sem. : semaine ; TAR : thérapie antirétrovirale.

(a) Susan Swindells et autres, « Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression », *The New England Journal of Medicine*, vol. 382, no 12, 19 mars 2020, p. 1112-1123. doi : 10.1056/NEJMoa1904398.

(b) Chloe Orkin et autres, « Long-acting cabotegravir and rilpivirine after oral induction for HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 382, no 12, 19 mars 2020, p. 1124-1135. doi : 10.1056/NEJMoa1909512.

Tableau A6 : Résumé d'études sur la substitution de médicaments par des inhibiteurs de l'intégrase chez les patients avirémiques (suite)

Étude	Type de changement	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Passage au bictégravir/ténofovir alafénamide/emtricitabine[a]						
Gilead 1878[a]	TDF/FTC ou ABC/3TC + ATV ou DRV/ /r ou /c → TAF/FTC/BIC	Oui	577	48 sem	Non-infériorité de → TAF/FTC/BIC	
Gilead 1844[b]	ABC/3TC/DTG ou ABC/3TC + DTG → TAF/FTC/BIC	Oui	563	48 sem	Non-infériorité de → TAF/FTC/BIC	Pas de résistance au moment où était constaté un échec dans aucun des groupes de l'étude.
Gilead 4030[c]	TDF/FTC +DTG ou TAF/FTC + DTG → TAF/FTC + DTG ou TAF/FTC/BIC	Oui	565 Cas de résistance aux INTI non exclus de l'étude 138 cas de résistance aux INTI, dont 81 cas de mutation 184V	48 sem	Non-infériorité de → TAF/FTC/BIC	La présence de mutations de résistance sur les INTI prouvée par des génotypes antérieurs ou sur l'ADN proviral prélevé à l'inclusion dans l'étude, n'a pas induit d'effet sur l'échec virologique.

Abréviations : /c : potentialisé par le cobicistat ; /r : potentialisé par le ritonavir ; 3TC : lamivudine ; ABC : abacavir ; ADN : acide désoxyribonucléique ; ATV : atazanavir ; BIC : bictégravir ; DRV : darunavir ; DTG : dolutégravir ; FTC : emtricitabine ; INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse ; TAF : ténofovir alafénamide fumarate ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate.

(a) Eric S. DAAR et autres, « Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial », *The Lancet HIV*, vol. 5, no 7, 1er juillet 2018, p. e347-e356. doi : 10.1016/S2352-3018(18)30091-2.

(b) Jean-Michel MOLINA et autres, « Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial », *The Lancet HIV*, vol. 5, no 7, 1er juillet 2018, p. e357-e365. doi : 10.1016/S2352-3018(18)30092-4.

(c) Paul E. SAX et autres, *Switching to a Single-tablet Regimen of Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) from Dolutegravir plus Either F/TAF or F/TDF*, 10th IAS Conference on HIV Pathogenesis Treatment and Prevention, Mexico City, 21-24 juillet 2019, Abrégé MOAB0105. Également disponible en ligne : https://www.natap.org/2019/IAS/IAS_21.htm.

Tableau A7 : Résumé d'études sur la substitution de médicaments par de la rilpivirine ou de la doravirine chez les patients avirémiques

Étude	Type de changement	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Passage à la rilpivirine ou à la doravirine						
SPIRIT[(a)]	2INTI + IP/r → TDF/FTC/RPV	Oui Randomisée 2 pour 1	476	24 sem.	Non-infériorité à 24 sem de → TDF/FTC/RPV Même efficacité après 48 semaines de traitement	Baisse du cholestérol et des triglycérides avec RPV.
Gilead 111[(b)]	TDF/FTC/EFV → TDF/FTC/RPV	Non	49	48 sem.	Maintien de la suppression virale (CV < 50 copies)	Pas de perturbations pharmacocinétiques de RPV induites par les concentrations résiduelles d'EFV deux semaines après le remplacement de médicaments.
Gilead 1160[(c)]	TDF/FTC/EFV → TAF/FTC/RPV	Oui	875	48 sem.	Non-infériorité de → TAF/FTC/RPV	Résultats similaires dans les deux groupes pour les abandons de traitement.
DRIVE-SHIFT[(d)]	2 INTI + IP/r ou 2 INTI + EVG/c ou 2 INTI + 1 INNTI→ TDF/3TC/DOR	Oui Randomisée 2 pour 1	670	48 sem.	Non-infériorité de → TDF/FTC/DOR	Meilleur profil lipidique avec TDF/3TC/DOR.

Tableau A7 : Résumé d'études sur la substitution de médicaments par de la rilpivirine ou de la doravirine chez les patients avirémiques (suite)

Abréviations : /c : potentialisé par le cobicistat ; /r : potentialisé par le ritonavir ; 3TC : lamivudine ; CV : charge virale ; DOR : doravirine ; EFV : éfavirenz ; EVG : elvitégravir ; FTC : emtricitabine ; INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteur de la protéase ; RPV : rilpivirine ; sem. : semaine ; TAF : ténofovir alafénamide fumarate ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate.

(a) Frank J. PALELLA Jr. et autres, « Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants », *AIDS*, vol. 28, no 3, 28 janvier 2014, p. 335-344. doi : 10.1097/QAD.0000000000000087.

(b) Anthony M. MILLS et autres, « Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens », *HIV Clinical Trials*, vol. 14, no 5, septembre-octobre 2013, p. 216-223. doi : 10.1310/hct1405-216.

(c) Edwin DEJESUS et autres, « Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study », *The Lancet HIV*, vol. 4, no 5, mai 2017, p. e205-e213. doi : 10.1016/S2352-3018(17)30032-2.

(d) Princy KUMAR et autres, « Switch to doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate (DOR/3TC/TDF) maintains virologic suppression through 48 weeks: results of the DRIVE-SHIFT trial », *Open Forum Infectious Diseases*, vol. 5, no suppl. 1, novembre 2018, Abrégé no LB2, p. S759-S760. doi : 10.1093/ ofid/ofy229.2176. [IDWeek (Infections Diseases Society of America Conference), San Diego (Californie), 16-21 octobre 2018.

Tableau A8 : Résumé d'études sur les modifications de la thérapie en cas d'échec virologique

Changement de traitement après échec virologique Traitement avec IP et INTI ou INI après échec à INNTI chez les patients n'ayant jamais pris d'IP et d'INI						
Étude	**Traitements comparés**	**Étude contrôlée**	**Nombre de sujets**	**Durée**	**Conclusions principales**	**Commentaires**
SECOND-LINE[(a)]	LPV/r 400/100 mg BID + 2 ou 3 INTI ou LPV/r 400/100 mg BID + RAL 400 mg BID	Oui	558	48 sem.	Après un échec à un premier régime thérapeutique à base de 2 INTI + 1 INNTI, l'association de LPV/r + RAL (82,6 % CV < 50 copies) a une efficacité non inférieure à l'association de LPV/r + INTI (80,8 % CV < 50 copies) et résulte en certains bénéfices cliniques au regard des CD4, des marqueurs hématologiques et de la densité osseuse.	Les résultats de l'étude validaient la recommandation de l'OMS s'adressant aux pays non développés d'utiliser un IP/r et des INTI pour le traitement de l'échec à un INNTI.

(a) SECOND-LINE Study Group, « Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study », *The Lancet*, vol. 381, no 9883, 15 juin 2013, p. 2091-2099. doi : 10.1016/S0140-6736(13)61164-2.

Tableau A8 : Résumé d'études sur les modifications de la thérapie en cas d'échec virologique (suite)

Changement de traitement après échec virologique Traitement avec IP et INTI ou INI après échec à INNTI chez les patients n'ayant jamais pris d'IP et d'INI						
Étude	**Traitements comparés**	**Étude contrôlée**	**Nombre de sujets**	**Durée**	**Conclusions principales**	**Commentaires**
EARNEST[(a)]	LPV/r 400/100 mg BID + 2 INTI ou LPV/r 400/100 mg BID + RAL 400 mg BID ou LPV/r 400/100 mg BID	Oui	1 277	96 sem.	Après un échec à un premier régime thérapeutique à base de 2 INTI + 1 INNTI, bonne efficacité clinique de LPV/r + 2 INTI (74 % CV < 50 copies) et de LPV/r + RAL (73 % CV < 50 copies) avec gain similaire de CD4 et faible incidence de résistance. Moins bonne efficacité (44 % CV < 50 copies) et plus de résistance avec la monothérapie au LPV/r.	Étude menée dans un contexte clinique africain.
ACTG 5273[(b)]	LPV/r 400/100 mg BID + INTI ou LPV/r 400/100 mg BID + RAL 400 mg BID	Oui	512	48 sem.	Après un échec à un premier régime thérapeutique à base de 2 INTI + 1 INNTI, l'association de LPV/r + RAL (10,3 % de risque d'échec virologique) a une efficacité non inférieure à l'association de LPV/r + INTI (12,3 % de risque d'échec virologique).	Étude menée dans un contexte de pays à ressources limitées.

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; BID : *bis in die* (deux fois par jour) ; CV : charge virale ; INI : inhibiteur de l'intégrase ; INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteur de la protéase ; LPV : lopinavir ; RAL : raltégravir ; sem. : semaine.

(a) Nicholas I. PATON et autres, « Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa », *The New England Journal of Medicine*, vol. 371, no 3, 17 juillet 2014, p. 234-247. doi : 10.1056/NEJMoa1311274.

(b) Alberto M. LA ROSA et autres, *ACTG 5273 Randomized Trial of Second-Line ART Supports WHO Guidance*, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston (Massachusetts), 22-25 février 2016, Abrégé no 30. Également disponible en ligne : https://www.croiconference.org/abstract/actg-5273-randomized-trial-second-line-art-supports-who-guidance/.

Tableau A8 : Résumé d'études sur les modifications de la thérapie en cas d'échec virologique (suite)

Changement de traitement après échec virologique Traitement avec IP et INTI ou INI après échec à INNTI chez les patients n'ayant jamais pris d'IP ni d'INI						
Étude	**Traitements comparés**	**Étude contrôlée**	**Nombre de sujets**	**Durée**	**Conclusions principales**	**Commentaires**
DAWNING[(a)]	DTG + 2 INTI ou LPV/r 400/100 mg BID + 2 INTI	Oui	624	48 sem	Après un échec à un premier régime thérapeutique à base de 2 INTI + 1 INNTI, l'association de 2 INTI + DTG a une efficacité supérieure à l'association de LPV/r + 2 INTI (84 % contre 70 %)	Au moins un INTI pleinement actif, selon les tests de résistance à l'inclusion. Moins d'effets indésirables dans le groupe DTG.

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; BID : *bis in die* (deux fois par jour) ; DTG : dolutégravir ; INI : inhibiteur de l'intégrase ; INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteur de la protéase ; LPV : lopinavir ; mg : milligramme ; sem. : semaine.

(a) Michael Aboud et autres, « 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 », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 19, no 3, mars 2019, p. 253-264. doi : 10.1016/S1473-3099(19)30036-2.

Tableau A8 : Résumé d'études sur les modifications de la thérapie en cas d'échec virologique (suite)

Changement de traitement après échec virologique Traitement avec IP potentialisé sans INNTI ni enfuvirtide après échec à IP						
Études	**Traitements comparés**	**Étude contrôlée**	**Nombre de sujets**	**Durée**	**Conclusions principales**	**Commentaires**
CONTEXT[(a)]	2 INTI + FPV/r 1 400/200 mg die ou 2 INTI + FPV/r 700/100 mg BID ou 2 INTI + LPV/r 400/100 BID	Oui	315	48 sem.	→ CV moins importante avec FPV/r qu'avec LPV/r, mais proportion similaire de sujets ayant des CV < 400 et < 50.	Échec à au moins un IP, sujets ayant déjà pris ou non des INNTI. Résultats sous-optimaux avec FPV/r die chez les patients déjà traités.
BMS 043[(b)]	2 INTI + ATV 400 mg die ou 2 INTI + LPV/r 400/100 mg BID	Oui	290	24 sem.	Activité antivirale inférieure pour ATV (CV : -1,67 log contre -2,11 log ; CD4 : + 94 contre + 121).	Au moins un échec à un IP. Meilleur profil lipidique avec ATV.

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; ATV : atazanavir ; BID : *bis in die* (deux fois par jour) ; CV : charge virale ; FPV : fosamprénavir ; INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteur de la protéase ; LPV : lopinavir ; mg : milligramme ; sem. : semaine.

(a) R. ELSTON et autres, *GW433908 (908)/ritonavir (r): 48 Week Results in PI-experienced Subjects: A Retrospective Analysis of Virological Response Based on Baseline Genotype and Phenotype*, 5th International AIDS Conference, Bangkok (Thaïlande), 11-16 juillet 2004, Abrégé no MoOrB1055.

(b) C. COHEN et autres, « Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial », *Current Medical Research and Opinion*, vol. 21, no 10, octobre 2005, p. 1683-1692. doi : 10.1185/030079905x65439.

Tableau A8 : Résumé d'études sur les modifications de la thérapie en cas d'échec virologique (suite)

Changement de traitement après échec virologique Traitement avec IP potentialisé sans INNTI ni enfuvirtide après échec à IP						
Études	**Traitements comparés**	**Étude contrôlée**	**Nombre de sujets**	**Durée**	**Conclusions principales**	**Commentaires**
BMS 045[a]	TDF + 1 INTI + LPV/r 400/100 mg BID ou TDF + 1 INTI+ ATV/r 300/100 mg die ou TDF + 1 INTI + ATV/SQV 400/1 200 mg die	Oui	358 LPV/r : 123 ATV/r : 120	48 sem.	Activité antivirale similaire pour ATV/r et LPV/r (CV : - 1,93 log contre - 1,87 log ; CD4 : + 110 contre + 121).	Au moins deux échecs antérieurs. ATV/SQV moins efficace que LPV/r.
Max-Cmin II[b]	2 INTI + LPV/r 400/100 mg BID ou 2 INTI + SQV/r 1 000/100 mg BID	Oui	324	48 sem.	Plus d'abandons du traitement et d'échecs thérapeutiques dans le groupe SQV/r que dans le groupe LPV/r (30 % contre 14 % ; p = 0,001).	Au départ, 32 % des sujets en échec à IP.

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; ATV : atazanavir ; BID : *bis in die* (deux fois par jour) ; CV : charge virale ; die : une fois par jour ; INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteur de la protéase ; LPV : lopinavir ; mg : milligramme ; sem. : semaine ; SQV : saquinavir ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate.

(a) Margaret JOHNSON et autres, « Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures », *AIDS*, vol. 19, no 7, 29 avril 2005, p. 685-694. doi : 10.1097/01.aids.0000166091.39317.99.

(b) Ulrich B. DRAGSTED et autres, « A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial », *Antiviral Therapy*, vol. 10, no 6, 2005, p. 735-743. PMID : 16218173.

Tableau A8 : Résumé d'études sur les modifications de la thérapie en cas d'échec virologique (suite)

Changement de traitement après échec virologique Traitement avec IP/r avec ou sans INNTI et sans enfuvirtide après échec à INTI, à IP ou à INNTI						
Étude	**Traitements comparés**	**Étude contrôlée**	**Nombre de sujets**	**Durée**	**Conclusions principales**	**Commentaires**
TITAN[(a)]	TFO + LPV/r 400/100 mg BID ou TFO + DRV/r 600/100 mg BID	Oui	595	48 sem.	Plus de patients CV < 400 avec DRV/r qu'avec LPV/r (77 % contre 68 %).	Taux de 40 % des sujets déjà traités avec deux classes d'antirétroviraux et de 47 % des sujets déjà traités avec trois classes. Moins de résistance sélectionnée au moment où était constaté un échec dans le groupe DRV/r.

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; BID : *bis in die* (deux fois par jour) ; CV : charge virale ; DRV : darunavir ; INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteur de la protéase ; LPV : lopinavir ; mg : milligramme ; sem. : semaine ; TFO : traitement de fond optimisé.

(a) José V. MADRUGA et autres, « Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial », *The Lancet*, vol. 370, no 9581, 7 juillet 2007, p. 49-58. doi : 10.1016/S0140-6736(07)61049-6.

Tableau A8 : Résumé d'études sur les modifications de la thérapie en cas d'échec virologique (suite)

Changement de traitement après échec virologique Échec avancé (à trois classes de médicaments)						
Étude	**Traitements comparés**	**Étude contrôlée**	**Nombre de sujets**	**Durée**	**Conclusions principales**	**Commentaires**
TORO 1 et 2 (Phase III) [(a)]	Régime optimisé avec ou sans ENF	Oui	1 013	24 sem.	Meilleure réponse avec ENF : → CV = 1,55 log contre 0,70 log ; CD4 = + 71 contre + 35.	CV initiale > 5 000. Prédicteurs de la réponse[(b)] : CD4 initiaux > 100 ; CV initiale < 100 000 ; médicaments utilisés < 10 ; médicaments actifs dans le régime optimisé ≥ 2. Résultats soutenus jusqu'à 96 semaines©. Coût élevé.

Abréviations : CV : charge virale ; ENF : enfuvirtide ; sem. : semaine.

(a) Jacob P. LALEZARI et autres, « Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America », *The New England Journal of Medicine*, vol. 348, no 22, 29 mai 2003, p. 2175-2185. doi : 10.1056/NEJMoa035026, et

Adriano LAZZARIN et autres, « Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia », *The New England Journal of Medicine*, vol. 348, no 22, 29 mai 2003, p. 2186-2195. doi : 10.1056/NEJMoa035211.

(b) Julio MONTANER et autres, « Prognostic staging of extensively pretreated patients with advanced HIV-1 disease », *HIV Clinical Trials*, vol. 6, no 6, novembre-décembre 2005, p. 281-290. doi : 10.1310/0XH7-F2V2-1K0R-NU2W.

(c) Jacques REYNES et autres, « TORO: ninety-six-week virologic and immunologic response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background of antiretrovirals », *AIDS Patient Care and STDs*, vol. 21, no 8, août 2007, p. 533-543. doi : 10.1089/apc.2006.0174.

Tableau A8 : Résumé d'études sur les modifications de la thérapie en cas d'échec virologique (suite)

Changement de traitement après échec virologique Échec avancé (à trois classes de médicaments)						
Étude	**Traitements comparés**	**Étude contrôlée**	**Nombre de sujets**	**Durée**	**Conclusions principales**	**Commentaires**
RESIST I et II (Phase III) [(a)]	Régime optimisé avec TPV/r 500/200 mg BID contre autre IP/r (comparateur)	Oui	1 483	48 sem.	TPV/r supérieur à IP comparateur : → CV 1 log = 33,65 % contre 15,3 % ; CV < 50 = 22,8 % contre 10,2 % ; CD4 = + 45 contre + 21. Plus d'effets indésirables et d'anomalies AST/ALT/ cholestérol/TG degré 3-4 dans le groupe TPV/r.	Contrôle virologique supérieur si ENF (ou autre ARV actif) co-administré.

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; ALT : alanine aminotransférase ; ARV : antirétroviral ; AST : aspartate transaminase ; BID : *bis in die* (deux fois par jour) ; CV : charge virale ; ENF : enfuvirtide ; IP : inhibiteur de la protéase ; mg : milligramme ; sem. : semaine ; TG : triglycérides ; TPV : tipranavir.

(a) Charles B. HICKS et autres, « Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials », *The Lancet*, vol. 368, no 9534, 5 août 2006, p. 466-475. doi : 10.1016/S0140-6736(06)69154-X.

Tableau A8 : Résumé d'études sur les modifications de la thérapie en cas d'échec virologique (suite)

Changement de traitement après échec virologique Échec avancé (à trois classes de médicaments)						
Étude	**Traitements comparés**	**Étude contrôlée**	**Nombre de sujets**	**Durée**	**Conclusions principales**	**Commentaires**
POWER I et II (Phase IIB) [(a)]	Régime optimisé avec DRV/r à différentes doses BID contre autre IP/r (IP/r comparateur)	Oui	255	48 sem.	DRV/r supérieur à IP/r comparateur : CV = -1,63 log contre - 0,35 log ; CV < 50 = 45 % contre 10 % ; CD4 = +102 contre +19. Effets indésirables similaires.	Contrôle virologique supérieur si ENF (ou autre ARV actif) co-administré.
DUET 1 et 2 (Phase 3) [(b)]	ETR contre placebo, + régime optimisé comprenant DRV/r 600 mg/100 mg BID, INTI, avec ou sans ENF	Oui	1 202	48 sem.	Succès à la sem. 24. CV < 50 : ETR = 59 %, placebo = 42 % ; si ENF de novo + ETR : 67 %.	De 46 à 58 % avaient un score de sensibilité phénotypique ≤ 1. Réponse réduite à compter de trois mutations associées à la résistance à ETR. Arrêts dus à éruptions cutanées : 2 %.
MOTIVATE 1 et 2 [(c)]	Régime optimisé, de 3 à 6 ARV au choix du chercheur, avec ou sans MVC (die ou BID)	Oui	1 076	48 sem.	CV < 50 : MVC BID = 46,8 % ; MVC die = 41,8 % ; placebo = 16,1 %.	Virus R5 seulement. Test de tropisme requis. Innocuité comparable à celle du placebo.

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; ARV : antirétroviral ; BID : *bis in die* (deux fois par jour) ; CV : charge virale ; die : une fois par jour ; DRV : darunavir ; ENF : enfuvirtide ; ETR : étravirine ; INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteur de la protéase ; MVC : maraviroc ; sem. : semaine.

(a) Bonaventura CLOTET et autres, « Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials », *The Lancet*, vol. 369, no 9568, 7 avril 2007, p. 1169-1178. doi : 10.1016/S0140-6736(07)60497-8.

(b) José V. MADRUGA et autres, « Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial », *The Lancet*, vol. 370, no 9581, 7 juillet 2007, p. 29-38. doi : 10.1016/S0140-6736(07)61047-2, et Adriano LAZZARIN et autres, « Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial », *The Lancet*, vol. 370, nº 9581, 7 juillet 2007, p. 39-48. doi : 10.1016/S0140-6736(07)61048-4.

(c) Roy M. GULICK et autres, « Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, no 14, 2 octobre 2008, p. 1429-1441. doi : 10.1056/NEJMoa0803152.

Tableau A8 : Résumé d'études sur les modifications de la thérapie en cas d'échec virologique (suite)

Changement de traitement après échec virologique Échec avancé (à trois classes de médicaments)						
Étude	**Traitements comparés**	**Étude contrôlée**	**Nombre de sujets**	**Durée**	**Conclusions principales**	**Commentaires**
BENCHMRK 1[(a)]	Régime optimisé au choix du chercheur, avec ou sans RAL	Oui	350	96 sem.	Succès à la sem 48. CV < 50 : RAL = 65 % contre placebo = 31 %; si ENF + DRV *de novo* + RAL 89 % (contre placebo = 68 %).	Innocuité comparable à celle du placebo.
BENCHMRK 2[(a)]	Régime optimisé au choix du chercheur, avec ou sans RAL	Oui	351	96 sem.	Succès à la sem. 48. CV < 50 : RAL = 60 % contre placebo = 34 %; si ENF et DRV *de novo* + RAL : 89 % (contre placebo = 68 %)).	Innocuité comparable à celle du placebo.
TRIO[(b)]	DRV, ETR, RAL, avec régime optimisé au choix du chercheur, comprenant possiblement des INTI et ENF	Non	103	24 sem.	Succès à la sem. 24. CV < 50 : 90 % ; CD4 : + 99. Bien toléré.	

Abréviations : CV : charge virale ; DRV : darunavir ; ENF : enfuvirtide ; ETR : étravirine ; INTI : inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse ; RAL : raltégravir ; sem. : semaine.

(a) Roy T. Steigbigel et autres, « Long-term efficacy and safety of raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 50, no 4, 15 février 2010, p. 605-612. doi : 10.1086/650002.

(b) Yazdan Yazdanpanah et autres, « High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 49, no 9, 15 novembre 2009, p. 1441-1449. doi : 10.1086/630210.

Tableau A8 : Résumé d'études sur les modifications de la thérapie en cas d'échec virologique (suite)

Changement de traitement après échec virologique Échec avancé (à trois classes de médicaments)						
Étude	**Traitements comparés**	**Étude contrôlée**	**Nombre de sujets**	**Durée**	**Conclusions principales**	**Commentaires**
SAILING[a]	Régime optimisé au choix du chercheur, avec DTG 50 mg die ou RAL 400 mg BID chez les sujets n'ayant jamais pris d'INI	Oui	715	48 sem.	Succès à la sem. 48. CV < 50 : DTG = 71 % ; RAL= 64 %. Pas de différences entre les deux groupes si DRV pleinement actif dans le régime optimisé.	Moins de résistance aux intégrases avec DTG qu'avec RAL au moment où était constaté un échec.
VIKING-3[b]	Régime optimisé au choix du chercheur, avec au moins un médicament actif et DTG 50 mg BID chez les sujets n'ayant jamais pris de DTG mais montrant une résistance aux INI et à deux autres classes d'ARV	Non	183	24 sem.	Succès à la sem. 24. CV < 50 : DTG = 69 %.	Moins bonne réponse clinique si mutation au codon 148 de l'intégrase additionnée à d'autres mutations du gène de l'intégrase.

Abréviations : ARV : antirétroviral ; BID : *bis in die* (deux fois par jour) ; CV : charge virale ; die : une fois par jour ; DRV : darunavir ; DTG : dolutégravir ; INI : inhibiteur de l'intégrase ; RAL : raltégravir ; sem. : semaine.

(a) Pedro Cahn et autres, « 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*, vol. 382, no 9893, 24 août 2013, p. 700-708. doi : 10.1016/S0140-6736(13)61221-0.

(b) Joseph J. Eron et autres, « Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING study », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 207, no 5, 1er mars 2013, p. 740-748. doi : 10.1093/infdis/jis750.

Tableau A9 : Principales caractéristiques des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Nom générique	Abacavir	Emtricitabine	Lamivudine	Ténofovir disoproxil	Ténofovir alafénamide	Zidovudine
Abréviation	ABC	FTC	3TC	TDF	TAF	ZDV
Nom commercial	Ziagen[MD]		3TC[MD] Apo-lamivudine	Viread[MD]		Retrovir[MD]
Présentation	Comprimé de 300 mg Solution buvable de 20 mg/ml Aussi en combinaison avec d'autres antirétroviraux : • Kivexa[MD (a)] • Trizivir[MD (b)] • Triumeq[MD (c)]	Offerte seulement en combinaison d'emtricitabine 200 mg dans : • Truvada[MD (d)] • Descovy [MD (n)] • Atripla[MD (e)] • Odefsey[MD (f)] • Symtuza[MD (g)] • Complera[MD (h)] • Stribild[MD (i)] • Genvoya[MD (j)] • Biktarvy[MD (k)]	Comprimés de 100, 150 et 300 mg Solution buvable de 10 mg/ml Aussi en combinaison avec d'autres antirétroviraux : • Kivexa[MD (a)] • Trizivir[MD (b)] • Triumeq[MD (c)] • Delstrigo[MD (l)] • Dovato[MD (m)] • Combivir[MD (o)] ou Apo-Auro-Teva-Lamivudine/ zidovudine : 1 co BID Triumeq[MD (c)]: 1 co die Dovato[MD (m)] 1 co die	Comprimé de 300 mg Aussi en combinaison avec d'autres antirétroviraux : • Truvada[MD (d)] • Atripla[MD (e)] • Complera[MD (h)] • Stribild[MD (i)] • Delstrigo[MD (l)]	Offert en combinaison avec l'emtricitabine Comprimés d'emtricitabine/ ténofovir alafénamide 200/10 mg et 200/25 mg Descovy [MD (n)] Aussi en combinaison avec d'autres antirétroviraux : • Genvoya[MD (j)] • Odefsey[MD (f)] • Biktarvy[MD (k)] • Symtuza[MD (g)]	Capsule de 100 mg Solution buvable de 10 mg/ml Solution injectable de 10 mg/ml Aussi en combinaison avec d'autres antirétroviraux : • Combivir[MD (o)] • Trizivir[MD (b)]

Tableau A9 : Principales caractéristiques des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) (suite)

Nom générique	Abacavir	Emtricitabine	Lamivudine	Ténofovir disoproxil	Ténofovir alafénamide	Zidovudine
Posologie recommandée pour l'adulte	300 mg BID ou 600 mg die Kivexa[MD (a)] 1 co die Trizivir[MD (b)] 1 co BID	1 co die	Poids • < 50 kg : 2 mg/kg BID • ≥ 50 kg : 150 mg BID ou 300 mg die Kivexa[MD (a)] ou Abacavir-Lamivudine 1 co die Trizivir[MD (b)] ou Apo-Abacavir-Lamivudine - Zidovudine : 1 co BID	300 mg die Truvada[MD (d)] : 1 co die	200/10 mg si administré avec ritonavir ou cobicistat ; AUTREMENT : 200/25 mg Descovy [MD (n)] 1 co die	600 mg/jour (6 capsules réparties en 2 ou 3 prises) Combivir[MD (o)]: 1 co BID Trizivir[MD (b)] 1 co BID

Tableau A9 : Principales caractéristiques des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) (suite)

Nom générique	Abacavir	Emtricitabine	Lamivudine	Ténofovir disoproxil	Ténofovir alafénamide	Zidovudine
Ajustement posologique	Ajuster selon la fonction hépatique.	Ajuster selon la fonction rénale.	Ajuster selon la fonction rénale et le poids.	Ajuster selon la fonction rénale.	Peut être administré sans ajustement posologique si DFGe > 30 ml/min.	Ajuster si insuffisance rénale grave.
Prise	Avec ou sans nourriture.	Avec ou sans nourriture.	Avec ou sans nourriture.	Avec ou sans nourriture.	Avec ou sans nourriture.	Avec ou sans nourriture. Éviter les repas riches en gras, car ils peuvent faire diminuer de 50 % l'absorption de la zidovudine ; conséquences cliniques inconnues

Tableau A9 : Principales caractéristiques des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) (suite)

Nom générique	Abacavir	Emtricitabine	Lamivudine	Ténofovir disoproxil	Ténofovir alafénamide	Zidovudine
Effets indésirables	Généralement bien tolérée. **Effet dermatologique :** éruptions cutanées, avec ou sans prurit. Faire préalablement le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 pour déterminer le risque d'hypersensibilité si test positif.	Généralement bien tolérée. **Effets dermatologiques :** éruptions cutanées, pigmentation des paumes et des plantes des pieds. **Effets hépatiques :** cas d'exacerbation de l'hépatite B observés chez les personnes porteuses de l'hépatite B qui ont cessé l'emtricitabine.	Généralement bien tolérée. **Effets hématologiques :** anémie, neutropénie (surtout lorsqu'elle est associée à la zidovudine). **Effets pancréatiques :** amylases et lipases, pancréatites observées surtout en pédiatrie.	Généralement bien toléré. **Effets rénaux :** insuffisance rénale et syndrome de Fanconi (dysfonction tubulaire proximale caractérisée par la perte rénale de phosphore, de glucose et de protéines de petite taille). Insuffisance rénale aiguë et chronique également rapportées ; l'utilisation concomitante des IP a été associée à une augmentation des effets rénaux du ténofovir.	Généralement bien toléré. **Effet dermatologique :** éruptions cutanées rares mais possibles. **Effet hépatique :** exacerbation de l'hépatite B possible chez les personnes porteuses de l'hépatite B qui cessent le ténofovir alafénamide.	**Effets, surtout au début du traitement :** nausées, céphalées, insomnie, asthénie, anorexie, vomissements. **Effets hématologiques :** macrocytose, neutropénie, anémie, thrombocytopénie. **Effet dermatologique :** pigmentation des ongles et de la peau, plus particulièrement chez les personnes noires.

Tableau A9 : Principales caractéristiques des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) (suite)

Nom générique	Abacavir	Emtricitabine	Lamivudine	Ténofovir disoproxil	Ténofovir alafénamide	Zidovudine
Effets indésirables	**Hypersensibilité (5-8 %) :** atteinte multisystémique ; présence d'au moins deux symptômes de deux systèmes différents, parmi les groupes suivants : 1. éruption cutanée, avec ou sans prurit ; 2. fièvre ; 3. symptômes constitutionnels : fatigue intense, myalgie/arthralgie, malaise général ; 4. symptômes digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales ; **5.** symptômes respiratoires : maux de gorge, essoufflement, toux.		**Effets hépatiques :** cas d'exacerbation de l'hépatite B observés chez les personnes porteuses de l'hépatite B qui ont cessé la lamivudine	**Hypophosphatémie :** le ténofovir peut entraîner une hypophosphatémie avec conséquence clinique inconnue. La phosphaturie peut évoquer un rôle du ténofovir dans la dysfonction tubulaire proximale (Fanconi). **Effet dermatologique :** éruptions cutanées rares mais possibles. **Effet osseux :** diminution de la densité osseuse observée au niveau lombaire et au niveau des hanches.		**Effet musculaire :** myopathie. **Toxicité mitochondriale** pouvant expliquer certaines des manifestations précitées et possibilité d'acidose lactique. **Effet corporel :** lipoatrophie. **Toxicité hépatique :** stéatose hépatique également observée.

Tableau A9 : Principales caractéristiques des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) (suite)

Nom générique	Abacavir	Emtricitabine	Lamivudine	Ténofovir disoproxil	Ténofovir alafénamide	Zidovudine
Effets indésirables	Cesser définitivement l'abacavir si réaction d'hypersensibilité et ne jamais le represcrire. **Effet cardiovasculaire :** possible augmentation du risque d'infarctus du myocarde, surtout si multiples facteurs de risque cardiovasculaire et début récent (depuis moins de six mois) de l'utilisation de l'abacavir. Effet observé dans des cohortes observationnelles, mais d'autres études à répartition aléatoire ainsi qu'une méta-analyse faite par la FDA n'ont pas permis de faire cette même observation. Voir la section 7.2.1.1.				**Effet hépatique :** cas d'exacerbation de l'hépatite B observés chez les personnes porteuses de l'hépatite B qui ont cessé le ténofovir.	

Tableau A9 : Principales caractéristiques des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) (suite)

Abréviations : BID : *bis in die* (deux fois par jour) ; co : comprimé ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; die : une fois par jour ; kg : kilogramme ; mg : milligramme ; ml : millilitre.

(a) Kivexa[MD] : combinaison de lamivudine 300 mg et d'abacavir 600 mg.
(b) Trizivir[MD] : combinaison de zidovudine 300 mg, de lamivudine 150 mg et d'abacavir 300 mg.
(c) Triumeq[MD] : combinaison de lamivudine 300 mg, d'abacavir 600 mg et de dolutégravir 50 mg.
(d) Truvada[MD] : combinaison de ténofovir disoproxil 300 mg et d'emtricitabine 200 mg.
(e) Atripla[MD]: combinaison de ténofovir disoproxil 300 mg, d'emtricitabine 200 mg et d'éfavirenz 600 mg.
(f) Odefsey[MD]: combinaison de ténofovir alafénamide 25 mg, d'emtricitabine 200 mg et de rilpivirine 25 mg.
(g) Symtuza[MD] : combinaison de ténofovir alafénamide 10 mg, d'emtricitabine 200 mg et de darunavir 800 mg et de cobicistat 150 mg.
(h) Complera[MD] : combinaison de ténofovir disoproxil 300 mg, d'emtricitabine 200 mg et de rilpivirine 25 mg.
(i) Stribild[MD] : combinaison de ténofovir disoproxil 300 mg, d'emtricitabine 200 mg, d'elvitégravir 150 mg et de cobicistat 150 mg.
(j) Genvoya[MD] : combinaison de ténofovir alafénamide 10 mg, d'emtricitabine 200 mg, d'elvitégravir 150 mg et de cobicistat 150 mg.
(k) Biktarvy[MD] : combinaison de ténofovir alafénamide 25 mg, d'emtricitabine 200 mg et de bictégravir 50 mg
(l) Delstrigo[MD] : combinaison de doravirine 100 mg, de lamivudine 300 mg et de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg.
(m) Dovato[MD] : combinaison de dolutégravir 50 mg (sous forme de dolutégravir sodique) et lamivudine à 300 mg.
(n) Descovy[MD] : combinaison de ténofovir alafénamide 10 mg ou 25 mg et d'emtricitabine 200 mg. Le ténofovir alafénamide est mis en marché seulement en association avec l'emtricitabine au Canada.
(o) Combivir[MD] : combinaison de zidovudine 300 mg et de lamivudine 150 mg.

Tableau A10 : Principales caractéristiques des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Nom générique	Éfavirenz	Doravirine	Étravirine	Névirapine	Rilpivirine
Abréviation	EFV	DOR	ETV	NVP	RPV
Nom commercial	Sustiva[MD] Auro-Efavirenz Mylan- Efavirenz Teva-Efavirenz	Pifeltro[MD] Delstrigo[MD]	Intelence[MD]	Viramune[MD] Viramune XR[MD] Auro-Névirapine Mylan-Névirapine pms-Névirapine Teva-Névirapine	Edurant[MD] Complera[MD] Odefsey[MD] Juluca[MD]
Présentation	Capsules de 50, 100 et 200 mg Comprimé de 600 mg	Comprimé de 100 mg	Comprimés de 25, 100 et 200 mg	Comprimé de 200 mg	Comprimé de 25 mg

Tableau A10 : Principales caractéristiques des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (suite)

Nom générique	Éfavirenz	Doravirine	Étravirine	Névirapine	Rilpivirine
Posologie recommandée pour l'adulte	Sustiva[MD] 1 co de 600 mg die Aussi en combinaison avec emtricitabine 200 mg et de ténofovir disoproxil 300 mg (Atripla[MD] 1 co die)	Pifeltro[MD] 1 co de 100 mg die Aussi en combinaison avec lamivudine 300 mg et ténofovir disoproxil 300 mg (Delstrigo[MD] 1 co die)	200 mg BID	200 mg die pendant 14 jours ; par la suite, 200 mg BID ou 400 mg XR die	25 mg die Aussi en combinaison avec emtricitabine 200 mg et ténofovir disoproxil 300 mg (Complera[MD] 1 co die) Aussi en combinaison avec emtricitabine 200 mg et ténofovir alafénamide 25 mg (Odefsey[MD]) Aussi en combinaison avec dolotégravir 50 mg (Juluca[MD]) Aussi en suspension injectable à libération prolongée 300 mg/ml (600 mg/2 ml et 900 mg/3 ml) en combinaison avec cabotégravir en suspension injectable à libération prolongée (Cabenuva[MD])

Tableau A10 : Principales caractéristiques des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (suite)

Nom générique	Éfavirenz	Doravirine	Étravirine	Névirapine	Rilpivirine
Ajustement posologique	Ajuster selon les interactions.	Aucun ajustement requis.	Ajuster selon les interactions.	Si une réaction cutanée se produit durant les 14 premiers jours de traitement : ne pas augmenter la dose avant la résolution des symptômes.	
Prise	Avec ou sans nourriture. Au coucher ou plus tôt dans la soirée en cas de trop forte somnolence le matin. Les aliments gras doivent être évités, car ils font augmenter la biodisponibilité de 50 % et le risque d'effets indésirables.	Avec ou sans nourriture.	Avec de la nourriture (sans nourriture : diminution de la SSC d'environ 50 %).	Avec ou sans nourriture.	Avec un repas si prise orale

Tableau A10 : Principales caractéristiques des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (suite)

Nom générique	Éfavirenz	Doravirine	Étravirine	Névirapine	Rilpivirine
Effets indésirables	**Effets sur le système nerveux central :** étourdissements, somnolence, rêves bizarres. Ces effets apparaissent quelques heures après la première prise et durent généralement quelques heures. Ils disparaissent habituellement progressivement dans les deux à quatre semaines qui suivent. Cependant, ils persistent chez certains patients. Ces effets ont été associés à la concentration plasmatique plus élevée de l'éfavirenz pouvant être due, entre autres, à des variations génétiques dans le métabolisme de l'éfavirenz.	**Effets gastro-intestinaux :** nausées, vomissements. **Effets généraux :** fatigue, insomnie, cauchemars.	**Effet dermatologique :** éruptions cutanées apparaissant généralement dans les premières semaines et disparaissant graduellement par la suite. Rarement la réaction sera plus sévère ; il faut alors cesser l'étravirine . Si fièvre, atteinte des muqueuses ou effets systémiques : arrêt de l'étravirine et consultation médicale immédiate.	**Hypersensibilité :** éruptions cutanées accompagnées de symptômes constitutionnels tels que fièvre, arthralgie, myalgie ou lymphadénopathie, et atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopénie, neutropénie ou dysfonction rénale. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont été signalés. Consultation médicale d'urgence.	Généralement bien tolérée. **Effet dermatologique :** éruptions cutanées apparaissant généralement dans les premières semaines et disparaissant graduellement par la suite. Rarement la réaction sera plus sévère ; il faut alors cesser la rilpivirine . Si fièvre, atteinte des muqueuses ou effets systémiques : arrêt de la rilpivirine et consultation médicale immédiate.

Tableau A10 : Principales caractéristiques des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (suite)

Nom générique	Éfavirenz	Doravirine	Étravirine	Névirapine	Rilpivirine
Effets indésirables	Des effets indésirables de nature psychiatrique tels que dépression, anxiété et idées suicidaires ont été rapportés avec une fréquence accrue dans les études de cohortes observationnelles. **Effet dermatologique :** éruptions cutanées apparaissant généralement dans les premières semaines et disparaissant graduellement par la suite. Rarement la réaction sera plus sévère ; il faut alors cesser l'éfavirenz. Si fièvre, atteinte des muqueuses ou effets systémiques : arrêt de l'éfavirenz et consultation médicale immédiate.			**Effets hépatiques :** ↑ des enzymes hépatiques, hépatites (plus fréquentes chez les femmes chez qui la numération des CD4 est > 250 au début du traitement et chez les hommes chez qui la numération est > 400). On recommande un suivi des enzymes hépatiques toutes les 2 semaines pendant les 18 premières semaines de traitement.	Des effets généraux et des effets sur le système nerveux central ont également été observés

Tableau A10 : Principales caractéristiques des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (suite)

Nom générique	Éfavirenz	Doravirine	Étravirine	Névirapine	Rilpivirine
Effets indésirables	**Effets métaboliques :** ↑ des triglycérides et du cholestérol total. **Effet hépatique :** insuffisance hépatique, surtout chez des patients présentant des maladies hépatiques préexistantes. Éviter si possible chez la femme enceinte (particulièrement pendant le premier trimestre de la grossesse).				

Abréviations : BID : *bis in die* (deux fois par jour) ; co : comprimé ; die : une fois par jour ; kg : kilogramme ; mg : milligramme ; SSC : surface sous la courbe.

Tableau A11 : Principales caractéristiques des inhibiteurs de la protéase (IP) – Partie 1

(Partie 2 : lopinavir/r, nelfinavir, ritonavir, saquinavir et tipranavir)

Nom générique	Atazanavir	Darunavir	Fosamprénavir	Indinavir
Abréviation	**ATV**	**DRV**	**FPV**	**IDV**
Nom commercial	**Reyataz[MD]** Evotaz[MD]	**Prezista[MD]** Prezcobix[MD] Symtuza[MD]	**Telzir[MD]**	**Crixivan[MD]**
Présentation	Capsules de 150, 200 et 300 mg Comprimé coformulé de 300 mg d'atazanavir et de150 mg de cobicistat (Evotaz[MD])	Comprimés de 75, 600 et 800 mg Comprimé coformulé de 800 mg de darunavir et de 150 mg de cobicistat (Prezcobix[MD]) Comprimé coformulé de 800 mg de darunavir, de 150 mg de cobicistat, de 200 mg d'emtricitabine et de 25 mg de ténofovir alafénamide (Symtuza[MD])	Comprimé de 700 mg Solution buvable de 50 mg/ml Conserver la solution buvable au réfrigérateur ou à la température ambiante (< 25 °C). Elle doit être jetée 28 jours après l'ouverture.	Capsule de 400 mg Conserver les capsules dans leur contenant original avec les dessicatifs.
Posologie recommandée pour l'adulte	400 mg die ou 300 mg + RTV 100 mg die ou C 150 mg	800 mg + RTV 100 mg die ou C 150 mg ou 600 mg + RTV 100 mg BID[(a)]	700 mg + ritonavir 100 mg BID ou 1 400 mg + ritonavir 200 mg die[(b)]	800 mg TID ou 800 mg BID + ritonavir 100 mg BID
Ajustement posologique	Ajuster selon la fonction hépatique et les interactions médicamenteuses. Ne pas utiliser Evotaz[MD] si DFGe < 70 ml/min.	Prudence en cas d'insuffisance hépatique. Ne pas utiliser PrezcobixMD si DFGe < 70 ml/min.	Ajuster selon la fonction hépatique et les interactions médicamenteuses.	Prudence en cas d'insuffisance hépatique.

Tableau A11 : Principales caractéristiques des inhibiteurs de la protéase – Partie 1 (suite)

Nom générique	Atazanavir	Darunavir	Fosamprénavir	Indinavir
Prise	Avec de la nourriture. En même temps que le ritonavir s'il est aussi prescrit .	Avec de la nourriture. En même temps que le ritonavir s'il est aussi prescrit.	Comprimés : avec ou sans nourriture. Solution buvable : à jeun.	À jeun ou avec une collation légère. Prendre beaucoup de liquide (au moins 1,5 litre par jour) pour éviter les néphrolithiases.
Effets indésirables	Effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhée, douleurs abdominales. Effets hépatiques : ↑ bilirubine indirecte (non conjuguée), surtout lorsque l'atazanavir est combiné au ritonavir. Habituellement asymptomatique et réversible à l'arrêt de l'atazanavir. Plus rarement, jaunisse et ictère. De rares cas de cholélithiases avec cristaux d'atazanavir rapportés	Effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhée. Effets métaboliques : ↑ triglycérides et cholestérol. Effet hépatique : cas d'hépatite signalés surtout chez les patients porteurs de l'hépatite B ou de l'hépatite C.	Effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhée. Effets métaboliques : ↑ triglycérides et cholestérol. Effets dermatologiques : éruptions cutanées. Le fosamprénavir a un groupement arylamine sulfonamide et, tout comme pour le darunavir, il existe un risque d'allergie croisée avec les sulfamidés. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés. Effet cardiaque : augmentation du risque d'infarctus du myocarde observée dans les études de cohortes.	Effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhée, dysgueusie. Effets métaboliques : ↑ triglycérides et cholestérol. Effets rénaux : néphrolithiase ; cas d'insuffisance rénale aiguë et chronique rapportés. Effet hépatique : ↑ bilirubine (asympto-matique). Effets dermatologiques : xérodermie, paronychie, alopécie.

Tableau A11 : Principales caractéristiques des inhibiteurs de la protéase – Partie 1 (suite)

Nom générique	Atazanavir	Darunavir	Fosamprénavir	Indinavir
Effets indésirables	**Effets cardiovasculaires :** possibilité d'allongement de l'intervalle PR avec bloc auriculo-ventriculaire. **Effets rénaux :** cas de néphrolithiases avec cristaux d'atazanavir rapportés. Insuffisance rénale chronique rapportée dans les cohortes observationnelles. **Effets métaboliques :** ↑ triglycérides et cholestérol possible lorsqu'il est associé au ritonavir. **Effet dermatologique :** éruptions cutanées possibles.	**Effet dermatologique :** éruption cutanée possible. Réaction grave rarement rapportée. Tout comme les antibiotiques sulfamidés, le darunavir a un groupement arylamine sulfonamide ; il peut être prescrit aux personnes allergiques aux sulfonamides, mais l'apparition de réactions allergiques doit être surveillée étroitement. Le risque d'allergie croisée est théorique et n'a pas été cliniquement démontré.		

Tableau A11 : Principales caractéristiques des inhibiteurs de la protéase – Partie 2

(Partie 1 : atazanavir, darunavir, fosamprénavir et indinavir)

Nom générique	Lopinavir/r	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir	Tipranavir
Abréviation	**LPV/r**	**NFV**	**RTV**	**SQV**	**TPV**
Nom commercial	**Kaletra[MD]**	**Viracept[MD]**	**Norvir[MD]**	**Invirase[MD]**	**Aptivus[MD]**
Présentation	Comprimés LPV 200 mg ou LPV et RTV 50 mg Comprimé pédiatrique LPV 100 mg et RTV 25 mg Solution buvable LPV 80 mg/ml et RTV 20 mg/ml Conserver la solution buvable au réfrigérateur ou à la température ambiante pendant un maximum de 42 jours.	Comprimés de 250 et de 625 mg	Comprimé de 100 mg Conserver les capsules au réfrigérateur ou à la température ambiante pendant un maximum de 30 jours. Solution buvable de 80 mg/ml Conserver la solution buvable à la température ambiante.	Capsule dure de 200 mg Comprimé de 500 mg	Capsule de 250 mg Conserver au réfrigérateur ou à la température ambiante pendant un maximum de 60 jours.
Posologie recommandée pour l'adulte	2 co BID ou 4 co die[(c)]	1 250 mg BID Intervalle d'au plus quatorze heures entre les deux doses	De 100 à 200 mg die, en association avec d'autres IP	1 000 mg + RTV 100 mg BID ou 2 000 mg + RTV 100 mg die[(b)] Toujours potentialisé par le ritonavir	500 mg BID + RTV 200 mg BID

Tableau A11 : Principales caractéristiques des inhibiteurs de la protéase – Partie 2 (suite)

Nom générique	Lopinavir/r	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir	Tipranavir
Ajustement posologique	Prudence en cas d'insuffisance hépatique. Ajuster selon les interactions.	Prudence en cas d'insuffisance hépatique. Ajuster selon les interactions.	Prudence en cas d'insuffisance hépatique. Ajuster selon les interactions.	Prudence en cas d'insuffisance hépatique. Ajuster selon les interactions.	Prudence en cas d'insuffisance hépatique. Ajuster selon les interactions.
Prise	Comprimés : avec ou sans nourriture. Solution buvable : avec de la nourriture.	Avec repas complet (> 500 kcal et ≥ 20 % de gras).	Avec de la nourriture. La solution buvable contient 43 % d'alcool.	Avec de la nourriture.	Avec de la nourriture.
Effets secondaires	**Effets gastro-intestinaux :** nausées, diarrhée. **Effets métaboliques :** ↑ triglycérides et cholestérol. **Effets pancréatiques :** ↑ amylases et lipases ; cas de pancréatites dues à l'hypertriglycéridémie rapportés.	**Effet gastro-intestinal :** diarrhée. **Effet dermatologique :** risque d'une réaction allergique	**Effets gastro-intestinaux :** nausées, diarrhée, anorexie, dysgueusie. **Effets métaboliques :** ↑ triglycérides et cholestérol. **Effets hépatiques :** augmentation des enzymes hépatiques et cas d'hépatite rapportés.	**Effets gastro-intestinaux :** nausées, diarrhée. **Effet cardiaque :** allongement de l'intervalle QT. **Effets hépatiques :** augmentation des enzymes hépatiques et hépatite possible.	**Effets gastro-intestinaux :** nausées, diarrhée. **Effet hépatique :** cas d'hépatites rapportés, plus particulièrement chez les porteurs de l'hépatite B ou de l'hépatite C. **Effets métaboliques :** ↑ triglycérides et cholestérol.

Tableau A11 : Principales caractéristiques des inhibiteurs de la protéase – Partie 2 (suite)

Nom générique	Lopinavir/r	Nelfinavir	Ritonavir	Saquinavir	Tipranavir
Effets secondaires	**Effets cardiovasculaires :** augmentation du risque d'infarctus du myocarde observée dans les études de cohortes. Allongement de l'intervalle PR avec bloc auriculoventriculaire et allongement de l'intervalle QT rapportés post-commercialisation, sans lien réel de causalité avec le Kaletra[MD] toutefois. **Effet dermatologique :** éruptions cutanées possibles.		**Effets pancréatiques :** ↑ amylases et lipases, et cas de pancréatites dues à l'hypertriglycéridémie rapportés. **Effet neurologique :** paresthésies péribuccales et périphériques (observées surtout lorsque le ritonavir était prescrit à haute dose).		**Effet vasculaire :** cas d'hémorragie intracrânienne rapportés. Utiliser avec prudence ou éviter chez les patients présentant des facteurs de risque. **Effet dermatologique :** risque d'une réaction allergique.

Abréviations : /r : potentialisé par le ritonavir ; BID : *bis in die* (deux fois par jour) ; co : comprimé ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; die : une fois par jour ; mg : milligramme ; ml : millilitre ; TID : *ter in die* (trois fois par jour).

(a) La posologie deux fois par jour est recommandée pour les patients ayant déjà suivi une thérapie antirétrovirale et chez qui l'on observe au moins une mutation reliée au darunavir.

(b) La posologie deux fois par jour est recommandée pour les patients ayant déjà suivi une thérapie antirétrovirale et chez qui l'on observe des mutations sur la protéase virale.

(c) La posologie deux fois par jour est recommandée pour les patients chez qui l'on observe au moins trois mutations attribuables au lopinavir, les femmes enceintes et les patients qui prennent un médicament pouvant diminuer l'efficacité du Kaletra[MD].

Tableau A12 : Principales caractéristiques des inhibiteurs d'entrée

Nom générique	Enfuvirtide	Maraviroc
Abréviation	ENF	MVC
Nom commercial	Fuzeon[MD]	Celsentri[MD]
Posologie recommandée pour l'adulte	90 mg SC BID	**Pour les patients avec VIH tropisme R5 seulement** Dose usuelle (si aucune interaction) : 300 mg BID Avec les IP (sauf tipranavir/r) et autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 : 150 mg BID Avec tipranavir/r, névirapine et autres inducteurs faibles du CYP3A4 : 300 mg BID Avec éfavirenz, rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne et autres inducteurs puissants du CYP3A4 (en l'absence d'inhibiteur du CYP3A4) : 600 mg BID
Présentation	Fiole de 108 mg	Comprimés de 150 et de 300 mg
Ajustement posologique	Aucun ajustement requis.	Ajustement selon la fonction rénale et les interactions médicamenteuses.
Prise	Injection sous-cutanée (bras, abdomen ou partie antérieure de la cuisse).	Avec ou sans nourriture.
Effets indésirables	Effets dermatologiques : douleur, malaise ou réaction au site d'injection, nodules et kystes, induration, érythème, prurit et ecchymoses. Effets généraux : insomnie, engourdissement des membres, perte d'appétit et réaction allergique.	Effets gastro-intestinaux : douleur abdominale, perte d'appétit, constipation. Effets généraux : étourdissements, insomnie, pyrexie, infection des voies respiratoires supérieures, toux. Effets dermatologiques et réaction d'hypersensibilité : éruptions cutanées, réaction d'hypersensibilité avec manifestations hépatiques. Effets hépatiques : augmentation des enzymes hépatiques ; cas d'hépatite rapportés, avec ou sans éruption cutanée (réaction d'hypersensibilité). Effet cardiovasculaire : hypotension orthostatique (serait reliée à la dose). Effet musculosquelettique : douleurs articulaires.

Tableau A13 : Principales caractéristiques des inhibiteurs de l'intégrase

Nom générique	Bictégravir	Raltégravir	Dolutégravir	Elvitégravir	Cabotégravir
Abréviation	BIC	RAL	DTG	EVG/c	CAB
Nom commercial	Biktarvy[MD]	Isentress[MD] IsentressHD[MD]	Tivicay[MD] Dovato[MD] Juluca[MD] Triumeq[MD]	Stribild[MD] Genvoya[MD]	Vocabria[MD] Cabenuva[MD]
Présentation	Comprimé de bictégravir/ emtricitabine/ ténofovir alafénamide 50/200/25 mg	Comprimé de 400 mg (Isentress[MD]) Comprimé de 600 mg (IsentressHD[MD])	Tivicay[MD] : comprimé de 50 mg Aussi en combinaison avec d'autres antirétroviraux : Dovato[MD] : comprimé de dolutégravir/lamivudine 50/300 mg Juluca[MD] : comprimé de dolutégravir/rilpivirine 50/25 mg Triumeq[MD] : comprimé de dolutégravir/abacavir/ lamivudine 50/600/300 mg	Stribild[MD] : comprimé d'elvitégravir/cobicistat/ emtricitabine/ténofovir disoproxil 150/150/200/300 mg Genvoya[MD] : comprimé d'elvitégravir/cobicistat/ emtricitabine/ténofovir alafénamide 150/150/200/10 mg	Vocabria[MD] : comprimés de cabotégravir 30 mg Cabenuva[MD] : cabotégravir en suspension injectable à libération prolongée 200 mg/ml (400 mg/2 ml et 600 mg/3 ml) et rilpivirine en suspension injectable à libération prolongée 300 mg/ml (600 mg/2 ml et 900 mg/3 ml)

Tableau A13 : Principales caractéristiques des inhibiteurs de l'intégrase (suite)

Nom générique	Bictégravir	Raltégravir	Dolutégravir	Elvitégravir	Cabotégravir
Posologie recommandée pour l'adulte	1 co die	400 mg BID d'Isentress[MD] ou 1 200 mg die d' Isentress HD[MD] 600 mg	50 mg die ou 50 mg BID Dose BID : ajustement si résistance présumée ou prouvée liée au gène de l'intégrase, ou administration d'éfavirenz, de fosamprénavir, de tipranavir, de phénobarbital ou de phénytoïne Dovato[MD] 1 co die Juluca[MD] 1 co die Triumeq[MD] 1 co die	1 co die	L'administration de Cabenuva comprend trois phases distinctes : 1) une phase de traitement préliminaire par voie orale associant Vocabria à Edurant (un comprimé de chacun une fois par jour avec un repas) ; 2) une phase d'injections initiales de Cabenuva (3 ml de cabotégravir et 3 ml de rilpivirine) ; 3) une phase d'injections subséquentes de Cabenuva (2 ml de cabotégravir et 2 ml de rilpivirine[(a)]).
Ajustement posologique	Aucun ajustement requis Arrêt du Biktarvy[MD] en cas d'altération de la fonction rénale (< 30 ml/min)	Aucun ajustement requis.	Ajustement de la dose dans les cas de résistance et d'interactions médicamenteuses.	Aucun ajustement requis. Arrêt du Stribild[MD] en cas d'altération de la fonction rénale (< 50 ml/min)	Aucun ajustement de la posologie de Vocabria ou de Cabenuva n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (score correspondant à la classe A ou B de Child-Pugh). Ou chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 30 et < 90 ml/min).

[(a)] Après la fin des travaux du Comité de rédaction, de nouvelles formulations injectables, tous les deux mois, de cabotégravir et de rilpivirine ont été approuvées par Santé Canada. Se référer à la monographie du produit pour l'information sur les dosages.

Tableau A13 : Principales caractéristiques des inhibiteurs de l'intégrase

Nom générique	Bictégravir	Raltégravir	Dolutégravir	Elvitégravir	Cabotégravir
Prise	Avec ou sans nourriture.	Avec ou sans nourriture.	Avec ou sans nourriture.	Avec de la nourriture	Vocabria et Edurant : par voie orale avec un repas Cabenuva : les injections de cabotégravir et de rilpivirine doivent être administrées pendant la même visite en deux points distincts du muscle fessier.
Effets indésirables	**Effets gastro-intestinaux :** nausée, diarrhée. **Effets généraux :** céphalées.	**Effets généraux :** céphalées, fatigue, insomnie. **Effets musculosquelettiques :** ↑ créatine phosphokinase ; cas de myopathie et de rhabdomyolyse rapportés. **Effets dermatologiques :** rares cas de réactions cutanées et d'hypersensibilité rapportés.	**Effets généraux :** céphalées, fatigue, insomnie. **Effets dermatologiques :** rares cas de réactions cutanées rapportés dans les études cliniques. **Effet musculosquelettique :** ↑ créatine phosphokinase.	**Effets gastro-intestinaux :** nausées, diarrhée. **Effets généraux :** céphalées, fatigue, insomnie. **Effets métaboliques :** ↑ triglycérides et cholestérol	**Réactions locales au point d'injection :** nodules (14 %), induration (12 %), enflure (8 %), érythème(4 %), prurit (4 %), ecchymose (3 %), chaleur (2 %), hématome (2 %). **Effets généraux :** céphalées, fatigue.

Tableau A14 : Posologies des principales combinaisons à base d'inhibiteurs de l'intégrase

Combinaison	Posologies conseillées
Raltégravir	RAL 400 mg BID ou RALHD 600 mg 2 co die
Raltégravir + éfavirenz	RAL 400 mg BID + EFV 600 mg die
Raltégravir + étravirine	RAL 400 mg BID + ETV 200 mg BID
Raltégravir + névirapine	RAL 400 mg BID + NVP 200 mg BID ou 400 mg die
Raltégravir + atazanavir/ritonavir	RAL 400 mg BID + ATV/RTV 300/100 mg die ou atazanavir 400 mg die
Raltégravir + darunavir/ritonavir	RAL 400 mg BID + DRV/RTV 600/100 mg BID ou 800/100 mg die[(a)]
Raltégravir + lopinavir/ritonavir	RAL 400 mg BID + LPV/RTV 400/100 mg BID ou LPV/RTV 800/200 mg die[(a)]
Raltégravir + tipranavir/ritonavir	RAL 400 mg BID + TPV/RTV 500/200 mg BID
Raltégravir + enfuvirtide	RAL 400 mg BID + ENF 90 mg BID
Raltégravir + maraviroc	RAL 400 mg BID + MVC 300 mg BID
Dolutégravir	DTG 50 mg die et DTG 50 mg BID si résistance aux INI
Dolutégravir + éfavirenz	La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec l'éfavirenz. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, d'autres associations n'incluant pas l'éfavirenz doivent être envisagées.
Dolutégravir + étravirine	Le dolutégravir ne doit pas être utilisé avec l'étravirine sans co-administration avec l'atazanavir/ritonavir, le darunavir/ritonavir ou le lopinavir/ritonavir.

Tableau A14 : Posologies des principales combinaisons à base d'inhibiteurs de l'intégrase (suite)

Combinaison	Posologies conseillées
Dolutégravir + névirapine	L'administration concomitante de dolutégravir avec la névirapine doit être évitée, car les données permettant d'établir la posologie recommandée sont insuffisantes.
Dolutégravir + atazanavir/ritonavir	DTG 50 mg die[(b)] + ATV/RTV 300/100 mg die ou atazanavir 400 mg die
Dolutégravir + darunavir/ritonavir	DTG 50 mg die[(b)] + DRV/RTV 600/100 mg BID ou 800/100 mg die[(a)]
Dolutégravir + lopinavir/ritonavir	DTG 50 mg die[(b)] + LPV/RTV 400/100 mg BID ou LPV/RTV 800/200 mg die[(a)]
Dolutégravir + tipranavir/ritonavir	La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec du tipranavir/ritonavir en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase. Cette association doit être évitée en cas de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase.
Dolutégravir + enfuvirtide	DTG 50 mg DIE[(b)] + ENF 90 mg BID
Dolutégravir + maraviroc	DTG 50 mg DIE[(b)] + MVC 300 mg BID
Elvitégravir + cobicistat	Stribild[MD] et Genvoya[MD] ne sont pas indiqués en association avec un autre agent antirétroviral au Canada, mais Genvoya[MD] a été étudié en association avec le darunavir 800 mg die dans une étude sur le remplacement de médicaments (voir la section 8.2).
Bictégravir	Biktarvy[MD] n'est pas indiqué en association avec un autre agent antirétroviral au Canada.

(a) La prise uniquotidienne de darunavir/r, de fosamprénavir/r et de lopinavir/r est réservée aux patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux ou chez qui l'on n'observe pas certaines mutations sur la protéase virale.
(b) Les posologies recommandées dans le tableau sur les interactions entre le dolutégravir et un autre agent sont celles qui s'adressent aux patients ne présentant pas de résistance aux INI

RÉFÉRENCES

1. U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, *Grade Definitions*, [En ligne], octobre 2018. [https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/grade-definitions].
2. PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS, *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV*, [Fichier PDF], révision et mise à jour du 21 septembre 2022, s. l., U.S. Department of Health and Human Services, 2019, pagination multiple. [https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf].
3. John W. MELLORS et autres, « Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma », *Science*, vol. 272, nº 5265, 24 mai 1996, p. 1167-1170. doi : 10.1126/science.272.5265.1167.
4. Howard B. GALE et autres, « Is frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts ≥300 cells/µL and HIV-1 suppression? », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 56, nº 9, mai 2013, p. 1340-1343. doi : 10.1093/cid/cit004.
5. Pierre-Marie GIRARD et autres, « Can we stop CD4+ testing in patients with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral treatment? », *AIDS*, vol. 27, nº 17, 13 novembre 2013, p. 2759-2763. doi : 10.1097/01.aids.0000432458.98851.c1.
6. John A. JACQUEZ, « Mother-to-child transmission of HIV-1 », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, vol. 16, nº 4, 1er décembre 1997, p. 284-292. doi : 10.1097/00042560-199712010-00010.
7. Richard E. NETTLES et autres, « Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART », *Journal of the American Medical Association*, vol. 293, nº 7, 16 février 2005, p. 817-829. doi : 10.1001/jama.293.7.817.

8. Sonia NAPRAVNIK et autres, « HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 40, nº 1, 1er septembre 2005, p. 34-40. doi : 10.1097/01.qai.0000174929.87015.d6.
9. Christie JOYA et autres, « Persistent low-level viremia while on antiretroviral therapy is an independent risk factor for virologic failure », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 69, nº 12, 15 décembre 2019, p. 2145-2152. doi : 10.1093/cid/ciz129.
10. CLAUDIE LAPRISE et autres, « Virologic failure following persistent low-level viremia in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 57, nº 10, novembre 2013, p. 1489-1496. doi : 10.1093/cid/cit529.
11. ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION (ART-CC) et autres, « Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients », *AIDS*, vol. 29, nº 3, 28 janvier 2015, p. 373-383. doi : 10.1097/QAD.0000000000000544.
12. Laura WATERS et autres, « BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update) »,[Fichier PDF], s. l., British HIV Association, [2016], 151 p. + annexes. [https://www.bhiva.org/file/RVYKzFwyxpgiI/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf].
13. QUÉBEC. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX, *Prévention des infections opportunistes chez les adultes infectés par le VIH : guide pour les professionnels de la santé du Québec*, [Québec], Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction des communications, 2019, 80 p. Également disponible en ligne : https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-001489/.
14. J. DURANT et autres, « Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial », *The Lancet*, vol. 353, nº 9171, 26 juin 1999, p. 2195-2199. doi : 10.1016/s0140-6736(98)12291-2.

15. John D. BAXTER et autres, « A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS », *AIDS*, vol. 14, nº 9, 16 juin 2000, p. F83-F93. doi : 10.1097/00002030-200006160-00001.
16. Calvin J. COHEN et autres, « A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 16, nº 4, 8 mars 2002, p. 579-588. doi : 10.1097/00002030-200203080-00009.
17. Cristina TURAL et autres, « Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial », *AIDS*, vol. 16, nº 2, 25 janvier 2002, p. 209-218. doi : 10.1097/00002030-200201250-00010.
18. Patricia A. CANE et autres, « Genotypic antiretroviral drug resistance testing at low viral loads in the UK », *HIV Medicine*, vol. 9, nº 8, octobre 2008, p. 673-676. doi : 10.1111/j.1468-1293.2008.00607.x.
19. Nicola E. MACKIE et autres, « Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients with low-level viremia », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 201, nº 9, 1er mai 2010, p. 1303-1307. doi : 10.1086/651618.
20. Nicola MACKIE et autres, « Detection of HIV-1 antiretroviral resistance from patients with persistently low but detectable viraemia », *Journal of Virological Methods*, vol. 119, nº 2, août 2004, p. 73-78. doi : 10.1016/j.jviromet.2004.02.015.
21. Roland R. REGOES et Sebastian BONHOEFFER, « The HIV coreceptor switch: a population dynamical perspective », *Trends in Microbiology*, vol. 13, nº 6, juin 2005, p. 269-277. doi : 10.1016/j.tim.2005.04.005.
22. Eva POVEDA et autres, « Prevalence of X4 tropic HIV-1 variants in patients with differences in disease stage and exposure to antiretroviral therapy », *Journal of Medical Virology*, vol. 79, nº 8, août 2007, p. 1040-1046. doi : 10.1002/jmv.20900.

23. Roy M. GULICK et autres, « Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, nº 14, 2 octobre 2008, p. 1429-1441. doi : 10.1056/NEJMoa0803152.

24. Mari M. KITAHATA et autres, « Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival », *The New England Journal of Medicine*, vol. 334, nº 11, 14 mars 1996, p. 701-706. doi : 10.1056/NEJM199603143341106.

25. David D. HO, « Dynamics of HIV-1 replication in vivo », *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 99, nº 11, 1er juin 1997, p. 2565-2567. doi : 10.1172/JCI119443. [Perspectives Series: Host/Pathogen Interactions].

26. QUÉBEC. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX, *L'effet du traitement des personnes vivant avec le VIH sur le risque de transmission sexuelle de l'infection*, [Fichier PDF], Position ministérielle, Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2018, 3 p. [https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-002173/].

27. Jennifer LEMESSURIER et autres, « Risk of sexual transmission of human immunodeficiency virus with antiretroviral therapy, suppressed viral load and condom use: a systematic review », *Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association médicale canadienne*, vol. 190, nº 46, 19 novembre 2018, p. E1350-E1360. doi : 10.1503/cmaj.180311.

28. Brett TINDALL et David A. COOPER, « Primary HIV infection: host responses and intervention strategies », *AIDS*, vol. 5, nº 1, janvier 1991, p. 1-14. Également disponible en ligne : https://journals.lww.com/aidsonline/Citation/1991/01000/Primary_HIV_infection__host_responses_and.1.aspx. [Editorial Review].

29. Philippe VANHEMS et autres, « Acute human immunodeficiency virus type 1 disease as a mononucleosis-like illness: is the diagnosis too restrictive? », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 24, nº 5, mai 1997, p. 965-970. doi : 10.1093/clinids/24.5.965.

30. Stephen JOLLES et autres, « Primary HIV-1 infection: a new medical emergency? », *The British Medical Journal*, vol. 312, nº 7041, 18 mai 1996, p. 1243-1244. doi : 10.1136/bmj.312.7041.1243.

31. P. VANHEMS et autres, « Recognizing primary HIV-1 infection », *Infections in Medicine Journal*, vol. 16, nº 2, 1999, p. 104-108.

32. Claire BÉLIVEAU et autres, *Analyses de laboratoire recommandées pour le dépistage de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)*, [Québec], Institut national de santé publique du Québec, 2015, III, 9. p. Également disponible en ligne : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/1976_analyses_depistage_vih.pdf.

33. Jean-Pierre ROUTY, Wei CAO et Vikram MEHRAJ, « Overcoming the challenge of diagnosis of early HIV infection: a stepping stone to optimal patient management », *Expert Review of Anti-infective Therapy*, vol. 13, nº 10, 2015, p. 1189-1193. doi : 10.1586/14787210.2015.1077701. [Editorial].

34. Frederick M. HECHT et autres, « Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection », *AIDS*, vol. 16, nº 8, 24 mai 2002, p. 1119-1129. doi : 10.1097/00002030-200205240-00005.

35. Hughes CHAREST et autres, « A significant reduction in the frequency of HIV-1 drug resistance in Québec from 2001 to 2011 is associated with a decrease in the monitored viral load », *PLoS One*, vol. 9, nº 10, 8 octobre 2014, 10 p. doi : 10.1371/journal.pone.0109420.

36. Marcus ALTFELD et autres, « Cellular immune responses and viral diversity in individuals treated during acute and early HIV-1 infection », *Journal of Experimental Medicine*, vol. 193, nº 2, 15 janvier 2001, p. 169-180. doi : 10.1084/jem.193.2.169.

37. Annette OXENIUS et autres, « Early highly active antiretroviral therapy for acute HIV-1 infection preserves immune function of CD8+ and CD4+ T lymphocytes », *Proceedings of*

the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 97, nº 7, 28 mars 2000, p. 3382-3387. doi : 10.1073/pnas.97.7.3382.

38. Tuan D. LE et autres, « Enhanced CD4+ T-cell Recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy », *The New England Journal of Medicine*, vol. 368, nº 3, 17 janvier 2013, p. 218-230. doi : 10.1056/NEJMoa1110187.
39. Firouzé BANI-SADR et autres, « Acute Guillain–Barré syndrome during the chronic phase of HIV infection and dramatic improvement under highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 16, nº 11, 26 juillet 2002, p. 1562. doi : 10.1097/00002030-200207260-00017.
40. Peter J. PILIERO et autres, « Guillain-Barré syndrome associated with immune reconstitution », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 36, nº 9, 1er mai 2003, p. e111-e114. doi : 10.1086/368311.
41. Giuseppe TAMBUSSI et autres, « Neurological symptoms during primary human immunodeficiency virus (HIV) infection correlate with high levels of HIV RNA in cerebrospinal fluid », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 30, nº 6, juin 2000, p. 962-965. doi : 10.1086/313810.
42. M. Michelle BERREY et autres, « Treatment of primary human immunodeficiency virus type 1 infection with potent antiretroviral therapy reduces frequency of rapid progression to AIDS », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 183, nº 10, 15 mai 2001, p. 1466-1475. doi : 10.1086/320189.
43. Steven G. DEEKS et autres, « Neutralizing antibody responses against autologous and heterologous viruses in acute versus chronic human immunodeficiency virus (HIV) infection: evidence for a constraint on the ability of HIV to completely evade neutralizing antibody responses », *Journal of Virology*, vol. 80, nº 12, juin 2006, p. 6155-6164. doi : 10.1128/JVI.00093-06.

44. Bluma BRENNER et autres, « Persistence of multidrug-resistant HIV-1 in primary infection leading to superinfection », *AIDS*, vol. 18, nº 12, 20 août 2004, p. 1653-1660. doi : 10.1097/01.aids.0000131377.28694.04.

45. Wei CAO et autres, « Antiretroviral therapy in primary HIV-1 infection: influences on immune activation and gut mucosal barrier dysfunction », *AIDS Reviews*, vol. 17, nº 3, septembre 2015, p. 135-146. Également disponible en ligne : https://www.aidsreviews.com/n.php?any=2015&vol=17&num=3&active=3.

46. Mohammad-Ali JENABIAN et autres, « Immunosuppressive tryptophan catabolism and gut mucosal dysfunction following early HIV infection », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 212, nº 3, 1er août 2015, p. 355-366. doi : 10.1093/infdis/jiv037.

47. Michael J. PELUSO et autres, « Absence of cerebrospinal fluid signs of neuronal injury before and after immediate antiretroviral therapy in acute HIV infection », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 212, nº 11, 1er décembre 2015, p. 1759-1767. doi : 10.1093/infdis/jiv296.

48. Javier R. LAMA et autres, « Clinical and Immunologic Outcomes After Immediate or Deferred Antiretroviral Therapy Initiation During Primary Human Immunodeficiency Virus Infection: The Sabes Randomized Clinical Study », Clinical Infectious Diseases, ciaa167, février 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa167

49. Matthew C. STRAIN et autres, « Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1 », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 191, nº 9, 1er mai 2005, p. 1410-1418. doi : 10.1086/428777.

50. Annie CHAMBERLAND et autres, « Effect of antiretroviral therapy on HIV-1 genetic evolution during acute infection », *International Journal of STD and AIDS*, vol. 22, nº 3, mars 2011, p. 146-150. doi : 10.1258/ijsa.2010.010292.

51. Asier SÁEZ-CIRIÓN et autres, « Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study », *PLoS Pathogens*, vol. 9, nº 3, mars 2013, 12 p. doi : 10.1371/journal.ppat.1003211.

52. Susan J. LITTLE et autres, « Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV », *The New England Journal of Medicine*, vol. 347, nº 6, 8 août 2002, p. 385-394. doi : 10.1056/NEJMoa013552.

53. Jingjing CHEN et autres, « Immunological and virological benefits resulted from short-course treatment during primary HIV infection: a meta-analysis », *PLoS One*, vol. 8, nº 12, 6 décembre 2013, 9 p. doi : 10.1371/journal.pone.0082461.

54. THE INSIGHT START STUDY GROUP, « Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 373, nº 9, 27 août 2015, p. 795-807. doi : 10.1056/NEJMoa1506816.

55. THE TEMPRANO ANRS 12136 STUDY GROUP, « A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa », *The New England Journal of Medicine*, vol. 373, nº 9, 27 août 2015, p. 808-822. doi : 10.1056/nejmoa1507198.

56. Michael ABOUD et autres, « 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 », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 19, nº 3, mars 2019, p. 253-264. doi : 10.1016/S1473-3099(19)30036-2.

57. Rima K. ACOSTA et autres, *High Level of Preexisting NRTI Resistance Prior to Switching to B/F/TAF: Study 4030*, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle (Washington), 4-7 mars 2019, Affiche nº 551. Également disponible en ligne : https://www.croiconference.org/wp-content/uploads/sites/2/posters/2019/1430_Acosta_0551.pdf.

58. Paul E. SAX et autres, *Switching to a Single-tablet Regimen of Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) from Dolutegravir plus Either F/TAF or F/TDF*, 10th IAS Conference on HIV Pathogenesis Treatment and Prevention, Mexico City, 2124 juillet 2019, Abrégé MOAB0105. Également disponible en ligne : http://www.natap.org/2019/IAS/IAS_21.htm.

59. CASCADE COLLABORATION, « Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era », *AIDS*, vol. 18, nº 1, 2 janvier 2004, p. 51-58. doi : 10.1097/00002030-200401020-00006.

60. THE ANTIRETROVIRAL THERAPY (ART) COHORT COLLABORATION, « Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies », *AIDS*, vol. 21, nº 9, 31 mai 2007, p. 1185-1197. doi : 10.1097/QAD.0b013e328133f285.

61. Timothy R. STERLING et autres, « Improved outcomes with earlier initiation of highly active antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected patients who achieve durable virologic suppression: longer follow-up of an observational cohort study », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 188, nº 11, 1er décembre 2003, p. 1659-1665. doi : 10.1086/379741.

62. Matthias EGGER et autres, « Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies », *The Lancet*, vol. 360, nº 9327, 13 juillet 2002, p. 119-129. doi : 10.1016/s0140-6736(02)09411-4.

63. Richard D. MOORE et Jeanne C. KERULY, « CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 44, nº 3, 1er février 2007, p. 441-446. doi : 10.1086/510746.

64. Myron S. COHEN et autres, « Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy », *The New England Journal of Medicine*, vol. 365, nº 6, 11 août 2011, p. 493-505. doi : 10.1136/jfprhc-2012-100379.

65. Alison J. RODGER et autres, « Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study », *The Lancet*, vol. 393, nº 10189, 15 juin 2019, p. 2428-2438. doi : 10.1016/S0140-6736(19)30418-0.

66. Robert S. HOGG et autres, « Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy », *Journal of the American Medical Association*, vol. 279, nº 6, 11 février 1998, p. 450-454. doi : 10.1001/jama.279.6.450.

67. Frank J. PALELLA Jr. et autres, « Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 338, nº 13, 26 mars 1998, p. 853-860. doi : 10.1056/NEJM199803263381301.

68. Frank J. PALELLA Jr. et autres, « Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata », *Annals of Internal Medicine*, vol. 138, nº 8, 15 avril 2003, p. 620-626. doi : 10.7326/0003-4819-138-8-200304150-00007.

69. Scott M. HAMMER et autres, « A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less », *The New England Journal of Medicine*, vol. 337, nº 11, 11 septembre 1997, p. 725-733. doi : 10.1056/NEJM199709113371101.

70. THE STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY (SMART) STUDY GROUP, « CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment », *The New England Journal of*

Medicine, vol. 355, nº 22, 30 novembre 2006, p. 2283-2296. doi : 10.1056/NEJMoa062360.

71. Patrice SEVERE et autres, « Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti », *The New England Journal of Medicine*, vol. 363, nº 3, 15 juillet 2010, p. 257-265. doi : 10.1056/NEJMoa0910370.
72. THE STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY (SMART) STUDY GROUP, « Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 197, nº 8, 15 avril 2008, p. 1133-1144. doi : 10.1086/586713.
73. WHEN TO START CONSORTIUM, « Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies », *The Lancet*, vol. 373, nº 9672, 18 avril 2009, p. 1352-1363. doi : 10.1016/S0140-6736(09)60612-7.
74. WRITING COMMITTEE FOR THE CASCADE COLLABORATION, « Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters », *Archives of Internal Medicine*, vol. 171, nº 17, 26 septembre 2011, p. 1560-1569. doi : 10.1001/archinternmed.2011.401.
75. THE HIV-CAUSAL COLLABORATION, « The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals », *AIDS*, vol. 24, nº 1, 2 janvier 2010, p. 123-137. doi : 10.1097/QAD.0b013e3283324283.
76. Angeles JAÉN et autres, « Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain) », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 47, nº 2, 1er février 2008, p. 212-220. doi : 10.1097/qai.0b013e31815ee282.
77. Sara LODI et autres, « Comparative effectiveness of immediate antiretroviral therapy versus CD4-based initiation in HIV-positive individuals in high-income countries:

observational cohort study », *The Lancet HIV*, vol. 2, nº 8, 1er août 2015, p. e335-e343. doi : 10.1016/S2352-3018(15)00108-3.

78. Mari M. KITAHATA et autres, « Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival », *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, nº 18, 30 avril 2009, p. 1815-1826. doi : 10.1056/NEJMoa0807252.
79. Paul E. SAX et Lindsey R. BADEN, « When to start antiretroviral therapy – ready when you are? », *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, nº 18, 30 avril 2009, p. 1897-1899. doi : 10.1056/NEJMe0902713.
80. Jason F. OKULICZ et autres, « Influence of the timing of antiretroviral therapy on the potential for normalization of immune status in human immunodeficiency virus 1-infected individuals », *JAMA Internal Medicine*, vol. 175, nº 1, janvier 2015, p. 88-99. doi : 10.1001/jamainternmed.2014.4010.
81. Laurent HOCQUELOUX et autres, « Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts », *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 68, nº 5, mai 2013, p. 1169-1178. doi : 10.1093/jac/dks533.
82. Sydney ROSEN et autres, « Initiating antiretroviral therapy for HIV at a patient's first clinic visit: the RapIT randomized controlled trial », *PLoS Medicine*, vol. 13, nº 5, 10 mai 2016, 19 p. doi : 10.1371/journal.pmed.1002015.
83. Serena P. KOENIG et autres, « Same-day HIV testing with initiation of antiretroviral therapy versus standard care for persons living with HIV: a randomized unblinded trial », *PLoS Medicine*, vol. 14, nº 7, 25 juillet 2017, 15 p. doi : 10.1371/journal.pmed.1002357.
84. Nathan FORD et autres, « Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 32, nº 1, 2 janvier 2018, p. 17-23. doi : 10.1097/QAD.0000000000001671.
85. Christopher D. PILCHER et autres, « The effect of same-day observed initiation of antiretroviral therapy on HIV viral load and treatment outcomes in a US public health

setting », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 74, nº 1, 1er janvier 2017, p. 44-51. doi : 10.1097/QAI.0000000000001134.

86. Jonathan COLASANTI et autres, *A Rapid Entry Program in the South: Improving Access to Care and Viral Suppression*, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston (Massachusetts), 47 mars 2018, Affiche nº 1109. Également disponible en ligne : https://www.croiconference.org/wp-content/uploads/sites/2/posters/2018/1430_Colasanti_1109.pdf.
87. Susa COFFEY et autres, *High Rates of Virologic Suppression after Rapid ART Start in a Safety-net Clinic*, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle (Washington), 4 -7 mars 2019, Abrégé nº 515. Également disponible en ligne : http://www.natap.org/2019/CROI/croi_167.htm.
88. Jason HALPERIN et autres, « Linkage and antiretroviral therapy within 72 hours at a federally qualified health center in New Orleans », *AIDS Patient Care and STDs*, vol. 32, nº 2, 1er février 2018, p. 39-41. doi : 10.1089/apc.2017.0309. [Letter to the Editor].
89. Bruce D. WALKER, « Elite control of HIV infection: implications for vaccines and treatment », *Topics in HIV Medicine,* vol. 15, nº 4, août-septembre 2007, p. 134-136. Également disponible en ligne : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17720999/.
90. Florencia PEREYRA et autres, « Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers », *AIDS*, vol. 26, nº 18, 28 novembre 2012, p. 2409-2412. doi : 10.1097/QAD.0b013e32835a9950. [Research Letters].
91. Priscilla Y. HSUE et autres, « Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis », *AIDS*, vol. 23, nº 9, 1er juin 2009, p. 1059-1067. doi : 10.1097/QAD.0b013e32832b514b.
92. Trevor A. CROWELL et autres, « Hospitalization rates and reasons among HIV elite controllers and persons with medically controlled HIV infection », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 211, nº 11, 1er juin 2015, p. 1692-1702. doi : 10.1093/infdis/jiu809.

93. Hiroyu HATANO et autres, « Prospective antiretroviral treatment of asymptomatic, HIV-1 infected controllers », *PLoS Pathogens*, vol. 9, nº 10, octobre 2013, 13 p. doi : 10.1371/journal.ppat.1003691.

94. Norbert A. FOUDRAINE et autres, « Improvement of chronic diarrhoea in patients with advanced HIV-1 infection during potent antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 12, nº 1, 1er janvier 1998, p. 35-41. doi : 10.1097/00002030-199801000-00005.

95. Andrew CARR et autres, « Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy », *The Lancet*, vol. 351, nº 9098, 24 janvier 1998, p. 256-261. doi : 10.1016/S0140-6736(97)07529-6.

96. Wolfgang SCHMIDT et autres, « Rapid increase of mucosal CD4 T cells followed by clearance of intestinal cryptosporidiosis in an AIDS patient receiving highly active antiretroviral therapy », *Gastroenterology*, vol. 120, nº 4, mars 2001, p. 984-987. doi : 10.1053/gast.2001.22557.

97. Yin M. MIAO et autres, « Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 25, nº 2, 1er octobre 2000, p. 124-129. doi : 10.1097/00042560-200010010-00006.

98. Matthieu LAFAURIE et autres, « Remission of disseminated infection caused by *Encephalocytozoon intestinalis* with highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 17, nº 4, 7 mars 2003, p. 640-641. doi : 10.1097/00002030-200303070-00026. [Correspondence].

99. Pilar MIRALLES et autres, « Treatment of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy with highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 12, nº 18, 24 décembre 1998, p. 2467-2472. doi : 10.1097/00002030-199818000-00016.

100. Barbara GIUDICI et autres, « Highly active antiretroviral therapy and progressive multifocal leukoencephalopathy: effects on cerebrospinal fluid markers of JC virus replication and

immune response », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 30, nº 1, janvier 2000, p. 95-99. doi : 10.1086/313598.

101. Andrea DE LUCA et autres, « The effect of potent antiretroviral therapy and JC virus load in cerebrospinal fluid on clinical outcome of patients with AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 182, nº 4, octobre 2000, p. 1077-1083. doi : 10.1086/315817.
102. Guiseppe MURDACA et autres, « Complete remission of AIDS/Kaposi's sarcoma after treatment with a combination of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor », *AIDS*, vol. 16, nº 2, 25 janvier 2002, p. 304-305. doi : 10.1097/00002030-200201250-00029. [Correspondence].
103. Jasjit GILL et autres, « Prospective study of the effects of antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma–associated herpesvirus infection in patients with and without Kaposi sarcoma », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, nº 4, 1er décembre 2002, p. 384-390. doi : 10.1097/00126334-200212010-00003.
104. Dimitra BOURBOULIA et autres, « Short- and long-term effects of highly active antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus immune responses and viraemia », *AIDS*, vol. 18, nº 3, 20 février 2004, p. 485-493. doi : 10.1097/00002030-200402200-00015.
105. Andrew R. ZOLOPA et autres, « Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial », *PloS One*, vol. 4, nº 5, mai 2009, 10 p. doi : 10.1371/journal.pone.0005575.
106. François-Xavier BLANC et autres, « Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis », *The New England Journal of Medicine*, vol. 365, nº 16, 20 octobre 2011, p. 1471-1481. doi : 10.1056/NEJMoa1013911.

107. Salim S. ABDOOL KARIM et autres, « Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment », *The New England Journal of Medicine*, vol. 365, nº 16, 20 octobre 2011, p. 1492-1501. doi : 10.1056/NEJMoa1014181.

108. Diane V. HAVLIR et autres, « Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis », *The New England Journal of Medicine*, vol. 365, nº 16, 20 octobre 2011, p. 1482-1491. doi : 10.1056/NEJMoa1013607.

109. Sayoki G. MFINANGA et autres, « Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 14, nº 7, 1er juillet 2014, p. 563-571. doi : 10.1016/S1473-3099(14)70733-9.

110. Olalekan A. UTHMAN et autres, « Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: A systematic review and meta-analysis », *Annals of Internal Medicine*, vol. 163, nº 1, 7 juillet 2015, p. 32-39. doi : 10.7326/M14-2979.

111. David R. BOULWARE et autres, « Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis », *The New England Journal of Medicine*, vol. 370, nº 26, 26 juin 2014, p. 2487-2498. doi : 10.1056/NEJMoa1312884.

112. Azure T. MAKADZANGE et autres, « Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 50, nº 11, 1er juin 2010, p. 1532-1538. doi : 10.1086/652652.

113. Graeme MEINTJES, James SCRIVEN et Suzaan MARAIS, « Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome », *Current HIV/AIDS Reports*, vol. 9, nº 3, septembre 2012, p. 238-250. doi : 10.1007/s11904-012-0129-5.

114. Gillian L. DEAN et autres, « Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 16, nº 1, 4 janvier 2002, p. 75-83. doi : 10.1097/00002030-200201040-00010.

115. QUÉBEC. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX, *La pharmacométrie clinique des antirétroviraux et l'individualisation de la thérapie antirétrovirale chez les adultes et les enfants vivant avec le VIH : guide pour les professionnels de la santé du Québec*, [Fichier PDF], [Québec], Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction des communications, 2013, 139 p. Également disponible en ligne : https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000311/.

116. Andrew VERNON et autres, « Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid », *The Lancet*, vol. 353, nº 9167, 29 mai 1999, p. 1843-1847. doi : 10.1016/s0140-6736(98)11467-8.

117. Jonathan E. KAPLAN, Henry MAZUR et King K. HOLMES, « Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons – 2002: Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America », *Morbidity and Mortality Weekly Report, Recommendations and Reports*, vol. 51, nº RR8, 14 juin 2002, p. 1-52. Également disponible en ligne : https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5108a1.htm.

118. William BURMAN et autres, « Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 173, nº 3, 1er février 2006, p. 350-356. doi : 10.1164/rccm.200503-417OC.

119. Henry M. BLUMBERG et autres, « American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 167, nº 4, 15 février 2003, p. 603-662. doi : 10.1164/rccm.167.4.603.

120. Simon PORTSMOUTH et autres, « A comparison of regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in preventing Kaposi's sarcoma », *AIDS*, vol. 17, nº 11, 25 juillet 2003, p. F17-F22. doi : 10.1097/00002030-200307250-00001.

121. Alison J. RODGER et autres, « Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy », *JAMA* [*Journal of the American Medical Association*], vol. 316, nº 2, 12 juillet 2016, p. 171-181. doi : 10.1001/jama.2016.5148.

122. Martin MARKOWITZ et autres, « Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 46, nº 2, 1er octobre 2007, p. 125-133. doi : 10.1097/QAI.0b013e318157131c.

123. Jeffrey L. LENNOX et autres, « Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial », *The Lancet*, vol. 374, nº 9692, 5 septembre 2009, p. 796-806. doi : 10.1016/S0140-6736(09)60918-1.

124. Jürgen K. ROCKSTROH et autres, « Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 63, nº 1, 1er mai 2013, p. 77-85. doi : 10.1097/QAI.0b013e31828ace69.

125. Jeffrey L. LENNOX et autres, « A phase III comparative study of the efficacy and tolerability of three non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve HIV-1-infected volunteers: a randomized, controlled trial », [Version revue et corrigée parue sous un autre titre dans] *Annals of Internal Medicine*, vol. 161, nº 7,

7 octobre 2014, p. 461-471. doi : 10.7326/M14-1084. Voir aussi : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4412467/.

126. Pedro CAHN et autres, « Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial », *The Lancet HIV*, vol. 4, nº 11, 1er novembre 2017, p. e486-e494. doi : 10.1016/S2352-3018(17)30128-5.
127. Pedro CAHN et autres, « Raltegravir 1200 mg once daily vs 400 mg twice daily, with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, for previously untreated HIV-1 infection: week 96 results from ONCEMRK, a randomized, double-blind, noninferiority trial », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 78, nº 5, 15 août 2018, p. 589-598. doi : 10.1097/QAI.0000000000001723.
128. François RAFFI et autres, « Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 13, nº 11, novembre 2013, p. 927-935. doi : 10.1016/S1473-3099(13)70257-3.
129. Sharon L. WALMSLEY et autres, « Dolutegravir plus abacavir–lamivudine for the treatment of HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 369, nº 19, 7 novembre 2013, p. 1807-1818. doi : 10.1056/NEJMoa1215541.
130. Sharon WALMSLEY et autres, « Brief report: Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naive patients: week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 70, nº 5, 15 décembre 2015, p. 515-519. doi : 10.1097/QAI.0000000000000790.

131. Bonaventura CLOTET et autres, « Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study », *The Lancet*, vol. 383, nº 9936, 28 juin 2014, p. 2222-2231. doi : 10.1016/S0140-6736(14)60084-2.

132. Catherine ORRELL et autres, « Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study », *The Lancet HIV*, vol. 4, nº 12, 1er décembre 2017, p. e536-e546. doi : 10.1016/S2352-3018(17)30095-4.

133. Pedro CAHN et autres, « Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials », *The Lancet*, vol. 393, nº 10167, 12 janvier 2019, p. 143-155. doi : 10.1016/S0140-6736(18)32462-0.

134. Pedro CAHN et autres, « 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 », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 83, nº 3, 1er mars 2020, p. 310-318. doi : 10.1097/QAI.0000000000002275.

135. Babafemi O. TAIWO et autres, « ACTG A5353: A pilot study of dolutegravir plus lamivudine for initial treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)-infected participants with HIV-1 RNA < 500 000 copies/mL », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 66, nº 11, 17 mai 2018, p. 1689-1697. doi : 10.1093/cid/cix1083.

136. Rebecca ZASH et autres, « Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana », *The New England Journal of Medicine*, vol. 381, nº 9, 29 août 2019, p. 827-840. doi : 10.1056/NEJMoa1905230.

137. Joel GALLANT et autres, « Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 390, nº 10107, 4 novembre 2017, p. 2063-2072. doi : 10.1016/S0140-6736(17)32299-7.

138. Paul E. SAX et autres, « Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 390, nº 10107, 4 novembre 2017, p. 2073-2082. doi : 10.1016/S0140-6736(17)32340-1.

139. David A. WOHL et autres, « Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial », *The Lancet HIV*, vol. 6, nº 6, 1er juin 2019, p. e355-e363. doi : 10.1016/S2352-3018(19)30077-3.

140. Hans-Jürgen STELLBRINK et autres, « Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial », *The Lancet HIV*, vol. 6, nº 6, 1er juin 2019, p. e364-e372. doi : 10.1016/S2352-3018(19)30080-3.

141. Roy M. GULICK et autres, « Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine », *AIDS*, vol. 17, nº 16, 7 novembre 2003, p. 2345-2349. doi : 10.1097/00002030-200311070-00009.

142. Charles HICKS et autres, « Current management challenges in HIV: tolerability of antiretrovirals and metabolic complications », *AIDS Patient Care and STDs*, vol. 17, nº 5, mai 2003, p. 221-233. doi : 10.1089/108729103321655872.

143. Robert L. MURPHY et autres, « Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients », *HIV Clinical Trials*, vol. 9, nº 1, janvier-février 2008, p. 1-10. doi : 10.1310/hct0901-1.

144. Paul E. SAX et autres, « Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy », *The New England Journal of Medicine*, vol. 361, nº 23, 3 décembre 2009, p. 2230-2240. doi : 10.1056/NEJMoa0906768.

145. Keith A. PAPPA et autres, *Abacavir/lamivudine (ABC/3TC) Shows Robust Virologic Responses in ART-naïve Patients for Baseline (BL) Viral Load (VL) of > 100,000c/mL and < 100,000c/mL by Endpoint Used in ACTG5202*, 17th International AIDS Conference, Mexico City, 38 août 2008, Présentation nº THAB0304. [Abstract Booklet of the Conference, p. 79. Également disponible en ligne : https://www.researchgate.net/publication/322959579_Abacavirlamivudine_ABC3TC_Shows_Robust_Virologic_Responses_in_ART-naive_Patients_for_Baseline_BL_Viral_Load_VL_of_100000cmL_and_100000cmL_by_Endpoint_Used_in_ACTG5202].

146. Kimberly Y. SMITH et autres, « Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment », *AIDS*, vol. 23, nº 12, 31 juillet 2009, p. 1547-1556. doi : 10.1097/QAD.0b013e32832cbcc2.

147. J. ERON Jr. et autres, « Dolutegravir treatment response by baseline viral load and NRTI backbone in treatment-naïve HIV-infected individuals », *Journal of the International AIDS Society*, vol. 15, nº suppl. 4, 11 novembre 2012, Affiche nº P204. doi : 10.7448/IAS.15.6.18264. [11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow (Royaume-Uni), 11-15 novembre 2012].

148. Simon MALLAL et autres, « Association between presence of *HLA-B*5701*, *HLA-DR7*, and *HLA-DQ3* and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir », *The*

Lancet, vol. 359, nº 9308, 2 mars 2002, p. 727-732. doi : 10.1016/S0140-6736(02)07873-X.

149. Elizabeth J. PHILLIPS et autres, « Utility of patch testing in patients with hypersensitivity syndromes associated with abacavir », *AIDS*, vol. 16, nº 16, 8 novembre 2002, p. 2223-2225. doi : 10.1097/00002030-200211080-00017.
150. Simon MALLAL et autres, « HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir », *The New England Journal of Medicine*, vol. 358, nº 6, 7 février 2008, p. 568-579. doi : 10.1056/NEJMoa0706135.
151. D:A:D STUDY GROUP, « Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration », *The Lancet*, vol. 371, nº 9622, 26 avril 2008, p. 1417-1426. doi : 10.1016/S0140-6736(08)60423-7.
152. SMART/INSIGHT STUDY GROUP et D:A:D STUDY GROUP, « Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients », *AIDS*, vol. 22, nº 14, 12 septembre 2008, p. F17-F24. doi : 10.1097/QAD.0b013e32830fe35e.
153. Jim YOUNG et autres, « Effect of cumulating exposure to abacavir on the risk of cardiovascular disease events in patients from the Swiss HIV Cohort Study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 69, nº 4, 1er août 2015, p. 413-421. doi : 10.1097/QAI.0000000000000662.
154. Madeleine DURAND et autres, « Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Québec's public health insurance database », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 57, nº 3, 1er juillet 2011, p. 245-253. doi : 10.1097/QAI.0b013e31821d33a5.

155. Cindy H. BROTHERS et autres, « Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 51, nº 1, 1er mai 2009, p. 20-28. doi : 10.1097/QAI.0b013e31819ff0e6.

156. Heather J. RIBAUDO et autres, « No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 52, nº 7, 1er avril 2011, p. 929-940. doi : 10.1093/cid/ciq244.

157. Xiao DING et autres, « No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 61, nº 4, 1er décembre 2012, p. 441-447. doi : 10.1097/QAI.0b013e31826f993c.

158. Joel E. GALLANT et autres, « Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 292, nº 2, 14 juillet 2004, p. 191-201. doi : 10.1001/jama.292.2.191.

159. Isabel CASSETTI et autres, « The 10 year safety and efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-containing once-daily highly active antiretroviral therapy (HAART) », *Journal of the International AIDS Society*, vol. 13, nº suppl. 4, 8 novembre 2010, Affiche no 86. doi : 10.1186/1758-2652-13-S4-P86. [Abstracts of the 10th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow (Royaume-Uni), 7-11 novembre 2010].

160. Joel E. GALLANT et autres, « Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV », *The New England Journal of Medicine*, vol. 354, nº 3, 19 janvier 2006, p. 251-260. doi : 10.1056/NEJMoa051871.

161. Joel E. GALLANT et autres, « Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment »,

Clinical Infectious Diseases, vol. 40, nº 8, 15 avril 2005, p. 1194-1198. doi : 10.1086/428840. [Brief Report].

162. Anton L. POZNIAK et autres, « Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes–a 96-week analysis », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 43, nº 5, 15 décembre 2006, p. 535-540. doi : 10.1097/01.qai.0000245886.51262.67.
163. Grace A. McCOMSEY et autres, « Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202 », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 203, nº 12, 15 juin 2011, p. 1791-1801. doi : 10.1093/infdis/jir188.
164. Álvaro H. BORGES et autres, « Antiretrovirals, fractures, and osteonecrosis in a large international HIV cohort », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 64, nº 10, 15 mai 2017, p. 1413-1421. doi : 10.1093/cid/cix167.
165. Ryan D. COOPER et autres, « Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 51, nº 5, 1er septembre 2010, p. 496-505. doi : 10.1086/655681.
166. Claudie LAPRISE et autres, « Association between tenofovir exposure and reduced kidney function in a cohort of HIV-positive patients: results from 10 years of follow-up », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 56, nº 4, 15 février 2013, p. 567-575. doi : 10.1093/cid/cis937.
167. Beatriz FERNANDEZ-FERNANDEZ et autres, « Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update », *AIDS Research and Treatment*, vol. 2011, article ID 354908, 11 p . doi : 10.1155/2011/354908.

168. Constance A. BENSON et autres, « A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV », *AIDS*, vol. 18, nº 17, 19 novembre 2004, p. 2269-2276. doi : 10.1097/00002030-200411190-00007.

169. Chloe ORKIN et autres, « Doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive adults with human immunodeficiency virus-1 infection: week 48 results of the DRIVE-AHEAD trial », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 68, nº 4, 15 février 2019, p. 535-544. doi : 10.1093/cid/ciy540.

170. Sharon A. RIDDLER et autres, « Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 358, nº 20, 15 mai 2008, p. 2095-2106. doi : 10.1056/NEJMoa074609.

171. Paul E. SAX et autres, « Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials », *The Lancet*, vol. 385, nº 9987, 27 juin 2015, p. 2606-2615. doi : 10.1016/S0140-6736(15)60616-X.

172. GILEAD SCIENCES CANADA, *Monographie de produit : GENVOYA*[MD], [Fichier PDF], révisé le 17 juillet 2019, Mississauga (Ontario), Gilead Sciences Canada, 2019, 93 p. [https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046269.PDF].

173. Anthony MILLS et autres, « Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 16, nº 1,1er janvier 2016, p. 43-52. doi : 10.1016/S1473-3099(15)00348-5.

174. BRISTOL-MYERS SQUIBB CANADA, *Monographie de produit : ZERIT*[MD], [Fichier PDF], révisé en février 2018, Montréal, Bristol-Myers Squibb Canada, 2018, [37] p. [https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044302.PDF].

175. Jim YOUNG, Marina B. KLEIN et Bruno LEDERGERBER, « Noncirrhotic portal hypertension and didanosine: a re-analysis », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 52, nº 1, 1er janvier 2011, p. 154-155. doi : 10.1093/cid/ciq079. [Correspondence].

176. BRISTOL-MYERS SQUIBB CANADA, *Monographie de produit : SUSTIVA*^{MD}, [Fichier PDF], révisé le 12 décembre 2019, Montréal, Bristol-Myers Squibb Canada, 2019, 70 p. [https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph_fr/SUSTIVA_FR_PM.pdf].

177. BOEHRINGER INGELHEIM (CANADA), *Monographie de produit : VIRAMUNE*^{MD}*[et] VIRAMUNE*^{MD} *XR*, [Fichier PDF], Burlington (Ontario), Boehringer Ingelheim (Canada), 2013, 72 p. [https://www.boehringer-ingelheim.ca/sites/ca/files/documents/viramunexrpmfr.pdf].

178. Ming-Tain LAI et autres, *Characterization of doravirine-selected resistance patterns from participants in treatment-naïve phase 3 clinical trials*, 22nd International AIDS Conference, Amsterdam (Pays-Bas), 23-27 juillet 2018, Abrégé THPDB0101. Également disponible en ligne : http://programme.aids2018.org/Abstract/Abstract/4403.

179. Christine KATLAMA et autres, « Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials », *Antiviral Therapy*, vol. 15, nº 7, 2010, p. 1045-1052. doi : 10.3851/IMP1662.

180. Frank van LETH et autres, « Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study », *The Lancet*, vol. 363, nº 9417, 17 avril 2004, p. 1253-1263. doi : 10.1016/S0140-6736(04)15997-7.

181. Eric S. DAAR et autres, « Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1 », *Annals of Internal Medicine*, vol. 154, nº 7, 5 avril 2011, p. 445-456. doi : 10.7326/0003-4819-154-7-201104050-00316.

182. Paul E. SAX et autres, « Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks », *The Lancet*, vol. 379, nº 9835, 30 juin 2012, p. 2439-2448. doi : 10.1016/S0140-6736(12)60917-9.

183. Katie R. MOLLAN et autres, « Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data », *Annals of Internal Medicine*, vol. 161, nº 1, 1er juillet 2014, p. 1-10. doi : 10.7326/M14-0293.

184. Colette SMITH et autres, « Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D:A:D study », *Journal of the International AIDS Society*, vol. 17, nº suppl. 3, 2 novembre 2014, Article nº 19512, Abrégé O315. doi : 10.7448/IAS.17.4.19512. [International Congress of Drug therapy in HIV infection, Glasgow (Royaume-Uni), 2-6 novembre 2014, Présentation orale].

185. Andrew A. NAPOLI et autres, « No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database », *Journal of the International AIDS Society*, vol. 17, nº 1, 4 septembre 2014, article nº 19214, 4 p. doi : 10.7448/IAS.17.1.19214.

186. Charlotte S. HAKKERS et autres, « Objective and subjective improvement of cognition after discontinuing efavirenz in asymptomatic patients: a randomized controlled trial », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 80, nº 1, 1er janvier 2019, p. e14-e22. doi : 10.1097/QAI.0000000000001876.

187. Melissa S. BAYLOR et Rosemary JOHANN-LIANG, « Hepatotoxicity associated with nevirapine use », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 35, nº 5, 15 avril 2004, p. 538-539. doi : 10.1097/00126334-200404150-00014. [Letters to the Editor].

188. K. SHEPARD, « Re: Clarification of risk factors for severe life-threatening and fatal hepatotoxicity with Viramune® (nevirapine) », Ridgefield (Connecticut), Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, février 2004, 2 p. Extrait consultable au https://www.rethinkingaids.com/index.php/research-tools/haart/liver. [Lettre aux professionnels de la santé].

189. Joseph GATHE et autres, « Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naive HIV-1-infected patients », *Antiviral Therapy*, vol. 16, nº 5, 2011, p. 759-769. doi : 10.3851/IMP1803.

190. Jean-Michel MOLINA et autres, « Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial », *The Lancet*, vol. 378, nº 9787, 16 juillet 2011, p. 238-246. doi : 10.1016/S0140-6736(11)60936-7.

191. Calvin J. COHEN et autres, « Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 378, nº 9787, 16 juillet 2011, p. 229-237. doi : 10.1016/S0140-6736(11)60983-5.

192. GILEAD SCIENCES CANADA, *Monographie de produit : ODEFSEY*^{MC}, [Fichier PDF], Mississauga (Ontario), Gilead Sciences Canada, 2018, 98 p. [https://www.gilead.ca/-/media/gilead-canada/pdfs/medicines/odefsey_french_pm_e181221-gs-006.pdf].

193. Jean-Michel MOLINA et autres, « Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial », *The Lancet HIV*, vol. 5, nº 5, 1er mai 2018, p. e211-e220. doi : 10.1016/S2352-3018(18)30021-3.

194. Jean-Michel MOLINA et autres, « Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a

randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial », *The Lancet HIV*, vol. 7, nº 1, 1er janvier 2020, p. e16-e26. doi : 10.1016/S2352-3018(19)30336-4.

195. Chloe ORKIN et autres, « Doravirine/lamivudine/tenofovir DF continues to be non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in treatment-naïve adults with HIV-1 infection: week 96 results of the DRIVE-AHEAD trial », *Open Forum Infectious Diseases*, vol. 5, nº suppl. 1, novembre 2018, p. S759. doi : 10.1093/ofid/ofy229.2175. [IDWeek 2018, San Francisco (Californie), 3-7 octobre 2018, Late Breaker Abstract nº 1].
196. D.R. MALAN et autres, « Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 47, nº 2, 1er février 2008, p. 161-167. doi : 10.1097/QAI.0b013e31815ace6a.
197. Caroline SOLAS et autres, « High indinavir C_{min} is associated with higher toxicity in patients on indinavir-ritonavir 800/100 mg twice-daily regimen », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 29, nº 4, 1er avril 2002, p. 374-377. doi : 10.1097/00126334-200204010-00008. [Brief Report].
198. Jean-Michel MOLINA et autres, « Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study », *The Lancet*, vol. 372, nº 9639, 23 août 2008, p. 646-655. doi : 10.1016/S0140-6736(08)61081-8.
199. Margaret JOHNSON et autres, « 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures », *AIDS*, vol. 20, nº 5, 21 mars 2006, p. 711-718. doi : 10.1097/01.aids.0000216371.76689.63.
200. Joseph ERON Jr. et autres, « The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection

over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 368, nº 9534, 5 août 2006, p. 476-482. doi : 10.1016/S0140-6736(06)69155-1.

201. Sharon WALMSLEY et autres, « Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 50, nº 4, 1er avril 2009, p. 367-374. doi : 10.1097/QAI.0b013e318198a815.
202. Blake D. ANSON et autres, « Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors », *The Lancet*, vol. 365, nº 9460, 19 février 2005, p. 682-686. doi : 10.1016/S0140-6736(05)17950-1.
203. Roberto ORTIZ et autres, « Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48 », *AIDS*, vol. 22, nº 12, 31 juillet 2008, p. 1389-1397. doi : 10.1097/QAD.0b013e32830285fb.
204. Anthony M. MILLS et autres, « Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis », *AIDS*, vol. 23, nº 13, 24 août 2009, p. 1679-1688. doi : 10.1097/QAD.0b013e32832d7350.
205. Chloe ORKIN et autres, « Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial », *HIV Medicine*, vol. 14, nº 1, janvier 2013, p. 49-59. doi : 10.1111/j.1468-1293.2012.01060.x.
206. Yohei HAMADA et autres, « High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 55, nº 9, 1er novembre 2012, p. 1262-1269. doi : 10.1093/cid/cis621.

207. Soloniaina RAKOTONDRAVELO et autres, « Complicated atazanavir-associated cholelithiasis: a report of 14 cases », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 55, nº 9, 1er novembre 2012, p. 1270-1272. doi : 10.1093/cid/cis620.

208. Amanda MOCROFT et autres, « Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients », *AIDS*, vol. 24, nº 11, 17 juillet 2010, p. 1667-1678. doi : 10.1097/QAD.0b013e328339fe53.

209. Joel E. GALLANT et autres, « Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV type 1-infected patients: week 48 results », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 208, nº 1, 1er juillet 2013, p. 32-39. doi : 10.1093/infdis/jit122.

210. Karen TASHIMA et autres, « Phase IIIb, open-label single-arm trial of darunavir/cobicistat (DRV/COBI): week 48 subgroup analysis of HIV-1-infected treatment-nave adults », *Journal of the International AIDS Society*, vol. 17, nº suppl. 3, 2 novembre 2014, Article nº 19772, Abrégé nº P240. doi : 10.7448/IAS.17.4.19772. [International Congress of Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow (Royaume-Uni), 2-6 novembre 2014, Présentation par affiche].

211. Joseph J. ERON et autres, « A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients », *AIDS*, vol. 32, nº 11, 17 juillet 2018, p. 1431-1442. doi : 10.1097/QAD.0000000000001817.

212. THE DAD STUDY GROUP, « Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction », *The New England Journal of Medicine*, vol. 356, nº 17, 26 avril 2007, p. 1723-1735. doi : 10.1056/NEJMoa062744.

213. Signe W. WORM et autres, « Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data

collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 201, nº 3, 1er février 2010, p. 318-330. doi : 10.1086/649897.

214. Antonella D'ARMINIO MONFORTE et autres, « Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio or cerebrovascular disease events », *AIDS*, vol. 27, nº 3, 28 janvier 2013, p. 407-415. doi : 10.1097/QAD.0b013e32835b2ef1.
215. Lene RYOM et autres, « Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study », *The Lancet HIV*, vol. 5, nº 6, 1er juin 2018, p. e291-e300. doi : 10.1016/S2352-3018(18)30043-2.
216. Sylvie LANG et autres, « Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4 », *Archives of Internal Medicine*, vol. 170, nº 14, 26 juillet 2010, p. 1228-1238. doi : 10.1001/archinternmed.2010.197.
217. Virginia A. TRIANT et autres, « Adverse outcome analyses of observational data: assessing cardiovascular risk in HIV disease », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 54, nº 3, 1er février 2012, p. 408-413. doi : 10.1093/cid/cir829.
218. Andrew ZOLOPA et autres, « A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 63, nº 1, 1er mai 2013, p. 96-100. doi : 10.1097/QAI.0b013e318289545c.
219. Jürgen K. ROCKSTROH et autres, « A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis

of week 96 results », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 62, nº 5, 15 avril 2013, p. 483-486. doi : 10.1097/QAI.0b013e318286415c.

220. Rima KULKARNI et autres, « Week 144 resistance analysis of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus atazanavir+ritonavir+emtricitabine/tenofovir DF in antiretroviral-naïve patients », *HIV Clinical Trials*, vol. 15, nº 5, septembre-octobre 2014, p. 218-230. doi : 10.1310/hct1505-218.
221. David A. WOHL et autres, « A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 65, nº 3, 1er mars 2014, p. e118-e120. doi : 10.1097/QAI.0000000000000057. [Letters to the Editor].
222. Kathleen SQUIRES et autres, « Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study », *The Lancet HIV*, vol. 3, nº 9, 1er septembre 2016, p. e410-e420. doi : 10.1016/S2352-3018(16)30016-9.
223. Polina GERMAN et autres, « Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 61, nº 1, 1er septembre 2012, p. 32-40. doi : 10.1097/QAI.0b013e3182645648.
224. José R. ARRIBAS et autres, « Randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide (TAF) vs tenofovir disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 treatment: week 144 results », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 75, nº 2, 1er juin 2017, p. 211-218. doi : 10.1097/QAI.0000000000001350. [Brief Report: Clinical Science].
225. Pedro CAHN et autres, « Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase

inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 14, nº 7, 1er juillet 2014, p. 572-580. doi : 10.1016/S1473-3099(14)70736-4.

226. Maria I. FIGUEROA et autres, *DRV/R/3TC FDC for HIV-1 Treatment Naïve Patients: Week 48 Results of the ANDES Study*, 25th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston (Massachusetts), 4-7 mars 2018, Abrégé nº 489. Également disponible en ligne : https://www.croiconference.org/abstract/drvr3tc-fdc-hiv-1-treatment-naive-patients-week-48-results-andes-study/.
227. Santiago MORENO et autres, « Two-drug vs. three-drug combinations for HIV-1: Do we have enough data to make the switch? », *HIV Medicine*, vol. 20, nº suppl. 4, avril 2019, p. 2-12. doi : 10.1111/hiv.12716.
228. Jean-Guy BARIL et autres, « Dual therapy treatment strategies for the management of patients infected with HIV: a systematic review of current evidence in ARV-naive or ARV-experienced, virologically suppressed patients », *PloS One*, vol. 11, nº 2, 5 février 2016, 32 p. doi : 10.1371/journal.pone.0148231.
229. Jacques REYNES et autres, « Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: the Progress study, 48-week results », *HIV Clinical Trials*, vol. 12, nº 5, septembre-octobre 2011, p. 255-267. doi : 10.1310/hct1205-255.
230. François RAFFI et autres, « Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 384, nº 9958, 29 novembre 2014, p. 1942-1951. doi : 10.1016/S0140-6736(14)61170-3.
231. Duke A. COOPER et autres, « Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naive subjects with CCR5-tropic

HIV-1 infection », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 201, nº 6, 15 mars 2010, p. 803-813. doi : 10.1086/650697.

232. Luke C. SWENSON et autres, « Deep V3 sequencing for HIV type 1 tropism in treatment-naive patients: a reanalysis of the MERIT trial of maraviroc », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 53, nº 7, 1er octobre 2011, p. 732-742. doi : 10.1093/cid/cir493.
233. Sandra MATHIS et autres, « Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis », *PloS One*, vol. 6, nº 7, juillet 2011, 10 p. doi : 10.1371/journal.pone.0022003.
234. Jean-François DELFRAISSY et autres, « Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients », *AIDS*, vol. 22, nº 3, 30 janvier 2008, p. 385-393. doi : 10.1097/QAD.0b013e3282f3f16d.
235. Federico PULIDO et autres, « Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV », *AIDS*, vol. 22, nº 2, 11 janvier 2008, p. F1-F9. doi : 10.1097/QAD.0b013e3282f4243b.
236. Jose R. ARRIBAS et autres, « The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml », *AIDS*, vol. 24, nº 2, 16 janvier 2010, p. 223-230. doi : 10.1097/QAD.0b013e3283348944.
237. Christine KATLAMA et autres, « Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136 », *AIDS*, vol. 24, nº 15, 24 septembre 2010, p. 2365-2374. doi : 10.1097/QAD.0b013e32833dec20.
238. Laurent HOCQUELOUX et autres, « Dolutegravir Monotherapy Versus Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine for Virologically Suppressed People Living With Chronic Human Immunodeficiency Virus Infection: The Randomized Noninferiority MONotherapy of

TiviCAY Trial », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 69, nº 9, 15 octobre 2019, p. 1498-1505. doi : 10.1093/cid/ciy1132.

239. Martyn A. FRENCH, Patricia PRICE et Shelley F. STONE, « Immune restoration disease after antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 18, nº 12, 20 août 2004, p. 1615-1627. doi : 10.1097/01.aids.0000131375.21070.06.
240. I. RATNAM ET AUTRES, « Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 42, nº 3, 1er février 2006, p. 418-427. doi : 10.1086/499356.
241. Lewis J. HADDOW et autres, « Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 10, nº 11, 1er novembre 2010, p. 791-802. doi : 10.1016/S1473-3099(10)70170-5.
242. Graeme MEINTJES et autres, « Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 8, nº 8, 1er août 2008, p. 516-523. doi : 10.1016/S1473-3099(08)70184-1.
243. David M. MURDOCH et autres, « Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options », *AIDS Research and Therapy*, vol. 4, article nº 9, 8 mai 2007, 10 p. doi : 10.1186/1742-6405-4-9.
244. Yukari C. MANABE et autres, « Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors and treatment implications », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 46, nº 4, 1er décembre 2007, p. 456-462. doi : 10.1097/qai.0b013e3181594c8c.
245. Samuel A. SHELBURNE et autres, « Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 19, nº 4, 4 mars 2005, p. 399-406. doi : 10.1097/01.aids.0000161769.06158.8a.

246. Olivier LORTHOLARY et autres, « Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France », *AIDS*, vol. 19, nº 10, 1er juillet 2005, p. 1043-1049. doi : 10.1097/01.aids.0000174450.70874.30.

247. Stephen D. LAWN et autres, « Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa », *AIDS*, vol. 21, nº 3, 30 janvier 2007, p. 335-341. doi : 10.1097/QAD.0b013e328011efac.

248. William BURMAN et autres, « Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis », *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, vol. 11, nº 12, décembre 2007, p. 1282-1289. Également disponible en ligne : https://www.ingentaconnect.com/contentone/iuatld/ijtld/2007/00000011/00000012/art00004 .

249. Graeme MEINTJES et autres, « Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome », *AIDS*, vol. 24, nº 15, 24 septembre 2010, p. 2381-2390. doi : 10.1097/QAD.0b013e32833dfc68.

250. Graeme MEINTJES et autres, « Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS », *The New England Journal of Medicine*, vol. 379, nº 20, 15 novembre 2018, p. 1915-1925. doi : 10.1056/NEJMoa1800762.

251. Andrea DE LUCA et autres, « Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects », *Archives of Internal Medicine*, vol. 162, nº 18, 14 octobre 2002, p. 2125-2132. doi : 10.1001/archinte.162.18.2125.

252. Antonio ACETI et autres, « Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: the role of hepatitis B and C virus

infection », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 29, nº 1, 1er janvier 2002, p. 41-48. doi : 10.1097/00042560-200201010-00005.

253. Ferdinand W.N.M. WIT et autres, « Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 186, nº 1, 1er juillet 2002, p. 23-31. doi : 10.1086/341084.
254. Mark S. SULKOWSKI et autres, « Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections », *Hepatology*, vol. 35, nº 1, janvier 2002, p. 182-189. doi : 10.1053/jhep.2002.30319.
255. Douglas T. DIETERICH et autres, « Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 38, nº suppl. 2, 1er mars 2004, p. S80-S89. doi : 10.1086/381450.
256. F. BONNET et autres, « A cohort study of nevirapine tolerance in clinical practice: French Aquitaine Cohort, 1997-1999 », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 35, nº 10, 15 novembre 2002, p. 1231-1237. doi : 10.1086/343046.
257. Gabriella VERUCCHI et autres, « Ultrastructural liver mitochondrial abnormalities in HIV/HCV-coinfected patients receiving antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 35, nº 3, 1er mars 2004, p. 326-328. doi : 10.1097/00126334-200403010-00018.
258. Ulrich A. WALKER et autres, « Depletion of mitochondrial DNA in liver under antiretroviral therapy with didanosine, stavudine, or zalcitabine », *Hepatology*, vol. 39, nº 2, février 2004, p. 311-317. doi : 10.1002/hep.20074.
259. Marina NÚÑEZ et autres, « Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 27, nº 5, 15 août 2001, p. 426-431. doi : 10.1097/00126334-200108150-00002.

260. Daniel GONZALEZ DE REQUENA et autres, « Liver toxicity caused by nevirapine », *AIDS*, vol. 16, nº 2, 25 janvier 2002, p. 290-291. Également disponible en ligne : https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2002/01250/Liver_toxicity_caused_by_nevirapine.20.aspx. Research Letters].

261. Claire WARTELLE-BLADOU, *La prise en charge et le traitement des personnes infectées par le virus de l'hépatite C : guide pour les professionnels de la santé du Québec*, [Fichier PDF], [Québec], Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction des communications, 2019, 71 p. [https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-002023/].

262. Jean-Guy BARIL, La prise en charge et le traitement des personnes co-infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite B (VHB) : guide pour les professionnels de la santé du Québec, [Fichier PDF], [Québec], Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction des communications, 2010, 77 p. [https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000688/].

263. Maria BUTI et autres, « Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial », *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, vol. 1, nº 3, 1er novembre 2016, p. 196-206. doi": 10.1016/S2468-1253(16)30107-8.

264. Henry L.Y. CHAN et autres, « Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial », *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, vol. 1, nº 3, 1er novembre 2016, p. 185-195. doi : 10.1016/S2468-1253(16)30024-3.

265. Moira A. MCMAHON et autres, « The HBV drug entecavir – effects on HIV-1 replication and resistance », *The New England Journal of Medicine*, vol. 356, nº 25, 21 juin 2007, p. 2614-2621. doi : 10.1056/NEJMoa067710.

266. Mamta K. JAIN et Cindy L. ZOELLNER, « Entecavir can select for M184V of HIV-1: a case of an HIV/hepatitis B (HBV) naïve patient treated for chronic HBV », *AIDS*, vol. 21, nº 17, 12 novembre 2007, p. 2365-2366. doi : 10.1097/QAD.0b013e3282f1e769. [Correspondence].

267. Stephen TAYLOR et autres, « Lopinavir/ritonavir single agent therapy as a universal combination antiretroviral therapy stopping strategy: results from the STOP 1 and STOP 2 studies », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 67, nº 3, mars 2012, p. 675-680. doi : 10.1093/jac/dkr491.

268. Lucia PALMISANO et autres, « Determinants of virologic and immunologic outcomes in chronically HIV-infected subjects undergoing repeated treatment interruptions: the Istituto Superiore di Sanità-Pulsed Antiretroviral Therapy (ISS-PART) study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 46, nº 1, 1er septembre 2007, p. 39-47. Également disponible en ligne : https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2007/09010/Determinants_of_Virologic_and_Immunologic_Outcomes.6.aspx.

269. Christine DANEL et autres, « Two-months-off, four-months-on antiretroviral regimen increases the risk of resistance, compared with continuous therapy: a randomized trial involving West African adults », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 199, nº 1, 1er janvier 2009, p. 66-76. doi : 10.1086/595298.

270. Mark DYBUL et autres, « Long-cycle structured intermittent versus continuous highly active antiretroviral therapy for the treatment of chronic infection with human immunodeficiency virus: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 188, nº 3, 1er août 2003, p. 388-396. doi : 10.1086/376535.

271. Heather J. RIBAUDO et autres, « Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 42, nº 3, 1er février 2006, p. 401-407. doi : 10.1086/499364.

272. Zoe FOX et autres, « Viral resuppression and detection of drug resistance following interruption of a suppressive non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen », *AIDS*, vol. 22, nº 17, 12 novembre 2008, p. 2279-2289. doi : 10.1097/QAD.0b013e328311d16f.

273. Desmond MAITLAND et autres, *Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Atazanavir (ATV) During the First 4 Weeks of Therapy, After Switching From an Efavirenz (EFV)-Containing Regimen*, 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow (United Kingdom), 14-18 novembre 2004, Abrégé nº 293.

274. Jose GATELL et autres, « Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN study (AI424-097) 48-week results », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 44, nº 11, 1er juin 2007, p. 1484-1492. doi : 10.1086/517497.

275. Joseph MALLOLAS et autres, « Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 51, nº 1, 1er mai 2009, p. 29-36. doi : 10.1097/QAI.0b013e31819a226f.

276. Jean-Guy BARIL et autres, « A meta-analysis of the efficacy and safety of unboosted atazanavir compared with ritonavir-boosted protease inhibitor maintenance therapy in HIV-infected adults with established virological suppression after induction », *HIV Medicine*, vol. 15, nº 5, mai 2014, p. 301-310. doi : 10.1111/hiv.12118.

277. Graeme J. MOYLE et autres, « A randomized comparative 96-week trial of boosted atazanavir versus continued boosted protease inhibitor in HIV-1 patients with abdominal adiposity », *Antiviral Therapy*, vol. 17, nº 4, 2012, p. 689-700. doi : 10.3851/IMP2083.

278. Chloe ORKIN et autres, « Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir,

cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial », *The Lancet HIV*, vol. 5, nº 1, 1er janvier 2018, p. e23-e34. doi : 10.1016/S2352-3018(17)30179-0.

279. S. BECKER et autres, *Successful Substitution of Protease Inhibitors With Efavirenz (EFV) in Patients With Undetectable Viral Loads: A Prospective, Randomized, Multicenter, Open-Label Study (DMP-049)*, 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago (Illinois), 4-8 février 2001, Abrégé nº 20.
280. Eugenia NEGREDO et autres, « Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 34, nº 4, 15 février 2002, p. 504-510. doi : 10.1086/324629.
281. Esteban MARTÍNEZ et autres, « Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 349, nº 11, 11 septembre 2003, p. 1036-1046. doi : 10.1056/NEJMoa021589.
282. Franco MAGGIOLO et autres, « Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 25, nº 1, 1er septembre 2000, p. 36-43. doi : 10.1097/00042560-200009010-00005.
283. Lidia RUIZ et autres, « Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 27, nº 3, 1er juillet 2001, p. 229-236. doi : 10.1097/00126334-200107010-00003.

284. Leonardo CALZA et autres, « Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia », *AIDS*, vol. 19, nº 10, 1er juillet 2005, p. 1051-1058. doi : 10.1097/01.aids.0000174451.78497.8f.

285. Pablo BARREIRO et autres, « Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy », *AIDS*, vol. 14, nº 7, 5 mai 2000, p. 807-812. doi : 10.1097/00002030-200005050-00006.

286. Jean-Michel MOLINA et autres, « Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 191, nº 6, 15 mars 2005, p. 830-839. doi : 10.1086/428091.

287. Edwin DEJESUS et autres, « Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 51, nº 2, 1er juin 2009, p. 163-174. doi : 10.1097/QAI.0b013e3181a572cf.

288. Frank J. PALELLA Jr. et autres, « Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants », *AIDS*, vol. 28, nº 3, 28 janvier 2014, p. 335-344. doi : 10.1097/QAD.0000000000000087.

289. Jose R. ARRIBAS et autres, « Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial », *The Lancet*

Infectious Diseases, vol. 14, nº 7, 1er juillet 2014, p. 581-589. doi : 10.1016/S1473-3099(14)70782-0.

290. Benoît TROTTIER et autres, « Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study », *Antiviral Therapy*, vol. 22, nº 4, 2017, p. 295-305. doi : 10.3851/IMP3166.
291. Margaret JOHNSON et autres, « Switching to doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate (DOR/3TC/TDF) maintains HIV-1 virologic suppression through 48 weeks: results of the DRIVE-SHIFT trial », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 81, nº 4, 1er août 2019, p. 463-472. doi : 10.1097/QAI.0000000000002056.
292. Eric S. DAAR et autres, « Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial », *The Lancet HIV*, vol. 5, nº 7, 1er juillet 2018, p. e347-e356. doi : 10.1016/S2352-3018(18)30091-2.
293. Tony MILLS et autres, « Switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-based regimen to a tenofovir alafenamide (TAF)-based regimen: data in virologically suppressed adults through 48 weeks of treatment », *Journal of the AIDS International Society*, vol. 18, nº suppl. 4, 22 juillet 2015, p. 35, Abrégé TUAB0102. En ligne : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.7448/IAS.18.5.20479. [*Abstract Supplement*, 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Vancouver (Canada), 19-22 juillet 2015, Présentation orale].
294. José M. GATELL et autres, « Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk », *AIDS*, vol. 31, nº 18, 28 novembre 2017, p. 2503-2514. doi : 10.1097/QAD.0000000000001675.

295. José M. GATELL et autres, « Immediate versus deferred switching from a boosted protease inhibitor-based regimen to a dolutegravir-based regimen in virologically suppressed patients with high cardiovascular risk or age ≥50 years: final 96-week results of the NEAT022 study », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 68, nº 4, 15 février 2019, p. 597-606. doi : 10.1093/cid/ciy505.

296. Milos OPRAVIL et autres, « A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 185, nº 9, 1er mai 2002, p. 1251-1260. doi : 10.1086/340312.

297. Franco MAGGIOLO et autres, « Outcome of 2 simplification strategies for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 37, nº 1, 1er juillet 2003, p. 41-49. doi : 10.1086/375598.

298. J. L. Casado, « Long-term efficacy and tolerance of switching the protease inhibitor for non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a 52-week, multicenter, prospective study », *Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Chicago (Illinois), 4-8 février 2001, Abrégé nº 673.

299. Joseph J. ERON et autres, « Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials », *The Lancet*, vol. 375, nº 9712, 30 janvier 2010, p. 396-407. doi : 10.1016/S0140-6736(09)62041-9.

300. Mohamed N. SANGARE et autres, « Virological outcome after witching a suppressive HAART to Dolutegravir with 2 NRTIs among HIV-1 infected patients: potential effects of previous suboptimal therapies or previous virological failures », *Journal of the International AIDS Society*, vol. 21, nº suppl. 8, octobre 2018, p. 79. Également disponible en ligne :

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jia2.25187. [Abstract Supplement, HIV Drug Therapy, Glasgow (United Kingdom), 28-31 octobre 2018, Affiche nº P106].

301. Gregory D. HUHN et autres, « A randomized, open-label trial to evaluate switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide plus darunavir in treatment-experienced HIV-1-infected adults », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 74, nº 2, 1er février 2017, p. 193-200. doi : 10.1097/QAI.0000000000001193.
302. Nathan CLUMECK et autres, « Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA », *AIDS*, vol. 15, nº 12, 17 août 2001, p. 1517-1526. doi : 10.1097/00002030-200108170-00009.
303. Christine KATLAMA et autres, « TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir™ (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results », *HIV Medicine*, vol. 4, nº 2, avril 2003, p. 79-86. doi : 10.1046/j.1468-1293.2003.00139.x.
304. QUÉBEC. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX, *Le syndrome de la lipodystrophie : guide pour les professionnels de la santé*, Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction des communications, 2005, 32 p. Également disponible en ligne : https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2004/04-334-02.pdf.
305. Laura WATERS et autres, « A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine », *AIDS*, vol. 25, nº 1, 2 janvier 2011, p. 65-71. doi : 10.1097/QAD.0b013e328341685b.
306. Mark NELSON et autres, *Multicentre Open-Label Study of Switching from Atripla to Eviplera for Possible Efavirenz Associated CNS Toxicity*, Presented à the 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Denver (Colorado), 10-

13 septembre 2013, Abrégé nº H-672b. Également disponible en ligne : http://www.natap.org/2013/ICAAC/ICAAC_47.htm.

307. Edwin DEJESUS et autres, « Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study », *The Lancet HIV*, vol. 4, nº 5, mai 2017, p. e205-e213. doi : 10.1016/S2352-3018(17)30032-2.

308. Benoît TROTTIER et autres, *Switching to Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Fixed Dose Combination (ABC/DTG/3TC FDC) from a PI, INI or NNRTI Based Regimen Maintains HIV Suppression*, 55th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego (Californie), 17-21 septembre 2015. Également disponible en ligne : http://www.natap.org/2015/ICAAC/ICAAC_16.htm.

309. Anton POZNIAK et autres, « Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 14, nº 7, 1er juillet 2014, p. 590-599. doi : 10.1016/S1473-3099(14)70796-0.

310. Anthony M. MILLS et autres, « Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens », *HIV Clinical Trials*, vol. 14, nº 5, septembre-octobre 2013, p. 216-223. doi : 10.1310/hct1405-216.

311. Jean-Michel MOLINA et autres, « Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre,

active-controlled, phase 3, non-inferiority trial », *The Lancet HIV*, vol. 5, nº 7, 1er juillet 2018, p. e357-e365. doi : 10.1016/S2352-3018(18)30092-4.

312. Joel GALLANT et autres, *Switching Tenofovir DF to Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed Adults*, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston (Massachusetts), 22-25 février 2016, Abrégé nº 29. Également disponible en ligne : https://www.croiconference.org/abstract/switching-tenofovir-df-tenofovir-alafenamide-virologically-suppressed-adults/.
313. Anton POZNIAK et autres, « Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 71, nº 5, 15 avril 2016, p. 530-537. doi : 10.1097/QAI.0000000000000908.
314. Joseph M. LLIBRE et autres, « Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies », *The Lancet*, vol. 391, nº 10123, 3 mars 2018, p. 839-849. doi : 10.1016/S0140-6736(17)33095-7.
315. JEAN VAN WYK et autres, « Efficacy and safety of switching to dolutegravir/lamivudine fixed-dose two-drug regimen versus continuing a tenofovir alafenamide-based three- or four-drug regimen for maintenance of virologic suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomized, non-inferiority TANGO study », *Clinical Infectious Diseases*, 6 janvier 2020. doi : 10.1093/cid/ciz1243. [Diffusion en ligne avant l'impression].
316. Susan SWINDELLS et autres, « Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression », *The New England Journal of Medicine*, vol. 382, nº 12, 19 mars 2020, p. 1112-1123. doi : 10.1056/NEJMoa1904398.

317. Chloe ORKIN et autres, « Long-acting cabotegravir and rilpivirine after oral induction for HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 382, nº 12, 19 mars 2020, p. 1124-1135. doi : 10.1056/NEJMoa1909512.

318. David A. MARGOLIS et autres, « Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 390, nº 10101, 23 septembre 2017, p. 1499-1510. doi : 10.1016/S0140-6736(17)31917-7.

319. Simona DI GIAMBENEDETTO et autres, « Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M) », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 72, nº 4, avril 2017, p. 1163-1171. doi : 10.1093/jac/dkw557.

320. Veronique JOLY et autres, *Promising Results of Dolutegravir + Lamivudine Maintenance in ANRS 167 LAMIDOL Trial*, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle (Washington), 13-16 février 2017, Abrégé nº 458. Également disponible en ligne : https://www.croiconference.org/abstract/promising-results-dolutegravir-lamivudine-maintenance-anrs-167-lamidol-trial/.

321. Laura CIAFFI et autres, « 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 », *The Lancet HIV*, vol. 4, nº 9, 1er septembre 2017, p. e384-e392. doi : 10.1016/S2352-3018(17)30069-3.

322. Julia FLEMING et autres, « Low-level viremia and virologic failure in persons with HIV infection treated with antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 33, nº 13, 1er novembre 2019, p. 2005-2012. doi : 10.1097/QAD.0000000000002306.

323. Nicolai LOHSE et autres, « Declining risk of triple-class antiretroviral drug failure in Danish HIV-infected individuals », *AIDS*, vol. 19, nº 8, 20 mai 2005, p. 815-822. doi : 10.1097/01.aids.0000168976.51843.9f.

324. Richard D. MOORE et autres, « An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002 », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 39, nº 2, 1er juin 2005, p. 195-198. doi : 10.1097/01.qai.0000163216.43510.cd.

325. Kiat RUXRUNGTHAM et autres, « Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naïve, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients: study TMC125-C227 », *HIV Medicine*, vol. 9, nº 10, novembre 2008, p. 883-896. doi : 10.1111/j.1468-1293.2008.00644.x.

326. SECOND-LINE STUDY GROUP, « Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study », *The Lancet*, vol. 381, nº 9883, 15 juin 2013, p. 2091-2099. doi : 10.1016/S0140-6736(13)61164-2.

327. Nicholas I. PATON et autres, « Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa », *The New England Journal of Medicine*, vol. 371, nº 3, 17 juillet 2014, p. 234-247. doi : 10.1056/NEJMoa1311274.

328. Alberto M. LA ROSA et autres, *ACTG 5273 Randomized Trial of Second-Line ART Supports WHO Guidance*, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston (Massachusetts), 22-25 février 2016, Abrégé nº 30. Également disponible en ligne : https://www.croiconference.org/abstract/actg-5273-randomized-trial-second-line-art-supports-who-guidance/.

329. Allison MARTIN et autres, « Bone mineral density in HIV participants randomized to raltegravir and lopinavir/ritonavir compared with standard second line therapy », *AIDS*, vol. 27, nº 15, 24 septembre 2013, p. 2403-2411. doi : 10.1097/01.aids.0000432534.47217.b4.

330. Roy M. GULICK et autres, « Randomized study of saquinavir with ritonavir or nelfinavir together with delavirdine, adefovir, or both in human immunodeficiency virus-infected adults with virologic failure on indinavir: AIDS Clinical Trials Group Study 359 », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 182, nº 5, novembre 2000, p. 1375-1384. doi : 10.1086/315867.

331. Scott M. HAMMER et autres, « Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 288, nº 2, 10 juillet 2002, p. 169-180. doi : 10.1001/jama.288.2.169.

332. Roy T. STEIGBIGEL et autres, « Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, nº 4, 24 juillet 2008, p. 339-354. doi : 10.1056/NEJMoa0708975.

333. José V. MADRUGA et autres, « Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial », *The Lancet*, vol. 370, nº 9581, 7 juillet 2007, p. 49-58. doi : 10.1016/S0140-6736(07)61049-6.

334. Jacob P. LALEZARI et autres, « Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America », *The New England Journal of Medicine*, vol. 348, nº 22, 29 mai 2003, p. 2175-2185. doi : 10.1056/NEJMoa035026.

335. Adriano LAZZARIN et autres, « Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia », *The New England Journal of Medicine*, vol. 348, nº 22, 29 mai 2003, p. 2186-2195. doi : 10.1056/NEJMoa035211.

336. Charles B. HICKS et autres, « Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials », *The Lancet*, vol. 368, nº 9534, 5 août 2006, p. 466-475. doi : 10.1016/S0140-6736(06)69154-X.

337. Bonaventura CLOTET et autres, « Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials », *The Lancet*, vol. 369, nº 9568, 7 avril 2007, p. 1169-1178. doi : 10.1016/S0140-6736(07)60497-8.

338. José V. MADRUGA et autres, « Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial », *The Lancet*, vol. 370, nº 9581, 7 juillet 2007, p. 29-38. doi : 10.1016/S0140-6736(07)61047-2.

339. Adriano LAZZARIN et autres, « Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial », *The Lancet*, vol. 370, nº 9581, 7 juillet 2007, p. 39-48. doi : 10.1016/S0140-6736(07)61048-4.

340. David A. COOPER et autres, « Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, nº 4, 24 juillet 2008, p. 355-365. doi : 10.1056/NEJMoa0708978.

341. Roy T. STEIGBIGEL et autres, « Long-term efficacy and safety of raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 50, nº 4, 15 février 2010, p. 605-612. doi : 10.1086/650002.

342. Yazdan YAZDANPANAH et autres, « High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 49, nº 9, 15 novembre 2009, p. 1441-1449. doi : 10.1086/630210.

343. Pedro CAHN et autres, « 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*, vol. 382, nº 9893, 24 août 2013, p. 700-708. doi : 10.1016/S0140-6736(13)61221-0.

344. Joseph J. ERON et autres, « Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING study », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 207, nº 5, 1er mars 2013, p. 740-748. doi : 10.1093/infdis/jis750.

345. Rajesh T. GANDHI et autres, « Long-term outcomes in a large randomized trial of HIV-1 salvage therapy: 96-week results of AIDS clinical trials group A5241 (OPTIONS) », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 221, nº 9, 1er mai 2020, p. 1407-1415. doi : 10.1093/infdis/jiz281.

346. Laurent MANDELBROT et autres, « Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1 », *Journal of the American Medical Association*, vol. 285, nº 16, 25 avril 2001, p. 2083-2093. doi : 10.1001/jama.285.16.2083.

347. EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, « Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 40, nº 3, 1er février 2005, p. 458-465. doi : 10.1086/427287.

348. John C. FORBES et autres, « A national review of vertical HIV transmission », *AIDS*, vol. 26, nº 6, 27 mars 2012, p. 757-763. doi : 10.1097/QAD.0b013e328350995c.

349. Emily C. WAGNER et autres, « Do protease inhibitor-containing HAART regimens increase risk of preterm birth in HIV-positive women? », *The Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie médicale,* vol. 23, nº suppl. A, printemps 2012, p. 36A, Abrégé nº O091. Également disponible en ligne : https://www.cahr-acrv.ca/wp-content/uploads/2012/04/2012-Abstracts.pdf. [21st Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research, Montréal, 19-22 avril 2012].

350. Marta LOPEZ et autres, « Association of HIV infection with spontaneous and iatrogenic preterm delivery: effect of HAART », *AIDS*, vol. 26, nº 1, 2 janvier 2012, p. 37-43. doi : 10.1097/QAD.0b013e32834db300.

351. F. KAKKAR ET AUTRES, « Use of boosted protease inhibitors in pregnancy and risk of prematurity among HIV-exposed uninfected infants in Montreal », *The Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie médicale*, vol. 23, nº suppl. A, printemps 2012, p. 36A, Abrégé nº O090. Également disponible en ligne : https://www.cahr-acrv.ca/wp-content/uploads/2012/04/2012-Abstracts.pdf. [21st Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research, Montréal, 19-22 avril 2012].

352. Ruth E. TUOMALA et autres, « Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome », *The New England Journal of Medicine*, vol. 346, nº 24, 13 juin 2002, p. 1863-1870. doi : 10.1056/NEJMoa991159.

353. Mara J. DINSMOOR et Scott T. FORREST, « Lack of an effect of protease inhibitor use on glucose tolerance during pregnancy », *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, vol. 10, nº 4, 2002, p. 187-191. doi : 10.1155/S1064744902000212.

354. Joseph P. McGOWAN et autres, « Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 94, nº 5, Part 1, novembre 1999, p. 641-646. doi : 10.1016/s0029-7844(99)00526-8.

355. Liat SARNER et Ade FAKOYA, « Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication », *Sexually Transmitted Infections*, vol. 78, nº 1, février 2002, p. 58-59. doi : 10.1136/sti.78.1.58. [Case Report].

356. James B. HILL et autres, « Hepatotoxicity with antiretroviral treatment of pregnant women », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 98, nº 5, Part 2, novembre 2001, p. 909-911. doi : 10.1016/s0029-7844(01)01451-x.

357. Cheryl A. THOMPSON, « Antiretroviral combination may put pregnant women at risk of fatal lactic acidosis », *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 58, nº 4, 15 février 2001, p. 291. doi : 10.1093/ajhp/58.4.291. [News].

358. Eva M. JUNGMANN et autres, « Is first trimester exposure to the combination of antiretroviral therapy and folate antagonists a risk factor for congenital abnormalities? », *Sexually Transmitted Infections*, vol. 77, nº 6, décembre 2001, p. 441-443. doi : 10.1136/sti.77.6.441.

359. B. BUCHHOLZ et autres, *Congenital Malformations in Children of HIV-1 Positive Mothers Naive or Treated with Different Regimes of Antiretroviral Drugs in Pregnancy*, 14th AIDS Conference, Barcelona (Spain), 7-12 juillet 2002, Abrégé nº WePeB5933.

360. Ramen CHMAIT et autres, « Protease inhibitors and decreased birth weight in HIV-infected pregnant women with impaired glucose tolerance », *Journal of Perinatology*, vol. 22, nº 5, juillet-août 2002, p. 370-373. doi : 10.1038/sj.jp.7210748.

361. Patrizio LORENZI et autres, « Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects », *AIDS*, vol. 12, nº 18, 24 décembre 1998, p. F241-F247. doi : 10.1097/00002030-199818000-00002.

362. Neil S. SILVERMAN et autres, « Initial multicenter experience with double nucleoside therapy for human immunodeficiency virus infection during pregnancy », *Infectious*

Diseases in Obstetrics and Gynecology, vol. 6, nº 6, 1998, p. 237-243. doi : 10.1002/(SICI)1098-0997(1998)6:6<237::AID-IDOG3>3.0.CO;2-E.

363. S.M. CLARKE et autres, « The efficacy and tolerability of combination antiretroviral therapy in pregnancy: infant and maternal outcome », *International Journal of STD and AIDS*, vol. 11, nº 4, avril 2000, p. 220-223. doi : 10.1258/0956462001915741.
364. Thomas A. GRUBERT et autres, « Long-term antiretroviral combination therapy including lamivudine in HIV-1 infected women during pregnancy », *AIDS*, vol. 13, nº 11, 30 juillet 1999, p. 1430-1431. doi : 10.1097/00002030-199907300-00034.
365. Mas CHAPONDA et Munir PIRMOHAMED, « Hypersensitivity reactions to HIV therapy », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 71, nº 5, mai 2011, p. 659-671. doi : 10.1111/j.1365-2125.2010.03784.x.
366. Julie E. VAN SCHALKWYK et autres, « Serious toxicity associated with continuous nevirapine-based HAART in pregnancy », *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 115, nº 10, septembre 2008, p. 1297-1302. doi : 10.1111/j.1471-0528.2008.01820.x.
367. George K. SIBERRY et autres, « Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants », *AIDS*, vol. 26, nº 9, 1er juin 2012, p. 1151-1159. doi : 10.1097/QAD.0b013e328352d135.
368. George K. SIBERRY et autres, « Lower newborn bone mineral content associated with maternal use of tenofovir disoproxil fumarate during pregnancy », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 61, nº 6, 15 septembre 2015, p. 996-1003. doi : 10.1093/cid/civ437.
369. Alessandro VIGANÒ et autres, « *In utero* exposure to tenofovir disoproxil fumarate does not impair growth and bone health in HIV-uninfected children born to HIV-infected mothers », *Antiviral Therapy*, vol. 16, nº 8, 2011, p. 1259-1266. doi : 10.3851/IMP1909.

370. Laurent MANDELBROT et autres, « Atazanavir in pregnancy: impact on neonatal hyperbilirubinemia », *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, vol. 157, nº 1, juillet 2011, p. 18-21. doi : 10.1016/j.ejogrb.2011.02.005.

371. BRISTOL-MYERS SQUIBB, *Monographie : Reyataz*^{MD} *(atazanavir)*, [Fichier PDF], Montréal, La Société Bristol-Myers Squibb Canada, 2020, 91 p. [https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph_fr/REYATAZ_FR_PM.pdf].

372. Rebecca ZASH et autres, *Surveillance for Neural Tube Defects following Antiretroviral Exposure from Conception*[*: the Tsepamo study (Botswana)*], document PowerPoint, 22nd International AIDS Conference, Amsterdam (Pays-Bas), 23-27 juillet 2018, 25 diapositives. Également disponible en ligne : http://programme.aids2018.org/Programme/Session/1589].

373. QUÉBEC. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX, *La prophylaxie préexposition au virus de l'immunodéficience humaine : guide pour les professionnels de la santé du Québec*, [Fichier PDF], [Québec], Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction des communications, 2019, 48 p. [https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2018/18-334-02W.pdf].

374. Thanyawee PUTHANAKIT et autres, « Intensification of antiretroviral treatment with raltegravir for pregnant women living with HIV at high risk of vertical transmission », *Journal of Virus Eradication*, vol. 4, nº 2, 1er avril 2018, p. 61-65. PMCID : PMC5892679.

375. Eric R. DETRAIT et autres, « Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics », *Neurotoxicology and Teratology*, vol. 27, nº 3, mai-juin 2005, p. 515-524. doi : 10.1016/j.ntt.2004.12.007.

376. Marco FLORIDIA et autres, « Treatment change in pregnancy is a significant risk factor for detectable HIV-1 RNA in plasma at end of pregnancy », *HIV Clinical Trials*, vol. 11, nº 6, novembre-décembre 2010, p. 303-311. doi : 10.1310/hct1106-303.

377. Stein SCHALKWIJK et autres, « First reported use of elvitegravir and cobicistat during pregnancy », *AIDS*, vol. 30, nº 5, 13 mars 2016, p. 807-808. doi : 10.1097/QAD.0000000000000976. [Case Reports].

378. Catia MARZOLINI et autres, « Free and total plasma concentrations of elvitegravir/cobicistat during pregnancy and postpartum: a case report », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 83, nº 12, décembre 2017, p. 2835-2838. doi : 10.1111/bcp.13310.

379. Martina L. BADELL et autres, « A multicenter analysis of elvitegravir use during pregnancy on HIV viral suppression and perinatal outcomes », *Open Forum Infectious Diseases*, vol. 6, nº 4, avril 2019, article nº ofz129, 7 p. doi : 10.1093/ofid/ofz129.

380. Angela COLBERS et autres, *Elvitegravir pharmacokinetics during pregnancy and postpartum*, 19th International Workshop on Clinical Pharmacology of Antiviral Therapy, Baltimore (Maryland), 22-24 mai 2018, Présentation par affiches nº 17, 10 affiches. Également disponible en ligne : https://www.natap.org/2018/Pharm/Pharm_11.htm.

381. Josiane WARSZAWSKI et autres, « Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort », *AIDS*, vol. 22, nº 2, 11 janvier 2008, p. 289-299. doi : 10.1097/qad.0b013e3282f3d63c.

382. S.A. BITNUN, *Guidelines for the Prevention of Mother-to-Child HIV Transmission: Information and Practice Guidance for Health Care Practioners in Ontario*, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care, 2011. [Disponible sur demande].

383. Deborah MONEY et autres, « Guidelines for the care of pregnant women living with HIV and interventions to reduce perinatal transmission: executive summary », *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada*, vol. 36, nº 8, août 2014, p. 721-734. doi : 10.1016/S1701-2163(15)30515-6.

384. PANEL ON TREATMENT OF HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN AND PREVENTION OF PERINATAL TRANSMISSION, OFFICE OF AIDS RESEARCH ADVISORY COUNCIL (OARAC), *Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and*

Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States, [s. l.], Department of Health and Human Services, 2014, pagination multiple.

385. Ari BITNUN et autres, « Missed opportunities for prevention of vertical HIV transmission in Canada, 1997-2016: a surveillance study », *CMAJ Open*, vol. 6, nº 2, 14 mai 2018, p. E202-E210. doi : 10.9778/cmajo.20180016.
386. Wendy FERGUSON et autres, « Evaluation of 4 weeks' neonatal antiretroviral prophylaxis as a component of a prevention of mother-to-child transmission program in a resource-rich setting », *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 30, nº 5, mai 2011, p. 408-412. doi : 10.1097/INF.0b013e31820614bd.
387. Ariane ALIMENTI et autres, *Infant Zidovudine Prophylaxis for PMTCT: Is 4 Weeks Enough? Data from the Canadian Perinatal HIV/AIDS Surveillance*, 25th Canadian Conference on HIV/AIDS Research, Winnipeg (Manitoba), 12-15 mai 2016, Présentation nº CS1.6, *Abrégés*, p. 7. Également disponible en ligne : https://www.cahr-acrv.ca/wp-content/uploads/2015/10/CAHR16-Abstracts-for-web-Final.pdf.
388. Rebeca LAHOZ et autres, « Antiretroviral-related hematologic short-term toxicity in healthy infants: implications of the new neonatal 4-week zidovudine regimen », *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 29, nº 4, avril 2010, p. 376-379. doi : 10.1097/INF.0b013e3181c81fd4. [Brief Reports].
389. Elaine LAU et autres, « Nevirapine pharmacokinetics and safety in neonates receiving combination antiretroviral therapy for prevention of vertical HIV transmission », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 74, nº 5, 15 avril 2017, p. 493-498. doi : 10.1097/QAI.0000000000001291.
390. Fatima W. KAKKAR et autres, « Safety of combination antiretroviral prophylaxis in high-risk HIV-exposed newborns: a retrospective review of the Canadian experience », *Journal of the International AIDS Society*, vol. 19, nº 1, publié en ligne le 12 février 2016, article nº 20520, 6 p. doi : 10.7448/IAS.19.1.20520. [Short Report].

391. Hiwot T. HAILE-SELASSIE, Claire L. TOWNSEND et Patricia A. TOOKEY, « Use of neonatal post-exposure prophylaxis for prevention of mother-to-child HIV transmission in the UK and Ireland, 2001-2008 », *HIV Medicine*, vol. 12, nº 7, août 2011, p. 422-427. doi : 10.1111/j.1468-1293.2010.00902.x.

392. Kathleen McKEEGAN, Richard RUTSTEIN et Elizabeth ROWENTHAL, « Postnatal infant HIV prophylaxis: a survey of U.S. practice », *AIDS Patient Care and STDs*, vol. 25, nº 1, janvier 2011, p. 1-4. doi : 10.1089/apc.2010.0255.

393. Charles S. CHASELA et autres, « Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission », *The New England Journal of Medicine*, vol. 362, nº 24, 17 juin 2010, p. 2271-2281. doi : 10.1056/NEJMoa0911486.

394. Stephanie BISPO et autres, « Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: a systematic review and meta-analysis », *Journal of the International AIDS Society*, vol. 20, nº 1, 2017, article nº 21251, 8 p. doi : 10.7448/IAS.20.1.21251.

395. Patricia M. FLYNN et autres, *Association of Maternal Viral Load and CD4 Count with Perinatal HIV-1 Transmission Risk during Breastfeeding in the PROMISE Postpartum Component*, 22nd International AIDS Conference, Amsterdam (Pays-Bas), 23-27 juillet 2018, Affiche nº THPEB115. Également disponible en ligne : http://regist2.virology-education.com/presentations/2018/10PED/36_Flynn.pdf.

396. Sophie LOW-BEER et autres, « Adherence to triple therapy and viral load response », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 23, nº 4, 1er avril 2000, p. 360-361. Également disponible en ligne : https://journals.lww.com/jaids/Citation/2000/04010/Adherence_to_Triple_Therapy_and_Viral_Load.14.aspx. [Letters to the Editor].

397. Patricia GARCÍA DE OLALLA et autres, « Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients », *Journal of Acquired Immune Deficiency*

Syndromes, vol. 30, nº 1, 1er mai 2002, p. 105-110. doi : 10.1097/00042560-200205010-00014.

398. David L. PATERSON et autres, « Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection », *Annals of Internal Medicine*, vol. 133, nº 1, 4 juillet 2000, p. 21-30. doi : 10.7326/0003-4819-133-1-200007040-00004.
399. Evan WOOD et autres, « Is there a baseline CD4 cell count that precludes a survival response to modern antiretroviral therapy? », *AIDS*, vol. 17, nº 5, 28 mars 2003, p. 711-720. doi : 10.1097/00002030-200303280-00009.
400. William G. POWDERLY et autres, « Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 13, nº 14, 1er octobre 1999, p. 1873-1880. doi : 10.1097/00002030-199910010-00009.
401. Traci E. YAMASHITA et autres, « Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study », *AIDS*, vol. 15, nº 6, 13 avril 2001, p. 735-746. doi : 10.1097/00002030-200104130-00009.
402. Jean B. NACHEGA et autres, « Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes », *Annals of Internal Medicine*, vol. 146, nº 8, 17 avril 2007, p. 564-573. doi : 10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00007.
403. Ajay K. SETHI et autres, « Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 37, nº 8, 15 octobre 2003, p. 1112-1118. doi : 10.1086/378301.
404. P. Richard HARRIGAN et autres, « Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naive cohort initiating triple antiretroviral therapy », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 191, nº 3, 1er février 2005, p. 339-347. doi : 10.1086/427192.

405. Robert S. HOGG et autres, « Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up », *AIDS*, vol. 16, nº 7, 3 mai 2002, p. 1051-1058. doi : 10.1097/00002030-200205030-00012.

406. Jean B. NACHEGA et autres, « Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIV-infected South African adults », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 43, nº 1, septembre 2006, p. 78-84. doi : 10.1097/01.qai.0000225015.43266.46.

407. Evan WOOD et autres, « Impact of baseline viral load and adherence on survival of HIV-infected adults with baseline CD4 cell counts ≥ 200 cells/microl », *AIDS*, vol. 20, nº 8, 12 mai 2006, p. 1117-1123. doi : 10.1097/01.aids.0000226951.49353.ed.

408. David R. BANGSBERG et autres, « Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS », *AIDS*, vol. 15, nº 9, 15 juin 2001, p. 1181-1183. doi : 10.1097/00002030-200106150-00015. [Research Letters].

409. Franco MAGGIOLO et autres, « Effect of adherence to HAART on virologic outcome and on the selection of resistance-conferring mutations in NNRTI- or PI-treated patients », *HIV Clinical Trials*, vol. 8, nº 5, octobre 2007, p. 282-292. doi : 10.1310/hct0805-282.

410. David R. BANGSBERG, Andrew R. MOSS et Steven G. DEEKS, « Paradoxes of adherence and drug resistance to HIV antiretroviral therapy », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 53, nº 5, mai 2004, p. 696-699. doi : 10.1093/jac/dkh162.

411. David R. BANGSBERG et autres, « Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness », *AIDS*, vol. 20, nº 2, 9 janvier 2006, p. 223-231. doi : 10.1097/01.aids.0000199825.34241.49.

412. David R. BANGSBERG et Steven G. DEEKS, « Is average adherence to HIV antiretroviral therapy enough? », *Journal of General Internal Medicine*, vol. 17, nº 10, octobre 2002, p. 812-813. doi : 10.1046/j.1525-1497.2002.20812.x.

413. Franco MAGGIOLO et autres, « Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 40, nº 1, 1er janvier 2005, p. 158-163. doi : 10.1086/426595.

414. David R. BANGSBERG, « Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 43, nº 7, 1er octobre 2006, p. 939-941. doi : 10.1086/507526. [Brief Report].

415. Calvin J. COHEN et autres, « Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials », *AIDS*, vol. 27, nº 6, 27 mars 2013, p. 939-950. doi : 10.1097/QAD.0b013e32835cee6e.

416. Martin S. KING, Scott C. BRUN et Dale J. KEMPF, « Relationship between adherence and the development of resistance in antiretroviral-naive, HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir or nelfinavir », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 191, nº 12, 15 juin 2005, p. 2046-2052. doi : 10.1086/430387.

417. Brian CONWAY, « The role of adherence to antiretroviral therapy in the management of HIV infection », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 45, nº suppl. 1, 1er juin 2007, p. S14-S18. doi : 10.1097/QAI.0b013e3180600766.

418. Stephen TAYLOR et autres, « Stopping antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 21, nº 13, 20 août 2007, p. 1673-1682. doi : 10.1097/qad.0b013e3281c61394.

419. Edwin DEJESUS, *Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Demonstrates Comparable Efficacy and Favorable Tolerability to Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir DF in Patients with Adherence <95% and <90%,* IDWeek [Infections Diseases Society of America Conference], San Diego (Californie), 16-21 octobre 2012, Affiche nº 1350. Également disponible en ligne : https://idsa.confex.com/idsa/2012/webprogram/Paper37574.html.

420. Jayvant HEERA et autres, *Virologival Correlates Associated with Treatment Failure at Week 48 in the Phase 3 Study of Maraviroc in Treatment-Naive Patients*, 15th Conference

on Retroviruses and Opportunistic Infection, Boston (Massachusetts), 3-6 février 2008, Abrégé nº 40LB. Également disponible en ligne : http://www.natap.org/2008/CROI/MVCEFVNaivesCROI.pdf.

421. Carol E. GOLIN, Scott R. SMITH et Susan REIF, « Adherence counseling practices of generalist and specialist physicians caring for people living with HIV/AIDS in North Carolina », *Journal of General Internal Medicine*, vol. 19, nº 1, janvier 2004, p. 16-27. doi : 10.1111/j.1525-1497.2004.21151.x.
422. Frederick L. ALTICE, Farzad MOSTASHARI et Gerald FRIEDLAND, « Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 28, nº 1, 1er septembre 2001, p. 47-58. doi : 10.1097/00042560-200109010-00008.
423. Fabrizio STARACE et autres, « Depression is a risk factor for suboptimal adherence to highly active antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, nº suppl. 3, 15 décembre 2002, p. S136-s139. doi : 10.1097/00126334-200212153-00010.
424. Anne-Déborah BOUHNIK et autres, « Nonadherence among HIV-infected injecting drug users: the impact of social instability », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, nº suppl. 3, 15 décembre 2002, p. S149-S153. doi : 10.1097/00126334-200212153-00013.
425. Julia H. ARNSTEN et autres, « Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users », *Journal of General Internal Medicine*, vol. 17, nº 5, mai 2002, p. 377-381. doi : 10.1046/j.1525-1497.2002.10644.x.
426. Adriana AMMASSARI et autres, « Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 28, nº 5, 15 décembre 2001, p. 445-449. doi : 10.1097/00042560-200112150-00006. [Brief Report].

427. Blake MAX et Renslow SHERER, « Management of the adverse effects of antiretroviral therapy and medication adherence », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 30, nº suppl. 2, juin 2000, p. S96-S116. doi : 10.1086/313859.

428. Jeannette R. ICKOVICS et Christina S. MEADE, « Adherence to antiretroviral therapy among patients with HIV: a critical link between behavioral and biomedical sciences », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, nº suppl. 3, 15 décembre 2002, p. S98-S102. doi : 10.1097/00126334-200212153-00002.

429. N. SINGH et autres, « Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance », *AIDS Care*, vol. 8, nº 3, juin 1996, p. 261-269. doi : 10.1080/09540129650125696.

430. Michael L. TAPPER, « Simplifying antiretroviral therapy » », *The AIDS Reader*, vol. 14, nº 7, juillet 2004, p. 355-360, 367-371. PMID: 15282865.

431. Ami J. CLAXTON, Joyce CRAMER et Courtney PIERCE, « A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance », *Clinical Therapeutics*, vol. 23, nº 8, 1er août 2001, p. 1296-1310. doi : 10.1016/s0149-2918(01)80109-0.

432. Salla MUNRO et autres, « A review of health behaviour theories: how useful are these for developing interventions to promote long-term medication adherence for TB and HIV/AIDS? », *BMC Public Health*, vol. 7, nº 1, 11 juin 2007, article nº 104, 16 p. doi : 10.1186/1471-2458-7-104.

433. Toni TUGENBERG, Norma C. WARE et Monique A. WYATT, « Paradoxical effects of clinician emphasis on adherence to combination antiretroviral therapy for HIV/AIDS », *AIDS Patient Care and STDs*, vol. 20, nº 4, avril 2006, p. 269-274. doi : 10.1089/apc.2006.20.269.

434. David R. BANGSBERG et autres, « Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 26, nº 5, 15 avril 2001, p. 435-442. PMID: 11391162.

435. David R. BANGSBERG, « Monitoring adherence to HIV antiretroviral therapy in routine clinical practice: the past, the present, and the future », *AIDS and Behavior*, vol. 10, nº 3, mai 2006, p. 249-251. doi : 10.1007/s10461-006-9121-7.

436. David L. PATERSON, Brian POTOSKI et Blair CAPITANO, « Measurement of adherence to antiretroviral medications », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 31, nº suppl. 3, 15 décembre 2002, p. S103-S106. doi : 10.1097/00126334-200212153-00003.

437. Gaston GODIN, Camille GAGNÉ et Herminé NACCACHE, « Validation of a self-reported questionnaire assessing adherence to antiretroviral medication », *AIDS Patient Care and STDs*, vol. 17, nº 7, juillet 2003, p. 325-332. doi : 10.1089/108729103322231268.

438. Jane M. SIMONI et autres, « Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: a review with recommendations for HIV research and clinical management », *AIDS and Behavior*, vol. 10, nº 3, mai 2006, p. 227-245. doi : 10.1007/s10461-006-9078-6.

439. Alan WINSTON et Marta BOFFITO, « The management of HIV-1 protease inhibitor pharmacokinetic interactions », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 56, nº 1, juillet 2005, p. 1-5. doi : 10.1093/jac/dki184.

440. Shufeng ZHOU et autres, « Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs », *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 44, nº 3, mars 2005, p. 279-304. doi : 10.2165/00003088-200544030-00005.

441. Jennifer R. KING et autres, « Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy », *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 43, nº 5, avril 2004, p. 291-310. doi : 10.2165/00003088-200443050-00003.

442. Gary H. WYNN et autres, « Med-psych drug-drug interactions update. Antiretrovirals, part III: Antiretrovirals and drugs of abuse », *Psychosomatics*, vol. 46, nº 1, janvier-février 2005, p. 79-87. doi : 10.1176/appi.psy.46.1.79.

443. Stephen C. PISCITELLI et autres, « Indinavir concentrations and St John's wort », *The Lancet*, vol. 355, nº 9203, 12 février 2000, p. 547-548. Doi : 10.1016/S0140-6736(99)05712-8.

Compte tenu de l'évolution rapide des connaissances, les choix de régimes thérapeutiques peuvent être faits de concert avec un clinicien expérimenté dans le suivi des personnes infectées par le VIH. À cet effet, les professionnels de la santé peuvent téléphoner au *service de consultation sur le SIDA* offert par le Service des maladies virales chroniques du Centre universitaire de santé McGill, au 1 800 363-4814 (extérieur de Montréal) ou au 514 849-5520 (Montréal). Ils peuvent aussi communiquer avec le Programme national de mentorat sur le VIH et les hépatites. Celui-ci offre des activités (symposiums, webinaires, conférences, rencontres d'experts, stages cliniques, etc.) qui permettent de répondre aux besoins des professionnels sur des plateformes de diffusion adaptées ; de plus, il publie une infolettre et dispose d'un centre de documentation. Pour en savoir plus : pnmvh.org.

Le présent document fait état des recommandations relatives à l'utilisation des médicaments antirétroviraux dans le traitement des adultes infectés par le VIH. Cette version intégrale inclut les rapports et les analyses des données ayant servi à formuler ces recommandations. Une version résumée de ce document est aussi mise en ligne sur le site Web du ministère de la Santé et des Services sociaux.

msss.gouv.qc.ca

Santé et Services sociaux Québec

22-337-01W