

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 8 Avril 2026
Par Juliette Faillie

**Mise à jour du suivi thérapeutique pharmacologique des
antirétroviraux au laboratoire de toxicologie du CHU de Lille**

Membres du jury :

Président :

Professeur Annabelle DUPONT

Professeur des Universités – Département de
pharmacie – UFR3S – Université de Lille,
UMR Inserm 1011 – Laboratoire de Recherche
J & K – Université de Lille,
Praticien Hospitalier – CHU de Lille – Centre de
Biologie Pathologie – Laboratoire d'Hémostase

Directrice de thèse :

Docteur Marie LENSKI

Praticien Hospitalier – CHU de Lille – Centre de
Biologie Pathologie – Laboratoire de Toxicologie

Assesseurs :

Professeur Olivier ROBINEAU

Professeur des Universités – Département de
médecine – UFR3S – Université de Lille,
Praticien Hospitalier – Service Universitaire des
Maladies Infectieuses et du Voyageur –
CH de Tourcoing

Docteur Benjamin HENNART

Praticien Hospitalier – CHU de Lille – Centre de
Biologie Pathologie – Laboratoire de Toxicologie

Docteur Pauline COULON

Praticien Hospitalier – CHU de Lille – Centre de
Biologie Pathologie – Laboratoire de Virologie

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 8 Avril 2026
Par Juliette Faillie

**Mise à jour du suivi thérapeutique pharmacologique des
antirétroviraux au laboratoire de toxicologie du CHU de Lille**

Membres du jury :

Président :

Professeur Annabelle DUPONT

Professeur des Universités – Département de
pharmacie – UFR3S – Université de Lille,
UMR Inserm 1011 – Laboratoire de Recherche
J & K – Université de Lille,
Praticien Hospitalier – CHU de Lille – Centre de
Biologie Pathologie – Laboratoire d’Hémostase

Directrice de thèse :

Docteur Marie LENSKI

Praticien Hospitalier – CHU de Lille – Centre de
Biologie Pathologie – Laboratoire de Toxicologie

Assesseurs :

Professeur Olivier ROBINEAU



Professeur des Universités – Département de
médecine – UFR3S – Université de Lille,
Praticien Hospitalier – Service Universitaire des
Maladies Infectieuses et du Voyageur –
CH de Tourcoing

Docteur Benjamin HENNART

Praticien Hospitalier – CHU de Lille – Centre de
Biologie Pathologie – Laboratoire de Toxicologie

Docteur Pauline COULON

Praticien Hospitalier – CHU de Lille – Centre de
Biologie Pathologie – Laboratoire de Virologie

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 1/11

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR35

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA



Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)


Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/11


M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/11

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86



Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82



	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/11

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/11



M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/11

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/11

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/11

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)


Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/11


M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 11/11

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Remerciements

A ma Présidente de jury,

Madame le Professeur Annabelle Dupont,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Je tiens également à vous exprimer ma gratitude pour votre disponibilité ainsi que pour votre soutien dans ce projet canadien qui me tient à cœur. Je vous adresse l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon respect le plus sincère.

A mes assesseurs,

Monsieur le Professeur Olivier Robineau,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et suis honorée de pouvoir vous présenter mon travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Benjamin Hennart,

Je suis très heureuse que tu fasses partie de ce jury et te remercie d'apporter ton expertise pharmacologique à ce travail. L'apprentissage à tes côtés, toujours accompagné d'une touche d'humour est particulièrement agréable et très enrichissant.

Madame le Docteur Pauline Coulon,

Je te remercie chaleureusement pour ta présence dans ce jury. Tes conseils avisés, ta bienveillance et ta disponibilité m'ont été d'une aide précieuse tout au long de ce travail.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Marie Lenski,

Je tiens sincèrement à te remercier pour avoir accepté d'encadrer ce travail et pour m'avoir proposé ce sujet passionnant. J'ai été très heureuse de mener ce projet à tes côtés. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité, tes précieux conseils et pour ton soutien, tant professionnel que personnel. Tu es un exemple pour moi.

Sommaire

I. Introduction.....	27
II. Rationnel	29
II. 1. Virus de l'Immunodéficience Humaine.....	29
II. 1.1. Découverte.....	29
II. 1.2. Quelques données épidémiologiques	29
II. 1.3. Caractéristiques virales et cycle de réplication	30
II. 1.3.1. Structure des particules virales.....	30
II. 1.3.2. Multiplication du virus	30
II. 1.4. Transmission.....	31
II. 1.5. Analyses immuno-virologiques	32
II. 1.5.1. Diagnostic du VIH.....	32
II. 1.5.2. Quantification de la charge virale	34
II. 1.5.3. Numération des sous-populations lymphocytaires T	35
II. 1.5.4. Génotypage de résistance aux antirétroviraux	35
II. 1.6. Physiopathologie et clinique.....	36
II. 1.6.1. Physiopathologie	36
II. 1.6.2. Clinique	36
II. 2. Les antirétroviraux	37
II. 2.1. Indications et objectifs du traitement.....	37
II. 2.2. Classes d'antirétroviraux.....	38
II. 2.3. Prise en charge des patients vivant avec le VIH-1	41
II. 2.3.1. Principaux schémas thérapeutiques.....	41
II. 2.3.2. Adaptation du traitement en situation de succès virologique	43
II. 2.4. Prophylaxie pré et post-exposition	44
II. 2.5. Les facteurs clés du succès thérapeutique	45
II. 2.5.1. Liés au patient	45
II. 2.5.2. Liés à la molécule.....	46
II. 2.5.3. Liés au virus	47
II. 3. Le suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux.....	48
II. 3.1. Généralités sur le suivi thérapeutique pharmacologique.....	48

II. 3.2. Les antirétroviraux : de bons candidats au suivi thérapeutique pharmacologique ?	49
II. 3.2.1. Relation concentration/efficacité/toxicité.....	50
II. 3.2.2. Importantes variabilités interindividuelles	53
II. 3.2.3. Impact de la pharmacogénétique	57
II. 3.2.4. Interactions médicamenteuses	58
II. 3.2.5. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux.....	59
II. 3.3. Indications du suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux ...	61
II. 3.4. Focus sur le suivi thérapeutique pharmacologique de l'association cabotégravir/rilpivirine <i>long-acting</i>	62
II. 3.4.1. Relation concentration/efficacité.....	62
II. 3.4.2. Importante variabilité interindividuelle.....	62
II. 3.4.3. Interactions médicamenteuses	63
II. 3.4.4. Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique.....	63
II. 3.4.5. Indications du suivi thérapeutique pharmacologique de l'association cabotégravir/rilpivirine <i>long acting</i>	64
II. 4. Dosage des antirétroviraux.....	65
II. 5. Qualité au laboratoire	66
III. Travail personnel	67
III. 1. Méthodologie	67
III. 2. État des lieux et diagnostic qualité - <i>Plan</i>	67
III. 2.1. État des lieux du suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux au laboratoire de toxicologie de Lille.....	67
III. 2.1.1. Généralités	67
III. 2.1.2. Description de la méthode de dosage existante	68
III. 2.1.3. Interprétation des résultats	71
III. 2.2. Identification des points d'amélioration et plan d'action	71
III. 2.2.1. Au niveau pré-analytique	71
III. 2.2.2. Au niveau analytique	71
III. 2.2.3. Au niveau post-analytique	72
III. 2.2.4. Illustration sous forme de diagramme d'Ishikawa	73
III. 3. Mise en œuvre - <i>Do</i>	75
III. 3.1. Au niveau pré-analytique	75
III. 3.1.1. Mise à jour de la fiche de renseignements	75

III. 3.1.2. Mise à jour du catalogue des analyses.....	75
III. 3.1.3. Information des prescripteurs	75
III. 3.2. Au niveau analytique.....	76
III. 3.2.1. Mise en place du dosage de la doravirine	76
III. 3.2.2. Modification de la méthode pour le dosage du ténofovir	77
III. 3.2.3. Suppression des dilutions systématiques.....	77
III. 3.3. Au niveau post-analytique.....	78
III. 3.3.1. Mise à jour du paramétrage informatique	78
III. 3.3.2. Mise en place de ressources d'aide à la validation biologique	78
III. 4. Vérification des actions mises en œuvre – <i>Check</i>	83
III. 4.1. Au niveau pré-analytique	83
III. 4.2. Au niveau analytique.....	83
III. 4.2.1. Méthodologie de la validation de la méthode.....	83
III. 4.2.2. Performances globales de la méthode	84
III. 4.2.3. Focus sur les performances analytiques obtenues pour le dosage de la doravirine.....	88
III. 4.2.4. Focus sur les performances analytiques obtenues pour le dosage du cabotégavir.....	88
III. 4.2.5. Focus sur les performances analytiques obtenues pour le dosage du ténofovir.....	88
III. 4.3. Au niveau post-analytique.....	90
III. 5. Points d'améliorations par rapport aux objectifs initiaux et perspectives – <i>ACT</i>	90
III. 5.1. Points d'améliorations à poursuivre	90
III. 5.1.1. Au niveau analytique	90
III. 5.1.2. Au niveau post-analytique	91
III. 5.2. Perspectives	92
III. 5.2.1. Nouveau cycle PDCA.....	92
III. 5.2.2. Autres matrices.....	92
III. 5.2.3. Commercialisation de nouvelles molécules	93
IV. Conclusion	95
Références	96
Annexe 1 : Fiche de renseignements cliniques	109
Annexe 2 : Compte rendu type pour les résultats de dosage d'antirétroviraux.....	110

Annexe 3 : Suivi thérapeutique - éléments pharmacocinétiques des antirétroviraux	115
Annexe 4 : Fiche de renseignements cliniques transmise au laboratoire pour demande de dosage de cabotégravir et rilpivirine	128

Liste des tables

Tableau 1 : Mécanisme d'action des antirétroviraux commercialisés en 2025/2026	39
Tableau 2 : Associations à utiliser préférentiellement pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral chez une personne vivant avec le VIH-1 – HAS, Août 2024 (38)	41
Tableau 3 : Relation concentration/efficacité selon les différentes classes d'antirétroviraux	50
Tableau 4 : Variabilité pharmacocinétique individuelle selon les classes d'antirétroviraux	53
Tableau 5 : Potentiel d'interactions médicamenteuses selon les classes d'antirétroviraux (112)	58
Tableau 6 : Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux selon les classes pharmacologiques – HAS, août 2024 (38)	60
Tableau 7 : Liste des associations contre-indiquées et non recommandées avec le cabotégravir et/ou la rilpivirine - ANRS	63
Tableau 8 : Conditions chromatographiques	69
Tableau 9 : Paramètres de détection des différents antirétroviraux du panel	70
Tableau 10 : Paramètres de détection de la doravirine	76
Tableau 11 : Commentaires pour la validation des dosages de cabotégravir/rilpivirine long-acting	83
Tableau 12 : Données de validation de méthode pour l'ensemble des ARV du panel par CL-SM/SM	86
Tableau 13 : Concentrations en cabotégravir mesurées sur les échantillons AV2505 et AV2506	90

Liste des figures

Figure 1 : Structure du VIH d'après Creuzet et al. (16).....	30
Figure 2 : Cycle de réplication du VIH d'après Rogez et al. (29)	31
Figure 3 : Algorithme de diagnostic du VIH – ANRS/CNS, Mars 2024 (36).....	33
Figure 4 : Histoire naturelle de l'infection et évolution de la CV et du taux de LT CD4 (41)	37
Figure 5 : Schéma d'administration de l'association cabotégravir/rilpivirine (58).....	44
Figure 6 : Diminution de la charge virale (\log_{10}) après 7 à 15 jours de traitement d'après Peytavin G. (65).....	46
Figure 7 : Principe de la barrière génétique à la résistance d'un antirétroviral (67)..	47
Figure 8 : Évolution des concentrations en fonction du temps pour un médicament administré toutes les 24 heures par voie orale d'après Schmitt (70)	49
Figure 9 : Diagramme d'Ishikawa ou diagramme des 5M permettant l'identification d'axes d'amélioration afin d'optimiser le suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux.....	74
Figure 10 : Chromatogramme de la doravirine ($t_r = 1,81$ min) et spectre de masse des ions fils (m/z 315,2 et 112,0).....	76
Figure 11 : Résultats de dosage de cabotégravir et rilpivirine chez un patient dont la concentration en cabotégravir est supérieure à la limite de linéarité	77
Figure 12 : Stratégie d'interprétation des concentrations plasmatiques d'antirétroviraux en cas de suspicion d'inefficacité.....	80
Figure 13 : Stratégie d'interprétation des concentrations plasmatiques d'antirétroviraux en cas de suspicion de toxicité ou d'effets indésirables.....	81
Figure 14 : Roue de Deming.....	92

Abréviations

3TC	lamivudine
ABC	abacavir
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ANRS	Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites
ARN	Acide Ribonucléique
ARS	Agence Régionale de Santé
ARV	Antirétroviraux
ATV	atazanavir
AUC	Aire Sous la Courbe
BIC	bictégravir
CAB	cabotégravir
CV	Charge Virale
CL-SM/SM	Chromatographie Liquide couplée à la Spectrométrie de Masse en tandem
CIQ	Contrôle Interne de Qualité
CYP450	Cytochrome P450
CMV	Cytomégalovirus
C_{max}	Concentration Maximale
C_{min}	Concentration Minimale
C_{res}	Concentration Résiduelle
C_{Var}	Coefficient de Variation
DBS	<i>Dried-Blood-Spot</i>
DOR	doravirine
DRV	darunavir
DTG	dolutégravir
EFV	efavirenz
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay</i>

ETR	etravirine
EVG	élvitégravir
FE	Femme Enceinte
FTC	emtricitabine
FTR	fostemsavir
g	glycoprotéine
HAART	<i>Highly active antiretroviral therapy</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HTLV	<i>Human Lymphotropic T Viruses</i>
IB	<i>Immunoblot</i>
IF	Inhibiteur de Fusion
IM	Interactions Médicamenteuses
IMC	Indice de Masse Corporel
INI	Inhibiteurs de l'Intégrase
INNTI	Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
INTI	Inhibiteurs Nucléotidiques/nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
IP	Inhibiteurs de Protéases
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
LA	<i>Long-acting</i>
LAV	<i>Lymphadenopathy Associated Virus</i>
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LEN	lenacapavir
LL	Limite de Linéarité
LOD	Limites de Détection
LOQ	Limite basse de Quantification
LPV	lopinavir
LT CD4	Lymphocytes T CD4
LT CD8	Lymphocytes T CD8
MVC	maraviroc

MRM	<i>Multiple Reaction Monitoring</i>
NVP	névirapine
p	protéine
PCR	<i>Polymerisation Chain Reaction</i>
PDCA	<i>Plan, Do, Act, Check</i>
PI	Primo-Infection
PrEP	Prophylaxie Pré-Exposition
PVVIH	Personne Vivant avec le VIH
RAL	raltégravir
RPV	rilpivirine
RTV	ritonavir
SFPT	Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique
SIDA	Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
SIL	Système Informatique de Laboratoire
STP	Suivi Thérapeutique Pharmacologique
T20	enfuvirtide
TAF	fumarate de ténofovir alafénamide
TAR	Traitement Antirétroviral
TDF	fumarate de ténofovir disoproxil
TI	Transcriptase Inverse
TPE	Traitement préventif Post-Exposition
TROD	Tests Rapides d'Orientation Diagnostics
UGT	UDP-Glucosyltransférase
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WB	<i>Western Blot</i>
ZDV	zidovudine

I. Introduction

Le laboratoire de Toxicologie du Centre Hospitalo-Universitaire de Lille, situé au sein du Centre de Biologie-Pathologie, participe à la prise en charge médicale des patients à travers la recherche et le dosage de médicaments, de drogues ou de métaux dans des contextes de suivi thérapeutique pharmacologique, d'intoxication, de soumission chimique ou encore de pathologies d'origines environnementales et professionnelles. Il dispose également d'une activité de pharmacogénétique et d'expertise médico-légale. Il s'appuie sur un parc analytique varié incluant des outils de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse de pointe présentant une grande sensibilité et spécificité.

Le suivi thérapeutique pharmacologique consiste à mesurer la concentration sanguine d'un médicament administré à un patient afin de la maintenir dans une zone efficace et non toxique appelée fenêtre thérapeutique. Le laboratoire propose actuellement la réalisation de ce suivi pour de nombreuses molécules dont les principales appartiennent aux classes suivantes : antibiotiques (bêta-lactamines, antituberculeux), antifongiques, antirétroviraux, antiviraux, antiépileptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, cardiotropes... Les antirétroviraux sont indiqués dans la prise en charge des personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine et ont permis une amélioration majeure du pronostic de ces patients. En permettant une suppression durable de la réplication virale, ces traitements ont transformé l'évolution de cette maladie qui est désormais considérée comme une infection chronique contrôlable sous traitement. En août 2024, la Haute Autorité de Santé en collaboration avec le Conseil National du SIDA et des hépatites virales et l'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales a actualisé les recommandations relatives à la prise en charge thérapeutique curative et préventive des personnes exposées et/ou vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine. Dans ce contexte, il apparaît pertinent de réévaluer les pratiques relatives au suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux.

Ainsi, l'objectif principal de cette thèse est de faire un état des lieux du processus de dosage des antirétroviraux au laboratoire de toxicologie de Lille afin d'identifier des perspectives d'améliorations et d'apporter les modifications nécessaires sur les plans pré-analytiques, analytiques et post-analytiques. Ce travail s'appuie sur une revue de littérature portant sur le suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux ainsi que sur un dialogue avec les cliniciens prescripteurs de la région dans le but d'identifier les attentes en pratique clinique.

II. Rationnel

II. 1. Virus de l'Immunodéficience Humaine

II. 1.1. Découverte

En 1983, Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier, chercheurs à l'institut Pasteur, isolent pour la première fois un virus inconnu à partir d'un ganglion lymphatique d'un patient malade et le nomment « *Lymphadenopathy Associated Virus* » (LAV). A cette époque, ils le classent comme un nouvel isolat appartenant à la famille des rétrovirus T lymphotropes au même titre que les virus *Human Lymphotropic T viruses* (HTLV) 1 et 2 (1). Pour ces travaux, ils remporteront le prix Nobel de médecine en 2008. En parallèle, les lymphocytes T CD4 (LT CD4) sont identifiés comme cible principale de ce virus et leur destruction est associée au Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA). En 1984, l'équipe américaine du Docteur Robert C. Gallo du *National Institute of Health* décrit elle aussi un rétrovirus similaire, isolé à partir de patients atteints du SIDA, qu'ils nomment HTLV-3 (2). En 1986, la communauté scientifique internationale reconnaît finalement que les virus dénommés LAV côté français et HTLV-3 côté américain correspondent en réalité au même virus. Il est ensuite renommé Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) communément appelé VIH-1 (3,4).

Le VIH-2 a été découvert peu de temps après, en 1986, par l'équipe de virologie de l'institut Pasteur de Luc Montagnier en collaboration avec François Clavel suite à l'isolement chez deux patients atteints du SIDA en Afrique de l'Ouest d'un virus aux propriétés biologiques et morphologiques similaires mais différent du VIH-1 par certains de ses composants antigéniques (5).

II. 1.2. Quelques données épidémiologiques

Dans le monde en 2024 (données ONU-SIDA) :

- 40,8 millions de personnes vivaient avec le VIH ;
- 1,3 millions de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH ;
- 630 000 personnes sont décédées de maladies liées au SIDA ;
- 31,6 millions de personnes avaient accès à une thérapie antirétrovirale (6).

En France (données Santé Publique France) :

- En 2022, environ 180 000 personnes vivaient avec le VIH (7) ;
- En 2024, 8,5 millions de sérologies VIH ont été réalisées et environ 5100 personnes ont découvert leur séropositivité VIH. Le taux d'incidence du VIH, défini comme étant le nombre de personnes nouvellement contaminées en France, est estimé à 4,9 pour 100 000 habitants (8).

II. 1.3. Caractéristiques virales et cycle de réplication

II. 1.3.1. Structure des particules virales

Le VIH est un virus de la famille des *Retroviridae* (virus à Acide Ribonucléique (ARN)) (1) appartenant au genre *Lentivirus* (9) de forme sphérique mesurant 100 à 120 nanomètres de diamètre. Il possède un génome monocaténaire diploïde de polarité positive. Cela signifie qu'il contient deux molécules d'ARN simple brin de polarité positive codant pour neuf gènes. En plus des trois principaux gènes de structure (*gag*, *pol* et *env*), les VIH ont six gènes supplémentaires codant pour des protéines régulant la multiplication virale (10). Son enveloppe, dérivée de la membrane plasmique de la cellule hôte, comporte les glycoprotéines (gp) d'attachement gp120 à la surface (11) et gp41 transmembranaire (12) obtenues suite au clivage de la gp160 par une protéase cellulaire (13). Sa capside est conique (14) et principalement constituée de la protéine (p) p24 (15) (Figure 1).

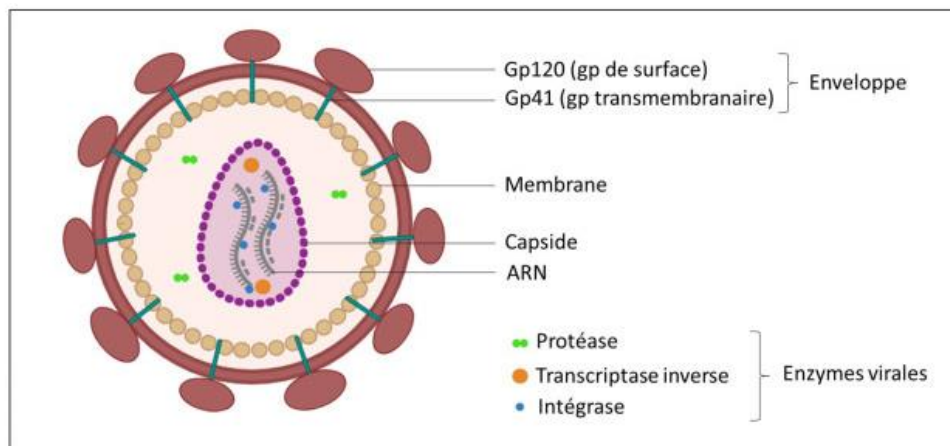


Figure 1 : Structure du VIH d'après Creuzet et al. (16)

II. 1.3.2. Multiplication du virus

Le cycle de réplication du VIH se déroule en plusieurs étapes (17) (Figure 2). Tout d'abord le virus se fixe par l'intermédiaire de la gp120 sur le récepteur CD4 de la cellule hôte (18,19). Cette fixation entraîne une modification conformationnelle de la gp120 ce qui lui permet de se fixer sur les corécepteurs membranaires CCR5 (20) ou CXCR4 (21) selon le type cellulaire. Par la suite, le repliement sur elle-même de la gp41 permet la fusion de la membrane cellulaire avec la membrane virale initiant l'entrée du virion dans la cellule cible (22).

Dans le cytoplasme, l'ARN est rétrotranscrit en Acide Désoxyribonucléique (ADN) par la transcriptase inverse (TI) virale (une ADN polymérase ARN dépendante) (23,24). Cette enzyme ne dispose pas de mécanisme de correction ce qui génère fréquemment des erreurs à l'origine, entre autres, de la variabilité génétique du VIH (25). Après décapsidation, l'ADN nouvellement formé et les enzymes virales sont libérés dans le noyau. Puis, l'ADN viral s'insère dans l'ADN cellulaire de l'hôte par ses extrémités

terminales appelées *Long Terminal Repetition* sous l'action d'une intégrase (26). Cet ADN viral intégré, dit ADN proviral, permet l'établissement d'un réservoir chez les individus infectés (c'est ce qui explique que l'infection par ce virus soit définitive). Une partie de l'ADN proviral va rester à l'état latent, tandis que l'autre va être transcrite par l'ARN polymérase II cellulaire en plusieurs ARN messagers codant pour différentes protéines régulatrices (Tat, Rev) et structurales (Gag, Pol, Env) (27).

Pour finir, les protéines virales et le génome nouvellement formés sont assemblés à la membrane plasmique afin de constituer les nouveaux virions qui seront libérés par bourgeonnement cellulaire (28).

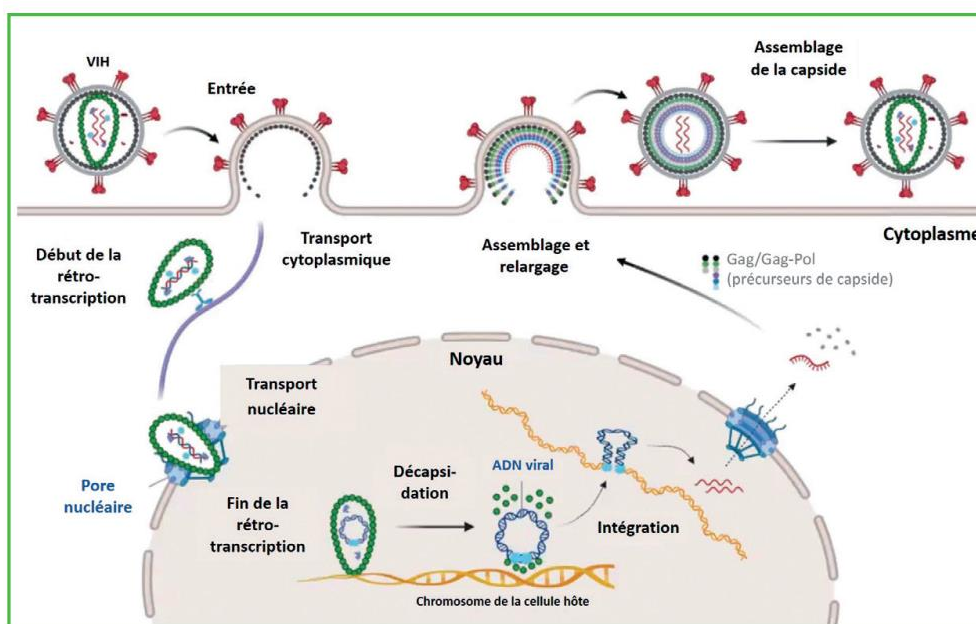


Figure 2 : Cycle de réplication du VIH d'après Rogez et al. (29)

II. 1.4. Transmission

Le VIH se transmet principalement par voie sexuelle via le sperme, le liquide séminal, les sécrétions vaginales ou le liquide anal lors de contacts étroits et non protégés avec un risque variable selon le type de rapport. Un seul rapport sexuel non protégé peut suffire à transmettre la maladie. Certains facteurs augmentent le risque de transmission tels que les rapports anaux, la présence de lésions génitales ou de saignements, la co-infection par d'autres virus sexuellement transmissibles, la présence d'une quantité de virus importante dans les sécrétions vaginales ou encore l'absence d'usage du préservatif (30). Il peut également se transmettre par voie sanguine notamment lors du partage de matériel souillé chez les usagers de drogues intraveineuses même si ce mode de transmission est en baisse suite à la mise à disposition de matériel à usage unique. La transmission sanguine par les médicaments dérivés du sang, rarissime suite à la mise en place du dépistage systématique des anticorps anti-VIH chez les donneurs de sang (août 1985), a encore chuté suite à

l'introduction du dépistage génomique viral (juillet 2001). Le risque de transmission du virus par une Personne Vivant avec le VIH (PVVIH) lors d'accidents d'exposition au sang chez le personnel soignant (exposition percutanée avec du matériel coupant ou tranchant) est estimé à moins de 0,3% (31). Enfin, la transmission peut se faire de la mère infectée à l'enfant lors du troisième trimestre de grossesse (transmission *in-utero*), lors de l'accouchement (par voie sanguine et via les sécrétions vaginales) ou durant l'allaitement (via le lait maternel) (32). Le risque de transmission existe dès le début de l'infection et persiste tant que la charge virale reste détectable. Il a été démontré que les sujets infectés par le VIH, traités par un traitement antirétroviral (TAR) et ayant une charge virale indétectable depuis plus de six mois ne transmettent pas le virus à leurs partenaires : indétectable = intransmissible (33).

II. 1.5. Analyses immuno-virologiques

II. 1.5.1. Diagnostic du VIH

Le diagnostic du VIH est régi par l'arrêté du 28 mai 2010 (34) et se déroule en deux étapes : **le dépistage et la confirmation** (Figure 3).

La première étape consiste à réaliser sur le sérum ou plasma du patient un test de dépistage *Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay* (ELISA) combiné de quatrième génération. L'objectif est d'être le plus sensible possible. La réglementation impose que les kits commerciaux utilisés permettent de détecter à la fois les anticorps anti VIH-1 **et 2 ainsi que** l'antigène p24 du VIH 1 avec un seuil de sensibilité pour l'antigène p24 supérieur à 2 UI/mL.

- ➔ Si le résultat est négatif : on peut conclure à l'absence d'infection si le patient n'a pas présenté de comportement à risque dans les six semaines précédant la réalisation du prélèvement.
- ➔ Si le résultat est positif : il doit être confirmé à l'initiative du biologiste médical par *Western Blot* (WB) ou *ImmunoBlot* (IB) sur le même échantillon sanguin.

La confirmation par WB est une technique de référence qui permet la séparation des protéines natives dénaturées du VIH-1 ou VIH-2 issues d'un lysat de cellules sur un gel de polyacrylamide en fonction de leur poids moléculaire puis leur détection à l'aide d'anticorps après transfert sur une membrane (35). En routine, le WB est remplacé par l'IB (antigènes recombinants directement cotés sur la membrane de nitrocellulose). Les critères de positivité diffèrent selon les référentiels et les trousse commerciales utilisées. Classiquement, en France, la positivité repose sur la présence d'au moins deux bandes concernant env (parmi gp160, gp120 ou gp41) ainsi qu'une autre bande correspondant à une réactivité gag ou pol. En plus de confirmer ou non la présence d'une infection par le VIH, il permet également de différencier les infections par le VIH-1 et 2.

- ➔ En cas de WB négatif ou douteux, le biologiste doit effectuer un test permettant de mettre en évidence les composants du virus (détection de l'ARN viral plasmatique ou détection de l'antigène p24 avec un seuil de détection au moins équivalent à celui du test ELISA combiné utilisé dans l'analyse de dépistage, confirmé par un test de neutralisation en cas de positivité). En pratique courante, la quantification de l'ARN viral plasmatique par *Polymerisation Chain Reaction* (PCR) est privilégiée afin de ne pas omettre un diagnostic de primo-infection (36).
- ➔ Si le WB est positif, le diagnostic d'infection par le VIH ne peut être posé qu'après la réalisation d'un second test ELISA combiné de 4^{ème} génération sur un nouvel échantillon sanguin prélevé sans délai afin de pallier à une éventuelle erreur d'identité. Si ce nouvel échantillon est positif on réalisera alors une quantification de l'ARN VIH-1 plasmatique.

La communication des résultats au patient doit être effectuée par le médecin prescripteur ou le biologiste ayant validé l'analyse. Ces résultats sont soumis à une déclaration obligatoire à l'Agence Régionale de Santé (ARS).

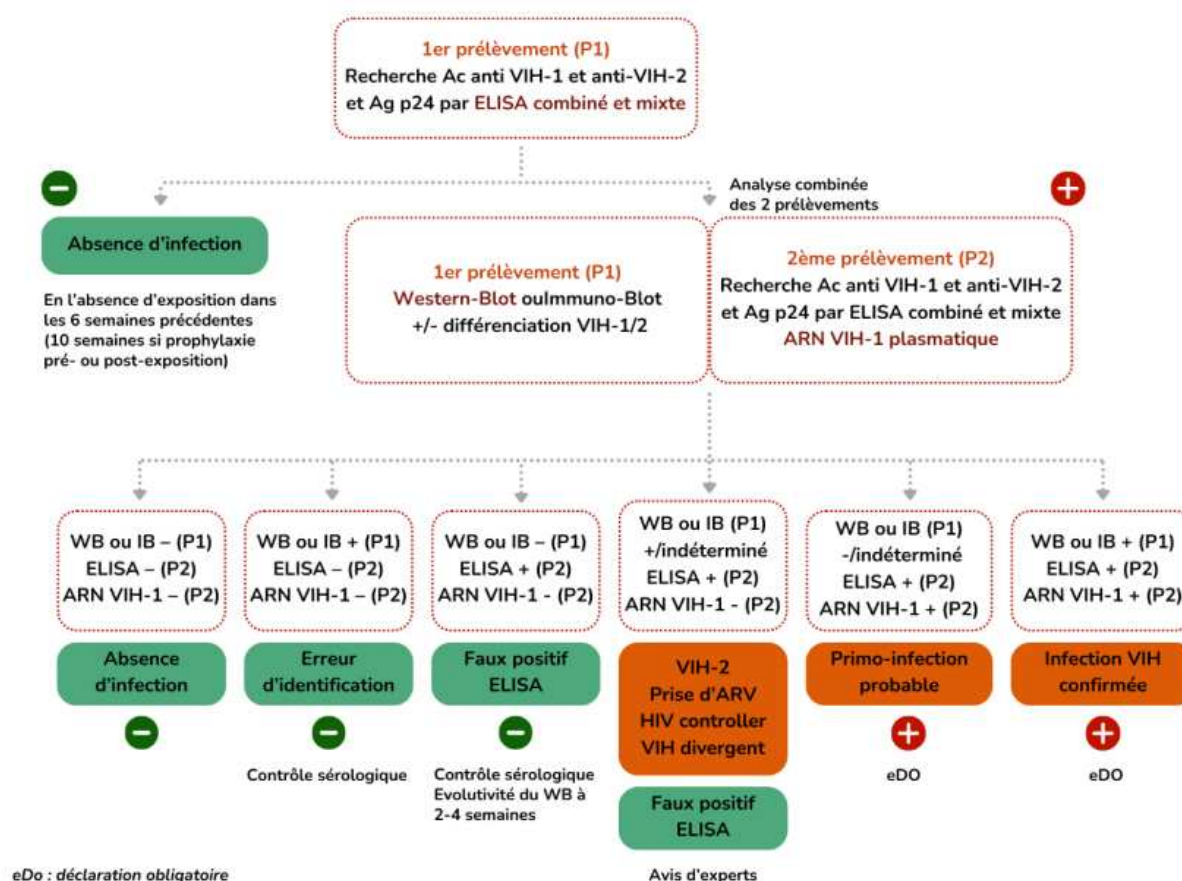


Figure 3 : Algorithme de diagnostic du VIH – ANRS/CNS, Mars 2024 (36)

D'autres tests sont actuellement commercialisés pour effectuer le dépistage du VIH. Les Tests Rapides d'Orientation Diagnostics (TROD) permettent de détecter les anticorps anti VIH-1 et 2 plus ou moins combinés à la recherche d'antigènes. Ils sont réalisés sur sang total, sérum ou plasma conformément aux instructions du fabricant. Ils sont simples d'utilisation, utilisés par du personnel paramédical et permettent une lecture visuelle du résultat en moins de 30 minutes. Les autotests de dépistages sont des tests rapides basés sur le même principe que les TROD et destinés à être utilisés dans un environnement domestique. Dans les deux cas, suite à un résultat positif, un test ELISA doit être réalisé et le patient doit être orienté vers un médecin, un centre gratuit de dépistage et diagnostic, ou un service prenant en charge les PVVIH. Un résultat négatif ne peut être interprété qu'en l'absence de prise de risque dans les trois derniers mois en raison de leur moindre sensibilité (37).

II. 1.5.2. Quantification de la charge virale

Au diagnostic et lors du suivi de l'infection, l'ARN viral va être quantifié par PCR en temps réel. Cette technique comprend une étape d'extraction de l'ARN suivie d'une étape d'amplification. Cette analyse permet d'évaluer la quantité de virus libre circulant dans le plasma c'est à dire la Charge Virale (CV) rendue en nombre de copies d'ARN viral par millilitre de plasma (copies/mL). Elle peut s'effectuer sur d'autres matrices que le plasma : liquide céphalo-rachidien, liquide séminal.

L'objectif du TAR, chez le patient naïf d'antirétroviral, est d'atteindre une CV inférieure à 50 copies/mL qui correspond au seuil consensus d'indétectabilité. Pour cela, plusieurs mesures de la CV vont être réalisées au cours des premiers mois de TAR :

- A un mois, la CV doit avoir diminué d'au moins deux \log_{10} copies/mL ;
- A trois mois, la CV doit être inférieure à 400 copies/mL ;
- A six mois, la CV doit être inférieure à 50 copies/mL.

Au-delà le suivi s'effectuera tous les six mois et après chaque modification de traitement.

Chez certains patients, ayant notamment une CV initiale supérieure à cinq \log_{10} copies/mL ou un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 200 cellules par microlitres, cet objectif virologique peut ne pas être atteint à six mois. Dans ce cas si la CV est inférieure à 200 copies/mL à six mois et en décroissance régulière, l'objectif est d'avoir une CV indétectable après quatre à six mois supplémentaires avant d'envisager une modification du traitement (38).

Concernant l'interprétation des résultats, une variation de la CV est considérée comme significative au-delà de $0,5 \log_{10}$. Plusieurs situations peuvent être mises en évidence. L'échec initial est défini comme la persistance de l'ARN VIH-1 plasmatique supérieur à 50 copies/mL au-delà de six mois après l'instauration du TAR. Le rebond virologique correspond à une CV plasmatique supérieure à 50 copies/mL après une période de succès virologique, confirmée sur deux prélèvements successifs. Il se différencie du *Blip* qui désigne une virémie transitoire supérieure à 1000 copies/mL sur un prélèvement unique, non confirmée sur le prélèvement de contrôle au cours du mois suivant (36).

Il est également possible de quantifier l'ADN proviral afin d'évaluer la persistance, l'évolution et la distribution du VIH-1 à différents stades de l'infection. La principale indication de cette analyse concerne le diagnostic d'infection chez le nourrisson né de mère infectée par le VIH-1 recevant une prophylaxie. En effet, en présence de prophylaxie la PCR ADN peut se positiver plus rapidement que la PCR ARN. Il est donc recommandé d'effectuer un suivi conjoint par PCR ADN et ARN chez les nouveau-nés à haut risque d'infection et les nourrissons allaités (36).

II. 1.5.3. Numération des sous-populations lymphocytaires T

Parmi les lymphocytes T sont différenciés les LT CD4 des lymphocytes T CD8 (LT CD8). La mesure des sous-populations lymphocytaires T est un examen de routine qui s'effectue par cytométrie en flux. Il s'agit d'une technique multiparamétrique permettant l'analyse individuelle de cellules afin d'établir leur phénotype et de les compter. Le suivi des LT CD4 au cours de l'infection permet d'évaluer la progression de l'infection, une corrélation ayant été mise en évidence entre le stade de la maladie et le nombre de lymphocytes T CD4. Le taux normal se situe entre 600 et 1200 cellules/mm³. Lors du diagnostic, la numération permet de classer le patient en trois groupes : supérieur à 500 cellules/mm³, entre 500 et 200 cellules/mm³ et inférieur à 200 cellules/mm³ (39). En parallèle de la lymphopénie T CD4, une augmentation des LT CD8 est observée en lien avec la réponse immunitaire. De ce fait, il existe une inversion du rapport CD4/CD8 au cours de l'infection.

II. 1.5.4. Génotypage de résistance aux antirétroviraux

Le génotypage de résistance aux antirétroviraux (ARV) permet de rechercher la présence de mutations sur le génome viral qui pourraient réduire l'efficacité des traitements. Il permet l'analyse de mutations de résistances présentes sur le gène de la protéase, de la TI et de l'intégrase du VIH en comparaison avec un virus sauvage par séquençage Sanger ou séquençage à haut débit. Dans le cadre d'un TAR par Maraviroc s'ajoute un test de tropisme du VIH-1 vis-à-vis du co-récepteur CCR5 ou CXCR4.

Le génotypage est indiqué au diagnostic et en situation d'échec virologique. Dans ce second cas des résistances peuvent apparaître sous pression de sélection aux antirétroviraux (36). Les résistances peuvent être de deux types : primaires ou secondaires. Les résistances primaires concernent les patients naïfs n'ayant jamais reçu de TAR et pour lesquels la résistance a été transmise tandis que les résistances secondaires concernent les patients sous TAR pour lesquels un virus porteur de mutations de résistance est mis en évidence (36).

II. 1.6. Physiopathologie et clinique

II. 1.6.1. Physiopathologie

La physiopathologie de l'infection au VIH est caractérisée par une infection chronique évoluant sur plusieurs années. Le virus va infecter les cellules porteuses du récepteur CD4 c'est-à-dire les LT CD4 en majorité et les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans ainsi que les cellules de la microglie cérébrale dans une moindre mesure. Chez les patients infectés, une destruction progressive des LT CD4 est observée par effet cytopathogène. Cela induit un déficit immunitaire responsable de la survenue d'infections opportunistes. En revanche, les monocytes/macrophages constituent le réservoir viral de localisation ganglionnaire, digestive, centrale ou génitale.

II. 1.6.2. Clinique

L'infection par le VIH évolue en trois phases : primo-infection (PI), phase chronique asymptomatique et SIDA (Figure 4).

La **PI** correspond à la période d'invasion virale dans les douze semaines après la contamination pendant laquelle les réponses antivirales apparaissent et le réservoir viral se constitue (40). Elle se caractérise par une réplication active du virus avec diffusion dans l'organisme associée à un risque de contamination très important. Cliniquement, elle peut être asymptomatique ou se traduire dans la moitié des cas par des signes transitoires non spécifiques (hyperthermie, asthénie, polyadénopathies, troubles digestifs, manifestations cutanées, modifications hématologiques). Le taux de LT CD4 baisse rapidement lors de la PI puis remonte partiellement tout en restant inférieur aux valeurs normales.

Elle est suivie par une **phase de latence** asymptomatique qui peut durer plusieurs années (médiane de 7 ans). Durant cette phase, le système immunitaire va induire une réponse humorale permettant de contenir la charge virale mais n'excluant pas la transmission du virus. En parallèle, le taux de LT CD4 va diminuer progressivement entre 500 et 200 lymphocytes/mm³.

Le **stade SIDA** se définit par un taux de LT CD4 inférieur à 200 cellules/mm³ associé à la survenue d'infections opportunistes majeures liées à une immunodépression (telles que la pneumocystose pulmonaire, la tuberculose, la toxoplasmose cérébrale ou encore la maladie de Kaposi par exemple) (30). Durant cette période, la CV augmente à nouveau ainsi que le risque de transmission.

L'infection par le VIH-2 est caractérisée par une progression plus lente, une moindre réplication, un taux de mortalité plus faible ainsi qu'un taux de transmission inférieur au VIH-1.

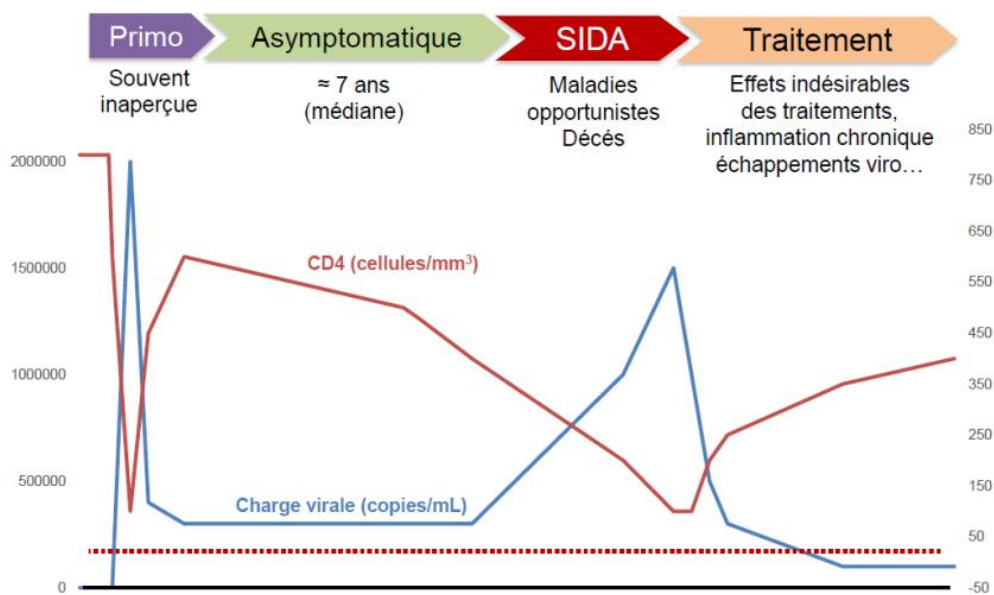


Figure 4 : Histoire naturelle de l'infection et évolution de la CV et du taux de LT CD4 (41)

II. 2. Les antirétroviraux

II. 2.1. Indications et objectifs du traitement

Un TAR doit être instauré chez toute PVVIH dans les 14 jours suivant le diagnostic après obtention des résultats du bilan initial (38).

Dans certaines situations particulières, il peut être instauré de manière précoce. En cas de primo-infection le TAR doit être instauré dans les 24 à 48 heures suivant le diagnostic, le bénéfice individuel comme collectif dépendant de la précocité du traitement. C'est également le cas lors de diagnostic de VIH tardif chez une Femme Enceinte (FE) au-delà de 24 semaines d'aménorrhées afin de permettre la décroissance la plus rapide possible de la CV. A contrario, chez les patients présentant un déficit immunitaire nécessitant la recherche d'infections opportunistes, chez les patients VIH « contrôleurs » ou chez les patients infectés par le VIH-2 il est préférable de différer l'instauration du traitement (38).

Le bilan initial comprend, en plus des examens immuno-virologiques détaillés précédemment, un hémogramme, un bilan biochimique (bilan hépatique, bilan rénal, bilan lipidique, glycémie à jeun avec β -HCG chez les femmes en âge de procréer) ainsi que la recherche de co-infections (sérologies virus de l'hépatite B (VHB), virus de l'hépatite C (VHC), virus de l'hépatite A (VHA), un bilan d'infections sexuellement transmissibles (syphilis, chlamydia, gonocoque, papillomavirus) auxquels peuvent s'ajouter des sérologies cytomégalovirus (CMV) et toxoplasmose selon le degré d'immunosuppression du patient).

De plus, une demande de génotypage de résistance est à formuler lors du diagnostic. Selon les délais de réalisation de cette analyse (inférieurs ou supérieurs à deux semaines), le traitement sera initié en présence ou non de ces résultats. Il ne doit pas constituer un facteur de retard de mise sous traitement (38).

Les objectifs principaux de l'instauration d'un TAR chez toute PVVIH sont :

- Virologiques : atteindre l'indélectabilité de l'ARN viral plasmatique ;
- Immunologiques : favoriser la reconstruction immunitaire afin de prévenir la progression vers le stade SIDA et la survenue de complications liées à l'infection ;
- Épidémiologiques : réduire le risque de transmission du VIH.

II. 2.2. Classes d'antirétroviraux

De nombreux ARV répartis en huit classes sont actuellement autorisés sur le marché en France pour la prise en charge des PVVIH (Tableau 1). Ils ont été développés en se basant sur le cycle de réplication du virus. A ce jour, aucun traitement ne permet la guérison.

Certaines molécules ne sont actives que sur le VIH -1.

Tableau 1 : Mécanisme d'action des antirétroviraux commercialisés en 2025/2026

Classes (par date de découverte)	Mécanisme d'action	Molécules
<p>Inhibiteurs Nucléotidiques/Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)</p>	<p>Il s'agit de la première classe d'ARV commercialisée.</p> <p>Les INTI nécessitent une étape de phosphorylation intracellulaire en métabolites actifs di- ou triphosphates.</p> <p>Ce sont des analogues de désoxyribonucléotides triphosphates qui vont inhiber de manière compétitive directe la transcriptase inverse virale par effet terminateur de chaîne en raison de l'absence de groupement hydroxyle en position 3' (42).</p> <p>Ils sont actifs sur le VIH-1 et certains (3TC, TDF, FTC) sur le VHB.</p>	<p>abacavir (ABC) emtricitabine (FTC) lamivudine (3TC) fumarate de ténofovir alafénamide (TAF) fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) zidovudine (ZDV)</p>
<p>Inhibiteurs de Protéases (IP)</p>	<p>Les IP se fixent de manière compétitive sur le site actif de la protéase virale ce qui inhibe le clivage des polypeptides viraux (précurseurs des protéines virales gag et pol) conduisant à la formation de particules virales immatures non infectieuses (43).</p> <p>Ils doivent être associés au ritonavir ou au cobicistat, de puissants inhibiteurs du CYP3A, ce qui permet d'augmenter leur biodisponibilité et donc leur concentration.</p> <p>Ils sont actifs sur le VIH-1 et 2.</p>	<p>atazanavir (ATV) darunavir (DRV) lopinavir (LPV) A associer avec le ritonavir (RTV) ou le cobicistat</p>
<p>Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI)</p>	<p>Les INNTI ne nécessitent pas d'étape de phosphorylation comme pour les INTI car ils sont directement actifs.</p> <p>Ils se fixent de manière allostérique non compétitive sur le site catalytique de la transcriptase inverse induisant un changement conformationnel de cette enzyme responsable d'une inhibition de son activité (42).</p> <p>Ils sont actifs uniquement sur le VIH-1.</p>	<p>doravirine (DOR) efavirenz (EFV) etravirine (ETR) névirapine (NVP) rilpivirine (RPV)</p>

Inhibiteur de Fusion (IF)	L'enfuvirtide est un inhibiteur de réarrangement structural de la gp41 du VIH-1. Il entraîne un blocage de la fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule cible empêchant ainsi l'ARN viral d'entrer dans la cellule cible (44).	enfuvirtide (T20) Arrêt de commercialisation depuis Septembre 2025
Inhibiteurs de l'Intégrase (INI)	Les INI vont inhiber de manière directe l'intégrase virale par liaison réversible et non compétitive avec le complexe ADN viral-intégrase ainsi qu'avec les cations métalliques, co-facteurs du site actif, empêchant ainsi l'incorporation de l'ADN viral dans le chromosome de l'hôte (42). Ils sont actifs sur le VIH-1 et 2.	bictégravir (BIC) cabotégravir (CAB) dolutégravir (DTG) elvitégravir (EVG) raltégravir (RAL)
Antagoniste du récepteur CCR5	Le Maraviroc se lie de façon irréversible avec le récepteur CCR5 empêchant ainsi le VIH-1 à tropisme CCR5 de pénétrer dans les cellules (45).	maraviroc (MVC)
Inhibiteur de l'attachement	Le fostemsavir est une prodrogue sans activité antivirale significative. Elle est hydrolysée en temsavir <i>in vivo</i> qui se lie à la gp120 du VIH-1 et inhibe de manière sélective l'interaction entre le virus et les récepteurs CD4 empêchant l'entrée virale dans la cellule hôte (46).	fostemsavir (FTR)
Inhibiteur de la capsid	Le lénacavir est un inhibiteur sélectif de la capsid du VIH-1 par liaison directe avec les sous-unités de la protéine de capsid. Il inhibe la réplication du VIH-1 en interférant avec trois étapes essentielles du cycle de réplication : <ul style="list-style-type: none"> • L'intégration nucléaire de l'ADN proviral par blocage de la liaison des protéines d'import nucléaire à la capsid virale ; • L'assemblage et la libération de la particule virale immature ; • La formation de la capsid par perturbation de l'association des sous-unités (47). 	lénacavir (LEN)

II. 2.3. Prise en charge des patients vivant avec le VIH-1

II. 2.3.1. Principaux schémas thérapeutiques

La Haute Autorité de Santé (HAS) a établi en 2024 des recommandations concernant le TAR initial de l'infection par VIH-1. Ce traitement comprend généralement l'association de deux INTI abacavir/lamivudine, fumarate de ténofovir alafénamide/emtricitabine, fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine et d'un troisième agent principalement parmi les INI ou les INNTI et plus rarement un IP potentialisé par le ritonavir (Tableau 2). En anglais le terme de *Highly Active AntiRetroviral Therapy* (HAART) est utilisé pour décrire ces associations.

Le choix préférentiel des INI notamment ceux de deuxième génération (BIC et DTG) comme troisième agent se justifie par leur efficacité sur la réduction de la CV, leur haute barrière génétique à la résistance, leur faible risque de rebond après obtention de l'indéteçtabilité, leur faible potentiel d'interaction et leur bonne tolérance globale. Parmi les INNTI seules la DOR et la RPV sont actuellement recommandées en première intention. La DOR est le dernier INNTI ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Novembre 2018. L'étude DRIVE-AHEAD a démontré la non infériorité de l'association DOR/3TC/TDF par rapport à l'association EFV/FTC/TDF à 48 semaines chez des patients naïfs de traitement ainsi qu'une bonne tolérance avec moins d'effets neuropsychiatriques et lipidiques (48). L'essai DRIVE-FORWARD a également montré la non infériorité de l'association DOR + 2 INTI versus DRV/r + 2 INTI (49).

Tableau 2 : Associations à utiliser préférentiellement pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral chez une personne vivant avec le VIH-1 – HAS, Août 2024 (38)

Associations préférentielles	2 INTI + 1 INI	abacavir/lamivudine/dolutégravir (ABC/3TC/DTG)
		fumarate de ténofovir alafénamide/emtricitabine/bictégravir (TAF/FTC/BIC)
	1 INTI + 1 INI	lamivudine/dolutégravir (3TC/DTG)
	2 INTI + 1 INNTI	fumarate de ténofovir disoproxil/lamivudine/doravirine (TDF/3TC/DOR)
Associations alternatives	2 INTI + 1 INI	fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine/dolutégravir (TDF/FTC/DTG)
		fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine/raltégravir (TDF/FTC/RAL)
	2 INTI + 1 INNTI	fumarate de ténofovir alafénamide/emtricitabine/rilpivirine (TAF/FTC/RPV)
	2 INTI + 1 IP	Fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine/darunavir/ritonavir (TDF/FTC/DRV/RTV)

L'association des IP avec deux INTI a pendant de nombreuses années représenté le traitement de référence du VIH. Cependant, en raison de nombreux inconvénients (nombre important de comprimés à prendre, importante toxicité, nombreuses interactions médicamenteuses (IM)) ils ont été abandonnés progressivement au profit des deux classes évoquées précédemment.

Dans le cas particulier de PI, les combinaisons TAF/FTC + BIC ou TDF/TFC + DTG sont recommandées (38). Chez la FE ce sont les associations ABC/3TC ou TDF/FTC ou TDF/3TC et un troisième agent parmi DRV/r, DTG ou RAL qui sont préconisées en première intention dans les recommandations « Grossesse et VIH : désir d'enfant, soin de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant » (50). L'utilisation de l'EFV n'est pas recommandée en raison d'un risque de neurotoxicité pour l'enfant. CAB, DOR, ETR, et FTR sont à éviter en raison de l'insuffisance de documentation à ce jour. Le BIC n'était pas recommandé initialement pour cette même raison mais plusieurs études récentes ont été réalisées chez la FE. Depuis Juin 2025, les recommandations américaines « Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States » ont classé le BIKTARVY® (BIC/FTC/TAF) comme traitement de préférence durant la grossesse (51). C'est également le cas des recommandations européennes actualisées en Octobre 2025 qui ont révisé la place du BIKTARVY® chez les FE n'ayant jamais reçu de TAR, le positionnant désormais comme traitement recommandé en première intention plutôt que comme traitement alternatif (52). Dans une étude canadienne aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les nourrissons exposés au BIC pendant la grossesse et ceux exposés à d'autres traitement concernant la CV à l'accouchement, le type d'accouchement, la transmission périnatale du VIH ou la présence d'anomalies congénitales (53). Dans une autre étude, Froidefond *et al.* ont comparé 57 grossesses menées à termes sous BIC contre 66 sous autre TAR. Le traitement par BIC n'a pas eu d'impact sur le déroulé de la grossesse ni sur le mode d'accouchement (54).

Au cours de la prise en charge des PVVIH, des modifications de la thérapeutique initialement instaurée peuvent avoir lieu pour différentes raisons parmi l'apparition d'un échec thérapeutique, la survenue d'effets indésirables ou la prévention d'une toxicité, l'apparition d'interactions médicamenteuses, un projet de grossesse, la présence de comorbidités ou d'une co-infection avec le VHB, une simplification ou un allègement du traitement, une amélioration de l'observance ou encore la réduction du coût lié au traitement (52).

II. 2.3.2. Adaptation du traitement en situation de succès virologique

Des stratégies de simplification ou d'allègement thérapeutique, notamment lorsque le traitement est bien contrôlé et que la charge virale est indétectable, peuvent être proposées. La simplification correspond à la diminution du nombre de comprimés journaliers tandis que l'allègement désigne la diminution du nombre de molécules, de la posologie ou la réalisation d'un traitement intermittent. Certaines adaptations peuvent combiner simplification et allègement (55).

II. 2.3.2.1. Simplification : médicaments tout-en-un

Il existe depuis plusieurs années des associations en comprimé unique quotidien. Elles sont privilégiées pour leurs nombreux avantages tels qu'une prise facilitée, une amélioration de l'observance, un coût globalement équivalent à celui des associations non fixes ou encore une bioéquivalence en termes de paramètres pharmacocinétiques (56).

II. 2.3.2.2. Allègement par bithérapie per os

Plusieurs stratégies d'allègement thérapeutique par bithérapie 3TC + IP, 3TC/DTG et INNTI + INI ont montré leur non-infériorité par rapport à une trithérapie. La bithérapie peut être proposée chez les patients dont la CV est contrôlée depuis plus de six mois en l'absence de résistance actuelle ou antérieure aux molécules proposées et immunisés vis-à-vis du VHB (55).

II. 2.3.2.3. Allègement par bithérapie injectable

Les traitements injectables à libération prolongée permettent de libérer les patients de la contrainte de prise quotidienne et indirectement d'améliorer l'observance. L'association CAB/RPV est indiquée chez les patients virologiquement contrôlés sous TAR depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm³ et ne présentant pas de résistance aux INI et aux INNTI. Le cabotégravir et la rilpivirine sont disponibles sous forme de comprimés et sous forme injectable à libération prolongée. L'essai FLAIR a permis de démontrer la non infériorité du traitement par cabotégravir-rilpivirine *long-acting* (LA) *versus* l'association fixe orale abacavir/lamivudine/dolutégravir (57). Le schéma d'administration retenu en France peut comporter une phase de *lead-in per os* préalable facultative d'une durée de 4 semaines afin de s'assurer de la tolérance du traitement. Une injection intramusculaire de CAB-LA (600 mg) et de RPV-LA (900 mg) est réalisée tous les deux mois après une dose de charge de deux injections à un mois d'intervalle (55) (Figure 5).

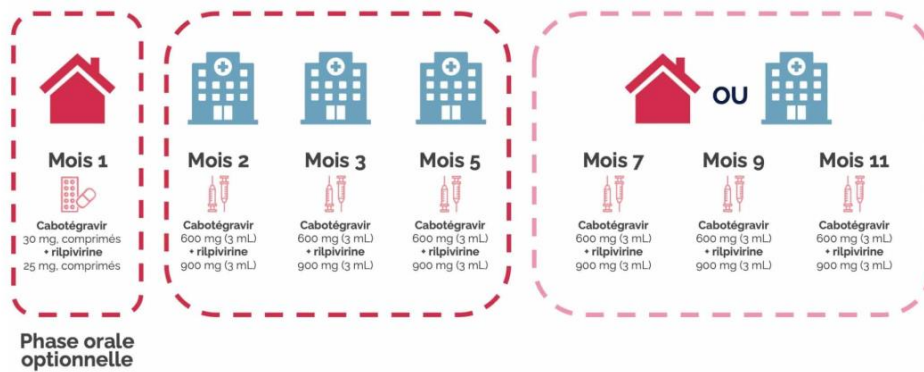


Figure 5 : Schéma d'administration de l'association cabotégravir/rilpivirine (58)

II. 2.3.2.4. Allègement par diminution du nombre de prises : traitement intermittent

Le traitement intermittent est une autre méthode d'allègement proposée chez les PVVIH ayant une bonne observance qui permet de diminuer l'exposition aux traitements. Cela consiste à prendre un TAR pendant quatre jours consécutifs suivis de trois jours de pause. L'essai ANRS (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites) Quatuor a mis en évidence la non infériorité de la trithérapie intermittente quatre jours sur sept par rapport à la trithérapie continue sur une période de 48 semaines chez des patients ayant une CV contrôlée sous traitement depuis plus d'un an (59). De ce fait, d'après les recommandations de la HAS, il peut être proposé chez les PVVIH-1 dont le traitement en cours est efficace depuis au moins un an, ayant une observance considérée comme optimale, avec un nadir de LT CD4 supérieur à 250 cellules par microlitre sans antécédents d'échec ni de résistance aux molécules administrées (55). Les *guidelines* européennes sont plus réservées à ce sujet et suggèrent que l'allègement par traitement intermittent doit être utilisé avec prudence et n'est pas adapté à une application en routine (52).

II. 2.4. Prophylaxie pré et post-exposition

La Prophylaxie Pré-Exposition (PrEP) consiste en l'utilisation de médicaments ARV en prévention de l'exposition au VIH chez les personnes séronégatives présentant des facteurs d'exposition au virus. L'association ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) 245/200 mg est le traitement de première intention utilisé pour la PrEP. Il est recommandé pour toute situation estimée à risque d'exposition au VIH quels que soient le genre et l'orientation sexuelle des personnes. Le schéma de prise continue consiste à prendre deux comprimés le premier jour puis un comprimé chaque jour en respectant sept jours de prise avant tout rapport et sept jours également après le dernier rapport à protéger. Le schéma de prise à la demande correspond à une prise ciblée autour des rapports soit deux comprimés entre 24 heures et deux heures avant le rapport sexuel puis un comprimé respectivement 24 et 48 heures après un rapport

ayant eu lieu dans les 24 heures après la première prise (60). La PReP peut également être effectuée par voie injectable par injection bimestrielle de cabotégravir à longue durée d'action. Depuis l'arrêté du 18 Février 2026, la spécialité APRETUDE® (cabotégravir) indiquée dans la PReP chez les adultes et adolescents à haut risque est désormais intégralement prise en charge par l'assurance maladie (61). Des études ont démontré la supériorité de la PReP injectable par rapport à la PReP orale (62). Cependant il existe un risque de sélection de virus résistants aux INI en cas d'échec. Concernant sa mise en œuvre, les deux premières injections dans le muscle glutéal sont réalisées à un mois d'intervalle. Au-delà, les injections ont lieu tous les deux mois (60). Les *guidelines* européennes récemment actualisées évoquent également la possibilité d'un schéma de PReP par lénacapavir *long-acting* (52).

Le Traitement Préventif Post-Exposition (TPE) est indiqué après une exposition sexuelle ou sanguine à risque. Il doit être instauré idéalement dans les quatre heures suivant l'exposition et dans un maximum de 48 heures pour être efficace et associe trois molécules antirétrovirales pendant 30 jours. L'association TDF, 3TC ou FTC et DOR est préconisée en première intention dans les recommandations HAS de Juillet 2024 (31) tandis que les recommandations européennes actualisées en Octobre 2025 préconisent l'association TAF/FTC/BIC comme traitement de choix post-exposition (52).

II. 2.5. Les facteurs clés du succès thérapeutique

II. 2.5.1. Liés au patient

L'adhérence au traitement est un facteur clé du succès thérapeutique. Dans l'étude de Paterson *et al.* l'observance des IP a été mesurée en calculant le nombre de doses prises sur le nombre de doses prescrites. Il en résulte que l'adhérence était associée de manière significative au succès virologique ainsi qu'à l'augmentation du taux de LT CD4 (des situations d'échec virologique ont été rapportées chez 80% des patients dont le taux d'adhérence était inférieur à 80 %) (63). Ostrop *et al.* ont cherché à identifier les causes de non adhérence au traitement parmi lesquelles on retrouve des difficultés de se rappeler la prise, des inconvénients liés à l'horaire d'administration ou à associer la prise au moment du repas. Au total de nombreux facteurs interviennent dans le respect de l'observance : le nombre de comprimés à prendre, la fréquence d'administration, la prise à jeun ou lors du repas, la tolérance du traitement, le soutien psychosocial par le personnel soignant ou encore le fait d'être suffisamment informé sur le traitement (64).

II. 2.5.2. Liés à la molécule

Plusieurs caractéristiques liées à la molécule antirétrovirale sont à prendre en considération.

Tout d'abord la puissance intrinsèque de la molécule correspond à sa capacité à réduire la CV plasmatique. Les INI sont les ARV qui ont l'action la plus forte sur la réduction de la CV (environ 2,2 log₁₀ en moyenne) et permettent plus rapidement l'obtention de l'indétectabilité. Les INTI, les INNTI et les IP sont des médicaments modérément puissants capables de réduire la CV VIH d'en moyenne 1,5 log₁₀ (Figure 6).

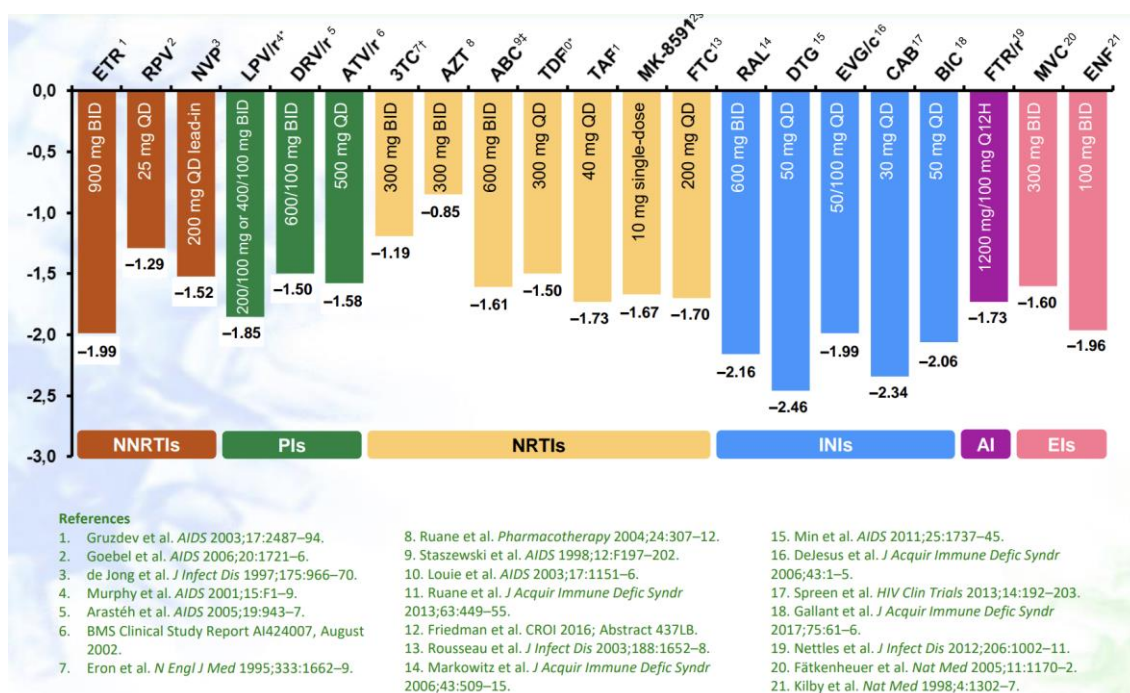


Figure 6 : Diminution de la charge virale (log₁₀) après 7 à 15 jours de traitement d'après Peytavin G. (65)

Le profil de sécurité ainsi que le profil pharmacocinétique sont très étroitement liés à l'adhérence au traitement. Les INTI sont globalement bien tolérés ce qui explique leur place centrale dans les schémas thérapeutiques de première ligne depuis leur mise sur le marché. Les INNTI et les INI présentent également une bonne tolérance globale bien qu'ils puissent être associés à des troubles neuropsychiatriques. A l'inverse, les IP sont impliqués dans un nombre important d'IM en raison de leur métabolisme hépatique via les cytochromes P450 (CYP450). Ils sont plus fréquemment responsables d'effets indésirables ce qui a conduit au recul progressif de leur utilisation au profit de classes mieux tolérées et plus simples d'emploi.

La barrière génétique à la résistance correspond à la capacité d'un ARV à sélectionner des virus qui lui sont résistants lorsque la réplication virale n'est pas contrôlée. Cela comprend (i) le nombre de changements nucléotidiques pour obtenir une mutation de résistance, (ii) l'impact de cette mutation sur le niveau de sensibilité à l'ARV ainsi que (iii) l'impact de cette mutation sur la capacité répliquative virale. Cette notion reflète donc

le nombre de mutations de résistance nécessaire pour induire la résistance à un ARV donné et la rapidité à laquelle ces mutations sont sélectionnées en cas de réplication virale sous cet ARV. Elle est classée pour chaque ARV comme faible, intermédiaire ou élevée. Plus elle est faible, plus grand sera le risque de survenue de résistance. Par exemple la névirapine ou la lamivudine possèdent une faible barrière génétique ce qui fait qu'une seule mutation sur le gène de la TI peut conférer une résistance au traitement. Les IP sont les ARV possédant la barrière génétique la plus élevée, nécessitant plusieurs mutations pour impacter leur efficacité (66) (Figure 7). La barrière thérapeutique à la résistance rassemble pour une combinaison d'ARV donnée l'ensemble de ces paramètres : puissance antirétrovirale, barrière génétique à la résistance et données pharmacologiques.

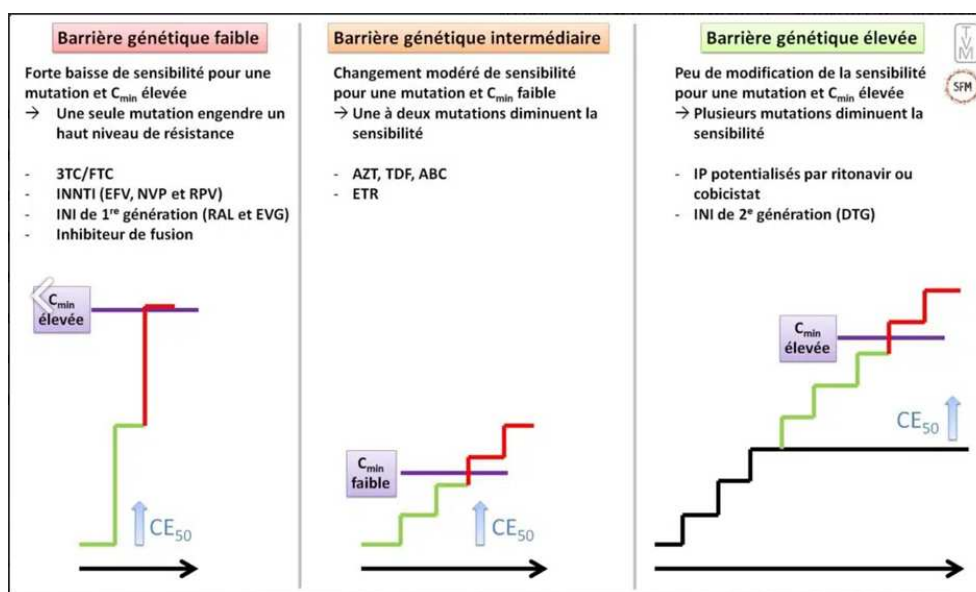


Figure 7 : Principe de la barrière génétique à la résistance d'un antirétroviral (67)

II. 2.5.3. Liés au virus

Le VIH présente une très grande variabilité génétique en lien avec la fréquence élevée d'erreurs au cours de la réplication. La TI génère une erreur toutes les 10000 paires de bases. Cette variabilité est également liée à la dynamique de multiplication virale (10 milliards de virions sont produits chaque jour chez un individu infecté non traité). Il en résulte que la population virale chez un individu donné est un mélange de virus génétiquement différents mais voisins, appelé « quasi-espèce ». Certaines mutations sont sans incidence tandis que d'autres ont lieu sur des gènes de cibles des ARV (TI, intégrase, protéase) ce qui va rendre le virus résistant aux ARV avant même l'initiation du traitement. Les mutants résistants sont en proportion minoritaire parmi les copies présentes dans l'organisme. En cas de réplication virale non contrôlée, et sous pression de sélection antirétrovirale, cela va entraîner une sélection des variants mutés qui présentent un avantage par rapport aux variants sauvages. Le plus souvent, l'acquisition de mutation de résistance se fait au prix d'une capacité répliquative virale diminuée (66).

II. 3. Le suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux

II. 3.1. Généralités sur le suivi thérapeutique pharmacologique

Le **Suivi Thérapeutique Pharmacologique** (STP) (ou *therapeutic drug monitoring* en anglais) d'un médicament consiste à mesurer la concentration sanguine de cette molécule dans le but d'effectuer une individualisation des doses afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique. La Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) a publié une méthodologie afin d'attribuer le niveau de preuve du STP parmi les catégories suivantes : indispensable, fortement recommandé, recommandé, éventuellement utile, restant à évaluer (68). Pour justifier l'instauration d'un STP la molécule doit répondre à un ou plusieurs critères parmi les suivants :

- Une relation entre la concentration et l'efficacité et/ou une relation entre la concentration et la toxicité a été démontrée ;
- Une marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire que les concentrations toxiques ou inefficaces sont proches des concentrations efficaces ;
- Une variabilité interindividuelle importante des concentrations.

Pour les médicaments ne répondant à aucun de ces critères comme les antidiabétiques oraux, les antalgiques ou encore les diurétiques par exemple, il n'est pas nécessaire de mettre en place ce type de suivi (69).

Le STP s'effectue dans les laboratoires de biologie médicale souvent spécialisés en pharmacologie ou toxicologie. Une fois la prescription effectuée par le clinicien, la première étape consiste à réaliser le prélèvement sanguin. Dans la majorité des cas, celui-ci s'effectue en résiduel (ou creux) ce qui correspond au moment juste avant la prochaine prise du traitement permettant de mesurer la concentration minimale (C_{min}) ou concentration résiduelle (C_{res}) en molécule d'intérêt. Pour un plus faible nombre de molécules (antituberculeux par exemple), le prélèvement s'effectue au pic d'absorption théorique afin de déterminer la concentration maximale (C_{max}). Une fois l'échantillon réceptionné au laboratoire, différentes étapes pré-analytiques peuvent avoir lieu afin de travailler sur sang total, plasma ou sérum selon les caractéristiques des molécules à analyser. L'analyse est ensuite réalisée selon une méthode adaptée (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse ou à un détecteur à barrette de diode par exemple) puis les résultats sont interprétés par un biologiste. L'objectif principal est de déterminer si la concentration mesurée chez le patient se situe dans la zone thérapeutique préalablement définie par des sociétés savantes (SFPT par exemple) à partir de données de littérature garantissant l'efficacité et minimisant les effets indésirables pour une très grande majorité de patients traités (Figure 8).

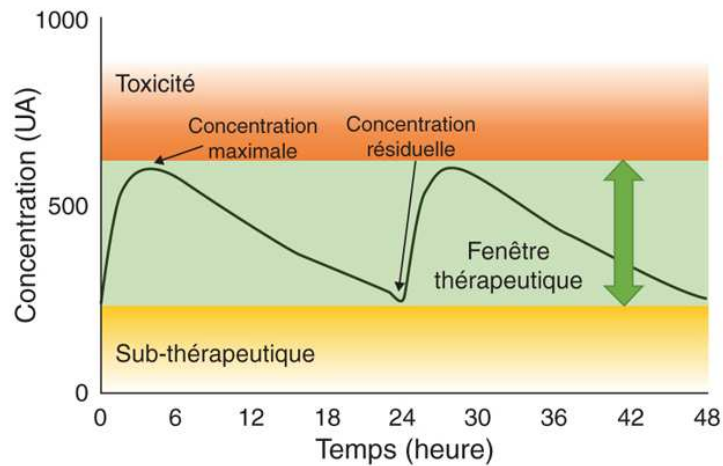


Figure 8 : Évolution des concentrations en fonction du temps pour un médicament administré toutes les 24 heures par voie orale d'après Schmitt (70)

Pour que cette étape d'interprétation soit la plus pertinente possible, elle nécessite une **communication efficace entre cliniciens et biologistes** afin de recueillir au préalable les informations suivantes :

- Le motif de la demande : suivi, suspicion d'inobservance, apparition d'effets indésirables, surdosage, suspicion d'interaction médicamenteuse, autre demande selon le contexte ;
- La date et l'heure de réalisation du prélèvement ;
- La date et l'heure de dernière prise du traitement ;
- Le schéma d'administration (dose, voie d'administration, fréquence) ;
- La date de début de traitement ou de la dernière adaptation posologique ;
- Les données médicales (indication du traitement, effets indésirables survenus, modifications de la fonction hépatique et/ou rénale...) ;
- Les co-médications afin de mettre en évidence une éventuelle interaction médicamenteuse ;
- Ainsi que toute information complémentaire jugée pertinente (71).

Les conclusions de ces analyses pourront amener, dans certains cas, à des adaptations thérapeutiques.

II. 3.2. Les antirétroviraux : de bons candidats au suivi thérapeutique pharmacologique ?

Les ARV sont globalement de très bons candidats au STP, en effet la plupart d'entre eux répondent à plusieurs des critères définis précédemment :

- Leur concentration sanguine est corrélée à leur efficacité et/ou leur toxicité ;
- Il existe une importante variabilité interindividuelle de leur pharmacocinétique ;
- Ils sont potentiellement responsables de nombreux effets indésirables et sources d'IM pouvant impacter l'observance des patients.

II. 3.2.1. Relation concentration/efficacité/toxicité

Pour la majorité des ARV utilisés en pratique courante, une relation entre concentration et efficacité est décrite (Tableau 3). Pour certaines molécules il existe également une toxicité concentration-dépendante.

Tableau 3 : Relation concentration/efficacité selon les différentes classes d'antirétroviraux

	IP	INNTI	INI	maraviroc	INTI
Relation concentration-efficacité	OUI	OUI	OUI	OUI	Non démontrée forme active = forme intracellulaire

II. 3.2.1.1. Pour les inhibiteurs de protéase

Au sein de la classe des IP, l'atazanavir constitue le meilleur exemple de relation concentration/efficacité et concentration/toxicité. En effet, dans l'étude BMS 089 réalisée sur des patients naïfs, une concentration résiduelle en atazanavir supérieure à 0,2 mg/L était associée à l'obtention d'une charge virale indétectable (< 50 copies/mL) à 48 semaines (72). De plus l'étude de la relation concentration/toxicité par Gonzalez De Requena *et al.* a montré l'existence d'une corrélation significative entre la C_{res} d'atazanavir et l'augmentation de la bilirubine totale et libre ainsi qu'une association entre hyperbilirubinémie de grade 3-4 et une C_{res} d'atazanavir supérieure à 0,76 mg/L (73).

Pour le darunavir et le lopinavir cette relation est moins marquée. Une étude de Valencia *et al.* a suggéré que les concentrations résiduelles de darunavir étaient corrélées au maintien d'une charge virale indétectable sans pour autant définir de seuil thérapeutique précis (74). Les recommandations concernant le niveau de preuve du STP du lopinavir avancent qu'aucune relation concentration/efficacité n'a pu être établie en raison des caractéristiques pharmacocinétiques de l'association lopinavir/ritonavir qui permettent facilement d'obtenir des concentrations élevées par rapport aux concentrations nécessaires pour inhiber la réplication virale (75).

II. 3.2.1.2. Pour les inhibiteurs non nucléosidiques de transcriptase inverse

Les deux exemples les mieux décrits parmi les INNTI concernent l'éfavirenz et la névirapine. L'étude de Marzolini *et al.* réalisée sur 130 patients a mis en évidence des concentrations d'efavirenz plus faibles (< 1000 ng/mL) chez les patients en échec de traitement (CV > 400 copies/mL). Dans cette même étude, sur 85 patients traités par efavirenz depuis au moins trois mois, l'incidence de neurotoxicité (étourdissements, vertiges, sensation d'ivresse, agitation) était trois fois plus élevée lorsque les

concentrations d'efavirenz étaient supérieures à 4000 ng/mL (76). Dans l'étude de Duong *et al.*, ciblant des patients pour lesquels les IP ont été remplacés par la névirapine, de basses concentrations en névirapine étaient associées à un risque d'échec virologique (CV > 1000 copies/mL) plus important (77). Dans l'étude INCAS, réalisée chez 51 patients naïfs de traitement, une concentration de névirapine de 3,690 mg/L à la semaine 24 était prédictive d'un succès virologique (CV < 20 copies/mL) à la semaine 52 (78). Dans l'étude de González de Requena *et al.* la concentration résiduelle médiane de névirapine était statistiquement plus élevée dans le groupe de patients présentant une élévation des transaminases que dans le groupe témoin. Les auteurs ont également constaté que chez les patients inclus co-infectés par le Virus de l'Hépatite C une C_{res} de névirapine supérieure à 6 mg/L était associée à une fréquence d'hépatotoxicité de 92% (79). Cependant, d'autres études portant sur la relation concentration/toxicité de la névirapine n'ont pas apporté les mêmes conclusions. Au final, le groupe STP de la SFPT a conclu en faveur d'une relation concentration/efficacité de la névirapine mais reste plus nuancé concernant la relation concentration/toxicité et précise qu'elle concernerait principalement les patients co-infectés par le VHC (80).

Concernant la rilpivirine, Néant *et al.* ont mis en évidence une corrélation significative entre concentrations résiduelles en rilpivirine et réponse virologique au sixième et douzième mois de traitement. En effet, la concentration résiduelle médiane était plus faible chez les patients présentant une CV détectable. Ils avancent également le fait que la concentration résiduelle optimale en RPV administrée par voie orale se situerait autour de 0,07 mg/L (81).

Pour la doravirine et l'étravirine aucune relation concentration/efficacité n'a été démontrée (82–84).

II. 3.2.1.3. Pour les inhibiteurs d'intégrase

De manière générale, la concentration résiduelle est le paramètre pharmacocinétique prédictif le plus significatif associé à la réponse virologique pour les molécules appartenant à la classe des INI.

Pour le dolutégravir, l'étude d'escalade de dose de Min *et al.* a montré que le quotient inhibiteur passait de 3 à 13 entre les posologies de 10 mg par jour et 50 mg par jour. De plus, une proportion plus importante de patients ayant reçu 50 mg de DTG présentait une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/mL par rapport à ceux ayant reçu 2 ou 10 mg de DTG (85). Dans l'étude GS-9137, les concentrations résiduelles en élvitégravir étaient significativement associées à la diminution de la CV (86). C'est également ce qui a été mis en évidence pour le cabotégravir lors d'une étude de monothérapie sur 10 jours (87). Pour le bictégravir, une étude de monothérapie sur 10 jours a montré que des doses plus élevées, et par conséquent des concentrations plus élevées étaient associées à une meilleure réponse virologique

(88). Enfin une étude réalisée chez 775 patients naïfs de traitement comparant l'administration de raltégravir 400 mg deux fois par jour et 800 mg une fois par jour a montré que des concentrations résiduelles élevées en raltégravir étaient associées à une probabilité accrue d'obtenir une CV inférieure à 50 copies/mL, témoignant également de l'existence d'une relation exposition-réponse pour le raltégravir (89).

II. 3.2.1.4. Maraviroc

Une relation concentration/efficacité et concentration/toxicité est décrite pour le maraviroc. En effet, des concentrations résiduelles de l'ordre de 0,050 à 0,075 mg/L sont associées au succès virologique tandis qu'une concentration au pic de l'ordre de 1,0 à 1,5 mg/L peut être associée à un risque significativement plus élevé d'hypotension orthostatique, d'étourdissements ou de malaise.

Ces données permettent de démontrer l'existence d'une relation entre concentration-efficacité et/ou toxicité pour la plupart des IP, des INNTI, des INI ainsi que pour le maraviroc justifiant ainsi de l'intérêt du STP chez les patients sous TAR appartenant à ces classes.

II. 3.2.1.5. Pour les inhibiteurs nucléosidiques de transcriptase inverse

Les INTI constituent la seule classe d'ARV pour laquelle la relation entre concentration et efficacité n'a pas été démontrée. En effet pour ces molécules c'est la forme intracellulaire qui est pharmacologiquement active (90).

L'exemple du ténofovir est le mieux décrit dans la littérature. Le ténofovir est administré sous forme de prodrogues : ténofovir disoproxil fumarate ou ténofovir alafénamide fumarate. Après administration orale, le TDF est absorbé puis rapidement hydrolysé dans le compartiment vasculaire par des estérases plasmatiques en ténofovir (TFV). Le TFV ainsi libéré pénètre ensuite dans les cellules cibles où il subit deux phosphorylations successives, catalysées par l'adénylate kinase puis la nucléoside diphosphate kinase, conduisant à la formation du ténofovir diphosphate, métabolite pharmacologiquement actif (91). A l'inverse, après absorption intestinale, le TAF circule majoritairement sous forme intacte et pénètre de manière passive dans les cellules cibles du VIH. Il est ensuite hydrolysé **au niveau intracellulaire** par la cathepsine A en TFV puis phosphorylé par les kinases cellulaires en ténofovir diphosphate actif (92).

Ainsi l'interprétation des concentrations mesurées en INTI dans le cadre du STP doit être précautionneuse et rappeler qu'il n'existe pas de relation concentration/efficacité.

Par ailleurs, plusieurs études ont apporté des arguments en faveur d'une relation concentration-toxicité du TDF. Ezinga *et al.* ont montré que l'altération de la fonction tubulaire était associée à des concentrations plus importantes de TDF et qu'il existerait une association entre les concentrations plasmatiques de ténofovir, l'exposition au

TDF et l'altération de la fonction rénale tubulaire en faveur d'une toxicité cumulative (93). Les résultats de Rodriguez-Novoa *et al.* suggèrent également qu'il existerait un lien entre les concentrations plasmatiques de TFV et l'altération de la fonction tubulaire apportant un argument au profit d'un effet dose-dépendant du TFV en précisant que d'autres facteurs (âge, poids...) sont également à prendre en compte (94). Poizot *et al.* ont démontré qu'une concentration plasmatique résiduelle de TDF supérieure à 0,09 mg/L était associée à une diminution du débit de filtration glomérulaire. L'ensemble des résultats obtenus leur a permis de conclure à l'utilité du STP du TDF notamment chez les femmes et les personnes âgées (95).

II. 3.2.2. Importantes variabilités interindividuelles

II. 3.2.2.1. Généralités

La variabilité pharmacocinétique dépend de nombreux facteurs. D'une manière générale, toutes les classes d'ARV hormis les INTI sont soumises à une forte variabilité interindividuelle (Tableau 4). L'étape d'absorption peut être influencée par la prise alimentaire mais aussi par l'activité de transporteurs exprimés au niveau de la barrière intestinale. La distribution dépend notamment du degré de liaison aux protéines plasmatiques, susceptible d'influencer la fraction libre pharmacologiquement active, et donc l'efficacité et/ou la toxicité du médicament. Le métabolisme est étroitement lié à l'expression et à l'activité des cytochromes ce qui génère une grande variabilité interindividuelle. L'étape d'élimination peut être modifiée en cas d'altération des fonctions hépatiques et/ou rénales. Enfin, des facteurs individuels plus généraux tels que l'âge, le sexe, le poids, la surface corporelle, l'origine ethnique, la présence de polymorphismes génétiques affectant les enzymes ou les transporteurs ainsi que l'existence de comorbidités peuvent contribuer de manière significative à la variabilité pharmacocinétique interindividuelle observée chez les patients traités par ARV. Ces étapes peuvent être impactées par la co-administration d'autres traitements générant des interactions médicamenteuses.

Tableau 4 : Variabilité pharmacocinétique individuelle selon les classes d'antirétroviraux

	IP	INNTI	INI	maraviroc	INTI
Variabilité pharmacocinétique individuelle	Forte	Forte	Forte	Forte	Faible (étape d'élimination rénale)

II. 3.2.2.2. Absorption

Premièrement, l'étape d'absorption de certains ARV peut être fortement impactée par l'alimentation c'est pourquoi il est préférable d'administrer certaines molécules au cours du repas ou au contraire à jeun. L'étude de Crawels *et al.* a mis en avant les

effets de l'alimentation sur la pharmacocinétique de la rilpivirine. Des volontaires sains ont reçu une dose unique de 75 mg de rilpivirine par voie orale soit avec un petit déjeuner équilibré, soit à jeun, soit avec un petit déjeuner riche en graisse ou soit avec une boisson nutritionnelle riche en protéines. Les paramètres pharmacocinétiques ont été mesurés dans ces différentes conditions. Il en résulte que la biodisponibilité orale de la rilpivirine est fortement réduite lors de l'administration à jeun ou avec une boisson riche en protéines. C'est pourquoi cette molécule doit toujours être prise avec un repas car il permet un temps de séjour plus long dans l'estomac, la réalisation d'un mélange mécanique ainsi qu'une aide à la solubilisation par les acides biliaires (96). C'est également le cas pour l'étravirine et l'élvitégravir pour lesquels la prise se fait exclusivement avec un repas. Au contraire, les associations contenant de l'efavirenz doivent être prise à jeun. En effet, dans l'étude de Lamorde *et al.*, l'Aire Sous la Courbe (AUC)₀₋₂₄ et la C_{max} d'efavirenz étaient significativement augmentées par la prise de nourriture de 13% et 47% ce qui accentue le risque de neurotoxicité associée (97).

Deuxièmement, l'absorption peut être modifiée lors de la co-administration des ARV avec des spécialités contenant des cations di- ou tri-valents ou modifiant le pH gastrique. Les INI ont la propriété de se chélater avec des cations di- ou tri-valents (aluminium, calcium, fer ou encore magnésium) ce qui diminue leur résorption intestinale. Dans une étude de Song *et al.* sur des volontaires sains la co-administration de dolutégravir avec un antiacide contenant de l'Al³⁺ et du Mg²⁺ a montré une diminution significative des concentrations en dolutégravir (98). Par conséquent, il est nécessaire de respecter un décalage entre la prise d'INI et des spécialités contenant ces cations (antiacides, compléments alimentaires...). La solubilité de la rilpivirine dépend du pH, par conséquent la co-administration de cette molécule avec des inhibiteurs de la pompe à protons augmentant le pH gastrique tels que l'oméprazole est contre-indiquée car responsable d'une diminution importante des concentrations plasmatiques en RPV (99).

La recherche d'un défaut d'absorption peut être objectivée lors de la réalisation du STP, il s'agit notamment d'une des rares indications où un prélèvement au pic théorique d'absorption peut être conseillé.

II. 3.2.2.3. Distribution

La modification du volume de distribution ou de la liaison aux protéines plasmatiques peut impacter la concentration de ces molécules. Par exemple, un Indice de Masse Corporel (IMC) élevé, c'est-à-dire supérieur à 30 kg/m², peut diminuer significativement l'exposition aux ARV. En effet, l'étude de Madelain *et al.* a comparé les concentrations plasmatiques de 12 ARV entre 291 patients obèses et 196 patients de corpulence normale. Pour le ténofovir, l'efavirenz et le lopinavir les concentrations étaient significativement plus faibles chez les patients obèses que chez les patients de corpulence normale. De plus, chez les patients obèses, les concentrations d'ARV

étaient plus fréquemment inférieures aux seuils d'efficacité. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que le ténofovir disoproxil, ainsi que l'efavirenz sont des molécules lipophiles qui présentent une forte affinité pour les tissus adipeux (100).

II. 3.2.2.4. Métabolisme

Une des causes de variabilité pharmacocinétique est liée au métabolisme hépatique intense. En effet, les INNTI, les INI et les IP sont caractérisés par un fort métabolisme hépatique, dépendant principalement du CYP450, en particulier de l'isoforme 3A4, et de l'UDP-glucosyltransférase (UGT). Le développement des associations IP/elvitégravir/atazanavir avec des potentialisateurs pharmacocinétiques aussi appelés *boosters* tels que le ritonavir ou le cobicistat a permis d'augmenter la biodisponibilité des médicaments fortement métabolisés en diminuant l'effet de premier passage hépatique. En effet par leur action inhibitrice du CYP450 à faible dose, ces *boosters* permettent de ralentir le métabolisme des molécules auxquelles ils sont associés. En pratique cela permet de diminuer les doses d'IP à administrer, d'améliorer l'observance et de renforcer l'efficacité du traitement (101). Dans un contexte de polymédication, une inhibition des CYP450 et/ou des UGT par l'action d'autres médicaments peut générer un risque d'inefficacité ou de toxicité des ARV par modification de leurs concentrations plasmatiques. L'impact clinique de l'induction/inhibition dépend de la variabilité interindividuelle, de l'index thérapeutique et de la puissance de cette induction/inhibition. Plusieurs études ont permis d'identifier les molécules responsables d'une forte induction ou inhibition des cytochromes et donc à risque lors d'associations avec les ARV (102). Ces données seront précisées dans la partie *II. 3.2.4 Interactions médicamenteuses*. De plus, il faut également prendre en compte la grande variabilité interindividuelle d'expression des cytochromes et de la p-gp chez les individus, ainsi que l'existence de polymorphismes génétiques.

II. 3.2.2.5. Élimination

Enfin, la phase d'élimination des ARV peut être fortement modifiée, en particulier chez les sujets présentant une altération des fonctions rénales et/ou hépatiques pouvant conduire à une accumulation des ARV (103). Les INTI sont sensibles aux atteintes hépatiques et rénales tandis que les INNTI, principalement métabolisés par voie hépatique et excrétés dans la bile voient leurs concentrations peu influencées par une altération de la fonction rénale. Les IP sont les plus affectés par l'insuffisance hépatique en raison de leur métabolisme intensif et de leur forte liaison aux protéines plasmatiques (104). Concernant les INI, le RAL et le DTG peuvent être généralement administrés à dose standard chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée tandis que le BIC et l'EVG/COBI ne sont pas recommandés en cas d'insuffisance rénale sévère (105). Les recommandations européennes proposent des adaptations posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (52).

II. 3.2.2.6. Populations particulières

Le STP des ARV présente un intérêt majeur chez des populations particulières telles que les FE, les nouveaux nés ou les personnes âgées.

D'une manière générale, la grossesse va conduire à de nombreuses perturbations physiologiques chez la FE pouvant modifier l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques. La phase d'absorption peut être altérée suite à l'apparition de nausées et de vomissements, au ralentissement du temps de transit dans le tractus gastro-intestinal ou encore par des changements dans l'expression des enzymes et transporteurs intestinaux. Le volume de distribution est modifié en raison de l'augmentation de la masse hydrique et de la masse grasse ce qui peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques. Une hypo-albuminémie physiologique par dilution survient également lors de cette période, responsable d'une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques et par conséquent d'une augmentation de la forme libre pharmacologiquement active. L'expression des cytochromes, notamment le CYP3A4, va être induite sous l'effet des œstrogènes ce qui affecte la phase de métabolisation. Enfin l'augmentation de la perfusion rénale et de la filtration glomérulaire peut conduire à une élimination accélérée des médicaments. A propos des ARV plus spécifiquement, on peut noter une augmentation de la clairance des IP chez la FE par induction du CYP3A4 mais aussi des INTI tels que le ténofovir ou la lamivudine par accélération de l'excrétion rénale (106). Chez 32 femmes enceintes ayant reçu 25 mg de rilpivirine une fois par jour en association avec d'autres ARV, les auteurs ont mis en évidence une exposition à la RPV significativement plus faible pendant la grossesse par rapport au postpartum associée à une grande variabilité interindividuelle. Ces résultats peuvent s'expliquer notamment par l'induction de la voie du CYP3A4 responsable d'un métabolisme accéléré de la rilpivirine. C'est également le cas pour la névirapine ainsi que pour les IP tels que l'atazanavir, le darunavir ou encore le lopinavir (107).

Les thérapeutiques antirétrovirales efficaces ont permis d'allonger l'espérance de vie des PVVIH, cependant le vieillissement est également associé à des modifications d'ordre pharmacocinétiques pouvant perturber les concentrations plasmatiques en ARV justifiant l'utilité du STP dans cette population. Chez la personne âgée, l'étape d'absorption peut être impactée par le ralentissement de la vidange gastrique en lien avec la diminution de la motilité gastro-intestinale ; par l'augmentation du pH pouvant modifier l'absorption des ARV nécessitant un milieu acide pour se dissoudre ainsi que par la diminution de l'expression des cytochromes et protéines de transport intestinales. Le volume de distribution se trouve aussi modifié. On note avec l'âge une augmentation de l'adiposité associée à une diminution de la masse hydrique ce qui entraîne une modification du volume de distribution des ARV lipophiles. L'hypo-albuminémie, consécutive à la dénutrition, va modifier la liaison aux protéines plasmatiques et augmenter la forme libre active. La fonction hépatique se voit

également perturbée (diminution de la masse hépatique, diminution du débit sanguin hépatique) par l'âge. Enfin, l'altération de la fonction rénale liée notamment à la diminution du débit de filtration glomérulaire ainsi qu'à la diminution de la masse rénale, du nombre de néphrons et de glomérules constitue la modification ayant le plus d'impact sur les modifications pharmacocinétiques, nécessitant des ajustements posologiques des INTI en cas de dysfonctionnement rénal (108).

II. 3.2.3. Impact de la pharmacogénétique

La génétique va aussi impacter les concentrations plasmatiques en ARV, en particulier pour certains polymorphismes bien décrits dans la littérature.

Une association présentant un mécanisme complexe est décrite entre l'apparition de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir dans les six premières semaines de traitement et la présence de l'allèle HLA-B*57:01 chez les patients concernés (109). Elle se manifeste par des rashes cutanés, de la fièvre, une léthargie, des troubles digestifs et d'autres signes non spécifiques disparaissant après l'arrêt du traitement. L'objectif de l'étude en double aveugle, prospective et randomisée de Mallal *et al.* était de démontrer l'intérêt de réaliser une recherche pharmacogénétique afin de prévenir cette toxicité. Cent-neufs patients sur les 1956 inclus étaient porteurs de cet allèle. L'incidence des réactions d'hypersensibilité était plus faible dans le groupe pour lequel le dépistage était réalisé de manière prospective et dont les patients positifs n'ont pas reçu le traitement par rapport au groupe témoin (110). Désormais, le dépistage de ce variant est à pratiquer de manière systématique avant toute primo-prescription d'abacavir, un résultat positif contre-indiquant l'instauration du traitement (38). Il est toutefois nécessaire de considérer que même si le patient ne présente pas l'allèle HLA-B*57:01 une surveillance accrue est nécessaire en début de traitement.

Des polymorphismes du cytochrome 2B6 sont susceptibles d'influencer les concentrations en efavirenz ou névirapine, ces deux molécules étant fortement métabolisées par ce cytochrome. Le *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* a émis en 2019 des recommandations en termes d'adaptation posologique chez les patients présentant des variants génétiques du CYP2B6 traités par efavirenz, allant de fortement recommandé à modérément recommandé. Chez les métaboliseurs ultrarapides, rapides et normaux, la posologie usuelle de 600 mg par jour est fortement recommandée. Chez les métaboliseurs intermédiaires il est modérément recommandé d'abaisser la posologie à 400 mg par jour afin de diminuer le risque de survenue des effets indésirables tout en maintenant une activité antivirale suffisante. Enfin chez les métaboliseurs lents une réduction de la posologie à 400 ou 200 mg par jour est modérément recommandée (111).

II. 3.2.4. Interactions médicamenteuses

Les ARV sont impliqués de deux manières : cibles et/ou sources dans les phénomènes d'interactions médicamenteuses (Tableau 5).

Tableau 5 : Potentiel d'interactions médicamenteuses selon les classes d'antirétroviraux (112)

Cible (faible potentiel d'interactions)	<ul style="list-style-type: none">• INTI• INNTI (doravirine et rilpivirine)• INI (raltégravir > dolutégravir, cabotégravir ou bictégravir)• maraviroc
Source (effets inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques)	<ul style="list-style-type: none">• INNTI (efavirenz, névirapine, étravirine)• IP/ritonavir• elvitégravir/cobicistat

Un grand nombre d'interactions sont décrites entre les ARV et de nombreux médicaments. Certaines sont abordées dans le paragraphe ci-dessous cependant celui-ci ne prétend pas être exhaustif. En cas de prescription d'une association déconseillée dont le bénéfice s'avère supérieur au risque lié à l'interaction, le STP permet de monitorer les concentrations des ARV afin d'éventuellement adapter les posologies si cela est nécessaire.

L'une des interactions les plus significative est observée lors de l'association des ARV avec les antituberculeux, en particulier la rifampicine. Cette dernière exerce un puissant effet inducteur enzymatique des cytochromes 3A4, 2C9, 2C19 impliqués dans le métabolisme des ARV, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques de quasiment toutes les molécules pouvant ainsi compromettre leur efficacité (113,114).

Certains antiépileptiques constituent également une source d'interaction avec les ARV. Une étude chez des volontaires sains a montré que la carbamazépine induit une diminution significative des concentrations en dolutégravir (de l'ordre de trois à cinq fois) et atazanavir (de l'ordre de deux à trois fois) (115).

Des substances accessibles en automédication présentent un risque non négligeable avec les ARV. En phytothérapie (116), le millepertuis est l'exemple le plus documenté : son puissant effet inducteur du CYP3A4 entraîne une réduction des concentrations plasmatiques de la plupart des antirétroviraux rendant son utilisation fortement déconseillée. Il agit par fixation sur le récepteur de la prégnane X dont la fonction est de réguler l'expression des cytochromes et transporteurs. La prise de traitement contenant des cations di- ou tri-valents (antiacides, compléments vitaminiques, supplémentation en fer) va impacter la biodisponibilité des INI. En effet, les INI ont la propriété de chélater les ions magnésium présents dans le site actif de l'intégrase afin d'exercer leur effet. Lors de leur co-administration avec des cations di- ou tri-valents, des complexes INI-métal vont se former dans le tractus gastro-intestinal ce qui va

diminuer leur absorption (114). Cela peut être objectivé par une diminution de leur concentration plasmatique. Les interactions impliquant les médicaments ou compléments en accès libre sont parmi les plus difficiles à objectiver car ces thérapeutiques sont souvent considérées comme ne présentant aucun risque par les patients. De ce fait, ils peuvent oublier de les mentionner lors d'échanges avec les professionnels impliqués dans leur prise en charge.

Enfin, il existe des interactions entre les ARV et les substances utilisées lors de pratique de *chemsex*. Ce terme désigne la consommation de substances récréatives lors de rapports sexuels. Les utilisateurs cherchent à augmenter désir, plaisir et sensations afin de se sentir plus performants sexuellement. Parmi les substances les plus fréquemment utilisées on retrouve des drogues stimulantes et euphorisantes telles que cathinones, cocaïne, méthamphétamine, ecstasy... Elles sont souvent associées à la prise de médicaments favorisant l'érection, d'alcool et de *poppers* (117). Les effets liés à la consommation de ces substances en présence d'un TAR par IP, efavirenz, étravirine ou élvitégravir/cobicistat risquent d'être modifiés (le plus souvent majorés) en raison du fort potentiel d'interactions de ces ARV pouvant favoriser la survenue d'une toxicité (114). Afin d'avertir les utilisateurs, des informations à ce sujet sont accessibles en ligne notamment sur le site de prévention Belge *Chemsex* (<https://chemsex.be/reduire-les-risques/interactions-avec-les-traitements-anti-vih/>).

II. 3.2.5. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux

Plusieurs études ont successivement témoigné du niveau de preuve du STP des ARV. Dans l'étude de Fletcher *et al.* réalisée chez des patients naïfs de traitement dont la CV était supérieure à 5000 copies/mL, les concentrations en zidovudine, lamivudine et indinavir ont été mesurées dans les deux groupes : STP versus suivi conventionnel. Cependant, l'ajustement des doses en fonction des concentrations mesurées n'a été réalisé que dans le groupe STP. Les auteurs ont constaté qu'un nombre significativement plus élevé de patients du bras STP présentait des concentrations en ARV de l'ordre des valeurs attendues. De plus, une plus grande proportion de patients de ce groupe présentait une CV inférieure à 50 copies/mL à 52 semaines témoignant des effets bénéfiques du STP sur le contrôle de la charge virale (118).

L'étude randomisée ATHENA a permis de démontrer l'intérêt du STP dans la réponse thérapeutique aux IP. Des sujets naïfs pour l'indinavir ou le nelfinavir ont été inclus dans deux groupes : ceux qui bénéficiaient d'un STP versus ceux pour lesquels aucun suivi des concentrations en IP n'était effectué. Les patients bénéficiant du STP avaient une meilleure réponse virologique à 6 et 12 mois (respectivement 14,7 et 23,1%) par rapport au groupe non suivi. De plus, après un an de suivi, le taux d'arrêt du nelfinavir pour échec thérapeutique ou de l'indinavir pour toxicité était plus faible dans le bras STP que dans le bras sans suivi (119).

Le STP permet également d'objectiver l'adhérence au traitement. Dans l'étude de Kouanfack *et al.*, l'observance a été mesurée chez 60 patients sous névirapine, stavudine et lamivudine soit par mesure des concentrations en névirapine tous les 6 mois pendant 36 mois soit par auto-déclaration. Cela a permis de montrer que le STP permet une estimation plus fiable de l'observance que l'auto-déclaration et que les situations d'échec virologique sont corrélées aux concentrations basses de névirapine et non à l'auto-déclaration de bonne observance du traitement (120).

L'ensemble des données évoquées (relation concentration/efficacité et/ou toxicité, forte variabilité pharmacocinétique, présence d'interactions médicamenteuses et niveau de preuve) a permis d'établir des recommandations concernant le STP des différentes classes d'ARV (Tableau 6).

Tableau 6 : Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux selon les classes pharmacologiques – HAS, août 2024 (38)

INTI	abacavir, emtricitabine, lamivudine, zidovudine	Éventuellement utile dans certaines indications (recherche d'un défaut d'observance, d'une malabsorption après échec virologique ou d'un surdosage en cas d'insuffisance rénale)
	ténofovir disoproxil fumarate ténofovir alafénamide	Utile dans certaines indications (toxicité rénale du ténofovir)
INNTI	Recommandé	
IP	Recommandé	
INI	Recommandé	
Inhibiteurs d'entrée	Recommandé	

II. 3.3. Indications du suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux

En résumé, le STP des ARV est indiqué dans les situations suivantes (38) :

- Lors de l'instauration d'un nouveau TAR ;
- Chez les patients avec des paramètres pharmacocinétiques particuliers : troubles de l'absorption (ex : chirurgie bariatrique), modification du volume de distribution (ex : obésité, grossesse, dénutrition), altération du métabolisme hépatique, insuffisance rénale, populations particulières (ex : enfants, femmes enceintes, personnes âgées) ;
- Chez les patients traités par des associations médicamenteuses à risque d'interactions ;
- En cas de suspicion d'inobservance ;
- Chez les patients traités par un ARV présentant une toxicité dose-dépendante ;
- Chez les patients en situation d'échec virologique ou de rebond ;
- Chez les patients traités par des formes long-acting (confère partie suivante *II. 3.4 Focus sur le suivi thérapeutique pharmacologique de l'association cabotégravir/rilpivirine long-acting*).

Dans la majorité des cas, la C_{min} est le paramètre prédictif le plus significativement associé à la réponse virologique sauf pour la classe des INTI qui répond mal à ce critère (121). Dans de rares cas il peut être utile de mesurer la C_{max} notamment lors du diagnostic différentiel entre malabsorption et inobservance, ou pour des raisons pratico-pratiques notamment lorsque les prélèvements sont réalisés à la suite d'une consultation de suivi par exemple. Le STP a montré son intérêt majeur en cas d'inobservance complète aux traitements ARV. En revanche, il permet plus difficilement de mettre en évidence une inobservance ponctuelle/intermittente, qui pourrait pourtant être à l'origine d'un échec thérapeutique chez les PVVIH traités par ARV. Le STP est également utilisé chez les patients possédant une virémie non suppressive afin de s'assurer de l'adhérence au traitement. Il s'agit de patients dont la charge virale reste détectable à faible niveau sous TAR et pour lesquels aucune résistance significative au traitement n'a été identifiée. Des études sont en cours afin d'explorer les mécanismes sous-jacents à l'origine de cette virémie (122).

Dans l'idéal, un premier dosage doit être réalisé en début de traitement, une fois l'état d'équilibre atteint (ce qui correspond à une durée d'environ cinq à sept fois la demi-vie de la molécule) pour déterminer les concentrations plasmatiques de « base ». Cela permettra de suivre l'évolution des concentrations en cas d'apparition d'interaction médicamenteuse, d'inobservance du patient ou de survenue d'un autre évènement physiopathologique (IR, IH, grossesse...). En cours de traitement, la fréquence du suivi est fonction des différents évènements virologiques, physiologiques ou

pathologiques rencontrés. En cas d'adaptation posologique, un contrôle est fortement recommandé une fois le nouvel état d'équilibre atteint (38).

II. 3.4. Focus sur le suivi thérapeutique pharmacologique de l'association cabotégravir/rilpivirine *long-acting*

En raison de l'augmentation du nombre de PVVIH traités par l'association cabotégravir/rilpivirine *long-acting* (CAB/RPV-LA), il paraît pertinent de faire un focus sur le STP de ces deux molécules.

II. 3.4.1. Relation concentration/efficacité

Il semble exister une association entre de faibles concentrations résiduelles en CAB et RPV et la présence d'une CV détectable. Dans l'étude rétrospective de Noe *et al.* les patients dont la CV était supérieure à 20 copies/mL présentaient en moyenne des concentrations plus basses en CAB et RPV que les patients dont la CV était inférieure à 20 copies/mL (123).

II. 3.4.2. Importante variabilité interindividuelle

Il existe une importante variabilité interindividuelle liée à plusieurs facteurs lors de l'administration de CAB/RPV-LA. Dans cette étude observationnelle de Cossu *et al.* les concentrations résiduelles en CAB étaient significativement plus élevées chez les femmes que chez les hommes et chez les personnes de plus de 65 ans que chez les plus jeunes. De plus, les auteurs ont mis en évidence une relation inversement proportionnelle entre concentrations en CAB et masses musculaires et osseuses des participants (124). Dans une seconde analyse de l'essai HPTN 077, la demi-vie du CAB était de 43,5 jours chez les hommes contre 60,4 jours chez les femmes, témoignant ainsi d'une exposition prolongée chez les personnes de sexe féminin (125). Bettonte *et al.* ont rapporté une diminution des concentrations résiduelles de CAB de 35% chez les patients ayant un IMC supérieur à 30 kg/m² ainsi qu'une diminution des concentrations résiduelles de RPV de 18% chez les patients ayant un IMC supérieur à 40kg /m² (126). Tan *et al.* ont étudié le lien entre site d'injection et différences observées en termes d'exposition au CAB et à la RPV. Pour cela, ils ont mesuré par échographie l'épaisseur de la peau et du muscle chez les patients inclus dans l'étude et ont localisé le dépôt (intramusculaire ou sous-cutané) après injection ventro-glutéale de CAB et RPV. Sur les 134 échographies analysées, 30% révélaient une injection sous-cutanée et 19% une injection mixte. Cela survenait plus particulièrement chez les femmes en raison d'une épaisseur sous cutanée plus importante. A l'aide d'un modèle pharmacocinétique mono-compartmental, les auteurs ont montré qu'un dépôt sous-cutané entraînait un ralentissement de l'absorption du CAB de 56% mais n'avait pas de conséquences sur l'absorption de la RPV (127). Cette étude suggère ainsi que les différences liées au sexe et à l'IMC

pourraient en partie s'expliquer par une mauvaise injection. Enfin, il semble également exister une variabilité liée au sous-type viral. En effet, dans cette étude l'infection par un sous-type A1/A6 était significativement associée à un échec virologique (128).

De manière générale l'ensemble de ces publications s'accorde pour dire que l'échec virologique est accru lorsque plusieurs de ces facteurs sont associés.

II. 3.4.3. Interactions médicamenteuses

Le Tableau 7 présente la liste des associations médicamenteuses contre-indiquées et non recommandées avec CAB/RPV-LA et *per os* (129).

Tableau 7 : Liste des associations contre-indiquées et non recommandées avec le cabotégravir et/ou la rilpivirine - ANRS

Contre-indiquées : diminution significative de l'exposition plasmatique du CAB et/ou de la RPV <u>en administration injectable</u>	dexaméthasone (sauf dose unique), carbamazépine, millepertuis, phénytoïne, phénobarbital, oxcarbazépine, rifabutine, rifampicine, rifapentine
Non recommandées car augmentation attendue de l'exposition plasmatique de la RPV <u>en administration injectable</u>	clarithromycine, érythromycine
Autres molécules à utiliser avec prudence car pouvant moduler significativement l'exposition plasmatique du CAB ou de la RPV <u>en administration injectable</u>	Artémisinine, bétaméthasone, bexarotène, bosentan, clobazam, enzatumamide, fluconazole, ginkgo biloba, griséofulvine, ifosamadié, modafinil, paclitaxel, primidone, vinblastine
Interactions supplémentaires contre-indiquées ou non recommandées avec le CAB et/ou la RPV lors de <u>la phase orale « lead-in » ou en cas de reprise de traitement par voie orale</u>	Inhibiteurs de la pompe à protons pour RPV Respecter le décalage des prises avec les antiacides et spécialités contenant des cations di- ou tri-valents, les anti H2 et le liraglutide

II. 3.4.4. Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique

L'étude observationnelle multicentrique Française CARLAPOP, récemment publiée en février 2026, incluait des PVVIH sous CAB/RPV-LA en phase d'entretien de Janvier à Décembre 2022 et pour lesquelles des C_{res} ont été mesurées dans le cadre du STP. A un et trois mois de traitement, 20 à 30% des patients inclus présentaient une C_{res} inférieure à 1,12 mg/L pour le CAB et 0,032 mg/L pour la RPV. Les facteurs prédictifs associés étaient le sexe féminin au premier mois puis le sexe masculin à l'état d'équilibre ainsi qu'un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m². Au sixième et douzième mois l'échec virologique était principalement associé à une C_{res} basse et à l'obésité (130). Cette étude montre que l'exposition au CAB et à la RPV est très variable entre les patients, que l'obésité et le sexe influencent les concentrations et que de basses concentrations augmentent le risque d'échec virologique. Ces résultats sont en faveur d'une utilité du STP en pratique clinique afin d'identifier les patients à risque.

II. 3.4.5. Indications du suivi thérapeutique pharmacologique de l'association cabotégavir/rilpivirine *long acting*

En résumé, chez les PVVIH traités par CAB/RPV-LA, le STP est indiqué :

- A la quatrième semaine après initiation par voie orale (en résiduel) ;
- A la huitième semaine soit quatre semaines après la première injection intramusculaire (juste avant la prochaine administration) ;
- Dans les situations suivantes :
 - En cas d'oubli ou d'injections manquées (avant la reprise du traitement) ;
 - En cas de survenue d'effets indésirables (le plus fréquent : survenue d'une réaction locale au point d'injection) ;
 - En cas d'échec virologique ;
 - En cas de découverte d'une grossesse sous traitement ;
 - En cas d'interaction médicamenteuse pouvant altérer significativement l'exposition de ces deux molécules ;
 - Lors du contrôle de la CV chez les patients présentant un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² et/ou un sous-type viral A1/A6 (129).

Cependant à ce jour, aucune valeur cible concernant les concentrations attendues en résiduel n'a été officiellement validée. En pratique, ce sont les valeurs cibles proposées dans les résumés des caractéristiques du produit des deux molécules qui sont utilisées avec un seuil d'alerte fixé correspondant au premier quartile des concentrations plasmatiques résiduelles (1,12 mg/L pour CAB et 0,032 mg/L pour RPV) présentées dans l'analyse multivariée des échecs des essais de phase 3 des études FLAIR et ATLAS (131). Selon les recommandations ANRS 2022, une concentration plasmatique résiduelle inférieure à ce seuil nécessite une surveillance rapprochée d'un point de vue virologique associée à un nouveau contrôle pharmacologique après vérification de l'absence d'autres facteurs associés aux échecs virologiques comme le génotype viral, ou encore l'indice de masse corporel. La vascularisation musculaire favorisant la libération du médicament, l'utilisation d'une aiguille plus longue est recommandée chez les patients présentant un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m². L'activité physique permet elle aussi d'améliorer la libération du médicament en augmentant le flux sanguin musculaire (52).

Toutefois, ces données sont à nuancer. En effet, des études récentes ont montré que les concentrations de CAB et RPV mesurées en pratique courante ont tendance à être inférieures à celles rapportées dans les essais de phase 3 (132). Dans cette étude Suisse plus de 40% des concentrations en CAB et 20% des concentrations en RPV étaient inférieures aux seuils respectifs de 1,12 mg/L et 0,032 mg/L. Malgré cela, ces concentrations semblaient suffisantes pour maintenir une CV indétectable chez la majorité des patients traités, 89,4% des patients ayant présenté une suppression virologique complète. Ces données remettent en question les seuils d'alerte

actuellement utilisés par les laboratoires proposant le STP des ARV. Suite à ces constatations, Thoueille *et al.* proposent dans leur publication « Guidance for the Interpretation of Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Concentrations Based on Real-World Therapeutic Drug Monitoring Data and Documented Failures » une réévaluation des seuils existants ainsi que des recommandations pratiques pour l'interprétation des données de STP du cabotégravir/rilpivirine. Selon les auteurs, le seuil de 1,12 mg/L pour le CAB est trop alarmant et pourrait conduire les prescripteurs à interrompre inutilement le traitement. Ils préfèrent utiliser le seuil de 0,664 mg/L correspondant à quatre fois la valeur de la PAIC90 c'est à dire la concentration en CAB inhibant 90% du virus corrigée par la liaison aux protéines plasmatiques (133).

II. 4. Dosage des antirétroviraux

Les techniques chromatographiques constituent la référence pour le dosage des antirétroviraux. La chromatographie liquide à haute performance, associée à différents systèmes de détection (ex : barrette de diode), a longtemps été utilisée pour le dosage de plusieurs ARV. Toutefois, sa sensibilité limitée et sa spécificité parfois insuffisante ont progressivement conduit à son remplacement par des techniques plus performantes.

Actuellement, la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CL-SM/SM) est considérée comme la technique de choix. En effet, elle offre une meilleure sensibilité et une grande spécificité. De plus, elle permet le dosage simultané de plusieurs molécules à partir de faibles volumes d'échantillons (134,135). Il est important de noter que la préparation des échantillons constitue une étape clé dans la mise en œuvre de ces analyses.

Quelques méthodes immunologiques ont été développées pour certains antirétroviraux. Bien qu'elles présentent l'avantage d'une mise en œuvre rapide, leur utilisation reste limitée en raison de problèmes potentiels de spécificité, notamment liés aux réactions croisées avec des métabolites ou d'autres médicaments (136). Le développement ainsi que la mise en œuvre de ces méthodes dans les laboratoires de biologie médicale sont soumis au système d'assurance qualité.

II. 5. Qualité au laboratoire

La qualité est définie selon la norme *International Organization for Standardization* (ISO) 9001 comme « *l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences* » (137).

La norme ISO 15189:2022 spécifie les exigences de qualité et de compétence applicables aux laboratoires de biologie médicale. L'environnement qualité repose sur un système de management de la qualité, la maîtrise des processus techniques, la gestion des risques, l'amélioration continue, la traçabilité et la documentation.

Dans le chapitre 8 (Exigences relatives au système de gestion), sous partie 6 (Amélioration) de cette norme il est mentionné que : « *Le laboratoire doit continuellement améliorer l'efficacité du système de gestion, y compris les processus de pré-examen, d'examen et de post-examen, tels qu'ils sont énoncés dans les objectifs et les politiques. Le laboratoire doit identifier et sélectionner les possibilités d'amélioration et élaborer, documenter et mettre en œuvre les actions nécessaires. Remarque : les possibilités d'amélioration peuvent être identifiées au moyen de l'évaluation des risques, de l'utilisation des politiques, de l'examen des procédures opérationnelles, des objectifs généraux, des rapports d'évaluation externe, des constatations de vérification interne, des plaintes, des mesures correctives, des examens de la direction, des suggestions du personnel, des suggestions ou des commentaires des patients et des utilisateurs, de l'analyse des données et des résultats de l'AQE* » (138).

III. Travail personnel

III. 1. Méthodologie

Afin de répondre aux objectifs fixés à savoir : identifier des perspectives d'améliorations concernant le STP des ARV et apporter les modifications nécessaires sur les plans pré-analytiques, analytiques et post-analytiques, une méthode de gestion de la qualité dite PDCA (*Plan, Do, Check, Act*), aussi appelée « roue de Deming », a été utilisée. Cette stratégie permet de planifier, tester, vérifier et améliorer un processus de façon structurée et répétée. La première étape *Plan* identifie le problème ou l'objectif et définit comment agir. Cela passe par l'analyse de la situation existante, l'identification des causes, la définition des objectifs et la planification des actions. La seconde étape *Do* consiste en la mise en œuvre des actions prévues. La troisième étape *Check* évalue les résultats obtenus par rapport aux objectifs définis. Il peut s'agir d'une mesure d'indicateurs, d'une analyse des écarts, de la vérification de l'efficacité des actions ou encore d'une comparaison entre l'ancien et le nouveau fonctionnement. Enfin la dernière étape, *Act*, pérennise ou corrige les actions selon les résultats.

III. 2. État des lieux et diagnostic qualité - *Plan*

III. 2.1. État des lieux du suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux au laboratoire de toxicologie de Lille

III. 2.1.1. Généralités

Le dosage des ARV est réalisé en séries hebdomadaires par CL-SM/SM. La méthode multiparamétrique utilisée permet le dosage quantitatif simultané des molécules suivantes :

- INTI : abacavir, emtricitabine, lamivudine, ténofovir ;
- IP et boosters : atazanavir, cobicistat, darunavir, lopinavir, ritonavir ;
- INNTI : efavirenz, étravirine, névirapine, rilpivirine ;
- INI : bictégravir, cabotégravir, dolutégravir, élvitégravir, raltégravir ;
- Inhibiteur d'entrée : maraviroc.

Quelques données chiffrées :

En 2024, le laboratoire a pris en charge 90 dossiers de dosages d'ARV correspondant à 193 concentrations plasmatiques rendues. Les molécules les plus fréquemment dosées étaient le TFV (n = 48), le FTC (n = 33), le BIC (n = 24), le DTG (n = 22) et le 3TC (n = 16). Ces cinq molécules appartenant aux classes des INTI et INNTI reflètent les recommandations actuelles de prise en charge des PVVIH. A l'inverse aucune demande de dosage n'a été formulée pour le cobicistat ou la névirapine. Cela peut s'expliquer par leur moindre utilisation en pratique courante et pour le cobicistat par son rôle de potentialisateur pharmacocinétique plutôt que de molécule active nécessitant un STP.

En 2025, une discrète augmentation de l'activité a été observée avec 121 dossiers de dosage d'ARV traités correspondant à 229 concentrations rendues. Plus de la moitié de ces résultats concernent l'association CAB/RPV. Cette évolution s'explique par le déploiement progressif des formes injectables à longue durée d'action. Les autres molécules les plus fréquemment dosées en 2025 restent le TFV (n = 20), le FTC (n = 19), le BIC (n = 16), le DTG (n = 17) et le 3TC (n = 14). Aucune demande n'a été formulée pour le raltégravir, l'étravirine, le lopinavir ou l'efavirenz confirmant le recul progressif de ces molécules dans la stratégie actuelle de prise en charge du VIH en France.

III. 2.1.2. Description de la méthode de dosage existante

III. 2.1.2.1. Préparation des échantillons

Pour chaque série hebdomadaire, 3 types d'échantillons sont analysés : Contrôles Internes de Qualité (CIQ), calibrants et plasma des patients. A 100 µL d'échantillon (patient/CIQ/calibrant) sont ajoutés 250 µL d'une solution de méthanol et acétonitrile (4/1) contenant des étalons internes (méthylclonazépam et bêta-hydroxythéophylline, deutérés d'amiodarone et de diméthylamine). Après agitation au vortex, l'échantillon est centrifugé à 17000 g pendant 10 minutes à 4 °C. Ensuite 20 µL de surnageant sont transférés dans un vial contenant 180 µL de tampon (A1) (formiate d'ammonium + 0,1% d'acide formique). Cinq microlitres (5 µL) de ce mélange sont injectés dans le système CL-SM/SM. Les échantillons patients sont préparés purs et dilués au demi. Une gamme de calibration en trois points est réalisée à partir des contrôles de qualité commercialisés par Asqualab®. Les contrôles de qualité externes Asqualab® sont utilisés comme CIQ pour chaque série.

III. 2.1.2.2. Phase analytique

Les analyses de CL-SM/SM sont réalisées à l'aide d'un système de chromatographie liquide UPLC-H Waters et d'un spectromètre de masse Waters Xevo® TQ-S micro (Waters, Guyancourt, France) pour la détection. La séparation chromatographique s'effectue à l'aide d'une colonne Acquity UPLC® BEH C18 (1,7 µm, 150 mm × 2,1 mm, avec préfiltre) (Waters, Guyancourt, France). La durée d'acquisition est de 17 minutes. Les phases mobiles sont composées de (A1) (tampon formiate d'ammonium + 0,1% d'acide formique) et (B1) (acétonitrile). Le gradient de phase mobile est détaillé dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Conditions chromatographiques

Temps (min)	Débit (mL/min)	% A1	% B1
0	0,4	95	5
1,00	0,4	95	5
1,20	0,4	80	20
12,70	0,4	55	45
13,00	0,4	15	85
14,00	0,4	15	85
14,50	0,4	95	5
17,00	0,4	95	5

La détection est effectuée en mode d'acquisition *Multiple Reaction Monitoring* (MRM) et le spectromètre de masse est utilisé en mode d'ionisation positif pour l'ensemble des molécules à l'exception de l'efavirenz ionisé en mode électrospray négatif. La tension capillaire est de 2 kV. La température de la source est de 50°C et celle de désolvation de 400°C. L'azote est utilisé comme gaz de désolvation et de collision. Le débit est réglé à 800L/h pour la désolvation et 20L/h pour le cône. Les paramètres de tension du cône d'échantillonnage et d'énergie de collision ont été optimisés pour chaque substance. Ils sont répertoriés avec les transitions *m/z* de quantification et de qualification dans le Tableau 9. L'analyse des données est réalisée à l'aide des logiciels ChromaLynx® et TargetLynx®.

Ces étapes sont effectuées par les techniciens habilités au poste.

Tableau 9 : Paramètres de détection des différents antirétroviraux du panel

($T_{c\acute{o}ne}$ = Tension du cône d'échantillonnage ; T_{col} = Energie de collision)

Molécules	TR (min)	Transition de quantification			Transition de qualification		
		$T_{c\acute{o}ne}$ (V)	Transition (m/z)	E_{col} (eV)	$T_{c\acute{o}ne}$ (V)	Transition (m/z)	E_{col} (eV)
abacavir	2,00	40	287,3 > 191,0	20	40	287,3 > 150,0	30
emtricitabine	1,34	20	248,1 > 130,0	15	20	248,1 > 112,1	30
lamivudine	1,12	40	230,0 > 112,0	12	40	230,0 > 100,9	20
ténofovir	0,94	45	288,2 > 176,0	26	45	288,2 > 136,0	34
atazanavir	9,19	60	705,5 > 335,3	30	60	705,5 > 168,2	55
cobicistat	8,40	62	776,6 > 606,3	30	62	776,6 > 127,1	60
darunavir	7,48	30	548,2 > 392,2	15	30	548,2 > 156,0	30
lopinavir	11,91	35	629,3 > 447,2	15	35	629,3 > 155,1	45
ritonavir	11,44	40	721,3 > 296,2	20	40	721,3 > 197,1	65
efavirenz	10,90	30	313,8 > 69,1	24	30	313,8 > 244,4	11
étravirine	11,73	70	435,1 > 144,1	45	70	435,1 > 103,0	60
névirapine	3,58	50	267,1 > 226,2	25	50	267,1 > 107,0	35
rilpivirine	5,72	60	367,2 > 195,2	40	60	367,2 > 224,0	35
bictégravir	5,98	40	450,2 > 289,1	40	40	450,2 > 145,2	45
cabotégravir	5,29	40	406,3 > 127,1	35	40	406,3 > 263,2	30
dolutégravir	5,69	50	420,0 > 277,0	26	50	420,0 > 126,9	30
elvitégravir	11,91	50	448,4 > 344,0	40	50	448,4 > 143,0	48
raltégravir	6,00	30	445,2 > 361,2	18	30	445,2 > 109,1	60
maraviroc	4,17	40	514,5 > 389,0	20	40	514,5 > 280,2	32

III. 2.1.3. Interprétation des résultats

Le rendu des résultats est réalisé via le Système Informatique de Laboratoire (SIL) MOLIS®. Après validation technique et saisie des résultats par le technicien, les feuilles de travail sont transmises au praticien habilité (biologiste ou interne en biologie médicale) afin de procéder à la validation biologique des résultats. Après la saisie des valeurs de références parmi une liste préenregistrée, la concentration en ARV obtenue est interprétée en fonction de ces valeurs et du contexte clinique. Les informations cliniques sont renseignées par le clinicien via une fiche de renseignements pharmacologiques et cliniques.

III. 2.2. Identification des points d'amélioration et plan d'action

III. 2.2.1. Au niveau pré-analytique

La fiche d'enregistrement mise à disposition des prescripteurs et permettant de transmettre les informations cliniques au laboratoire a été initialement créée en Mai 2017 et n'est plus adaptée au panel ARV actuel. Elle nécessite d'être retravaillée en incluant davantage d'informations complémentaires utiles à l'interprétation des résultats.

III. 2.2.2. Au niveau analytique

Premièrement, la DOR, dernier INNTI commercialisé, ne fait pas partie du panel ARV actuellement proposé par le laboratoire. En raison de sa place prépondérante en première ligne de TAR chez les PVVIH et d'une augmentation du nombre de demandes de dosage par les cliniciens, il semble important de l'inclure dans notre panel. En pratique, cela implique une étape de bibliographie précédant le développement technique avec pour objectif l'identification des paramètres de détection de cette molécule.

Deuxièmement, les performances analytiques actuelles pour le TFV présentent des limites notamment en termes de justesse qui pourraient être optimisées.

Troisièmement, les Limites basses de Quantification (LOQ) (plus petite concentration au-dessous de laquelle il n'est plus possible de déterminer avec exactitude la concentration du paramètre recherché), telles qu'évaluées jusqu'à présent, ne sont pas adaptées aux valeurs thérapeutiques résiduelles pour huit molécules : abacavir (0,02 mg/L), atazanavir (0,05 mg/L), emtricitabine (0,05 mg/L), etravirine (0,106 mg/L), lamivudine (0,04 mg/L), raltégravir (0,16 mg/L), ritonavir (0,105 mg/L) et ténofovir (0,037 mg/L). Cela nécessite leur réévaluation en adaptant la gamme de calibration. De plus, la définition des Limites de Détection (LOD) (plus petite concentration pour laquelle la méthode analytique est capable de différencier le signal d'un blanc) n'a pas été évaluée pour l'ensemble des molécules. Il est ainsi nécessaire de les définir.

Quatrièmement, la réalisation systématique des dilutions des plasmas de patients, initialement mise en place pour pallier au risque de concentrations supérieures aux limites de linéarité, semble présenter un intérêt limité. En effet, en 2024 seulement 6 résultats sur les 193 rendus étaient supérieurs aux limites de linéarité définies et justifiaient la réalisation d'une dilution. En 2025, ce sont seulement 2 résultats sur les 229 rendus qui étaient supérieurs à ces limites. Compte-tenu de ces informations il paraît judicieux de réaliser la dilution des échantillons uniquement lorsque les concentrations sont trop élevées après réalisation du premier passage pur. Diluer manuellement les échantillons constitue une source supplémentaire d'erreur et de variabilité lors de la préparation. Cela allonge le temps d'analyse et par conséquent le délai de rendu des résultats, augmente les coûts liés à la consommation de réactifs ainsi qu'à l'usure de l'automate.

L'ensemble de ces actions nécessite la réalisation d'une nouvelle validation de la méthode de dosage.

III. 2.2.3. Au niveau post-analytique

Premièrement, les valeurs de références utilisées jusqu'à présent et issues de recherches bibliographiques ne sont plus parfaitement en accord avec les dernières recommandations émises en Aout 2024 par la HAS dans « Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH ». Il est donc essentiel de mettre à jour ces données afin de suivre les recommandations et d'harmoniser nos pratiques avec les autres centres proposant le dosage des ARV. De plus, des modifications du paramétrage informatique du SIL sont à prévoir afin (i) d'associer directement les nouvelles valeurs thérapeutiques à chaque molécule, (ii) d'uniformiser les unités de rendu des résultats (mg/L pour l'ensemble des molécules du panel) ainsi que les règles d'arrondis (iii) et de renseigner les LOD et LOQ permettant de rendre un résultat non détecté lorsqu'il est inférieur à la LOQ, la présence de traces entre LOD et LOQ ou la valeur chiffrée s'il est supérieur à la LOQ.

Deuxièmement, l'interprétation biologique des résultats n'est pas harmonisée au sein de notre laboratoire. Compte-tenu de la complexité de cet exercice (nombreux paramètres à prendre en compte), il semble très difficile à ce jour de développer des modèles de commentaires standardisés pour l'ensemble des cas de figure. Toutefois certaines actions peuvent être mises en place dans un but d'uniformisation des pratiques comme l'établissement d'un support interne rassemblant les données actualisées concernant les paramètres pharmacocinétiques de chaque molécule et pouvant aider le biologiste lors de l'interprétation des résultats ou encore l'établissement d'un algorithme général visant à identifier les causes les plus fréquentes de sur- ou sous-exposition en ARV.

III. 2.2.4. Illustration sous forme de diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa ou diagramme des cinq M est un outil de gestion utilisé en management de la qualité visant à identifier, analyser et représenter les causes d'un problème spécifique afin d'en déterminer ses origines. En effet, il permet d'explorer les facteurs contributifs classés selon cinq catégories : Méthode, Main d'œuvre, Matériel, Milieu et Matière (Figure 9).

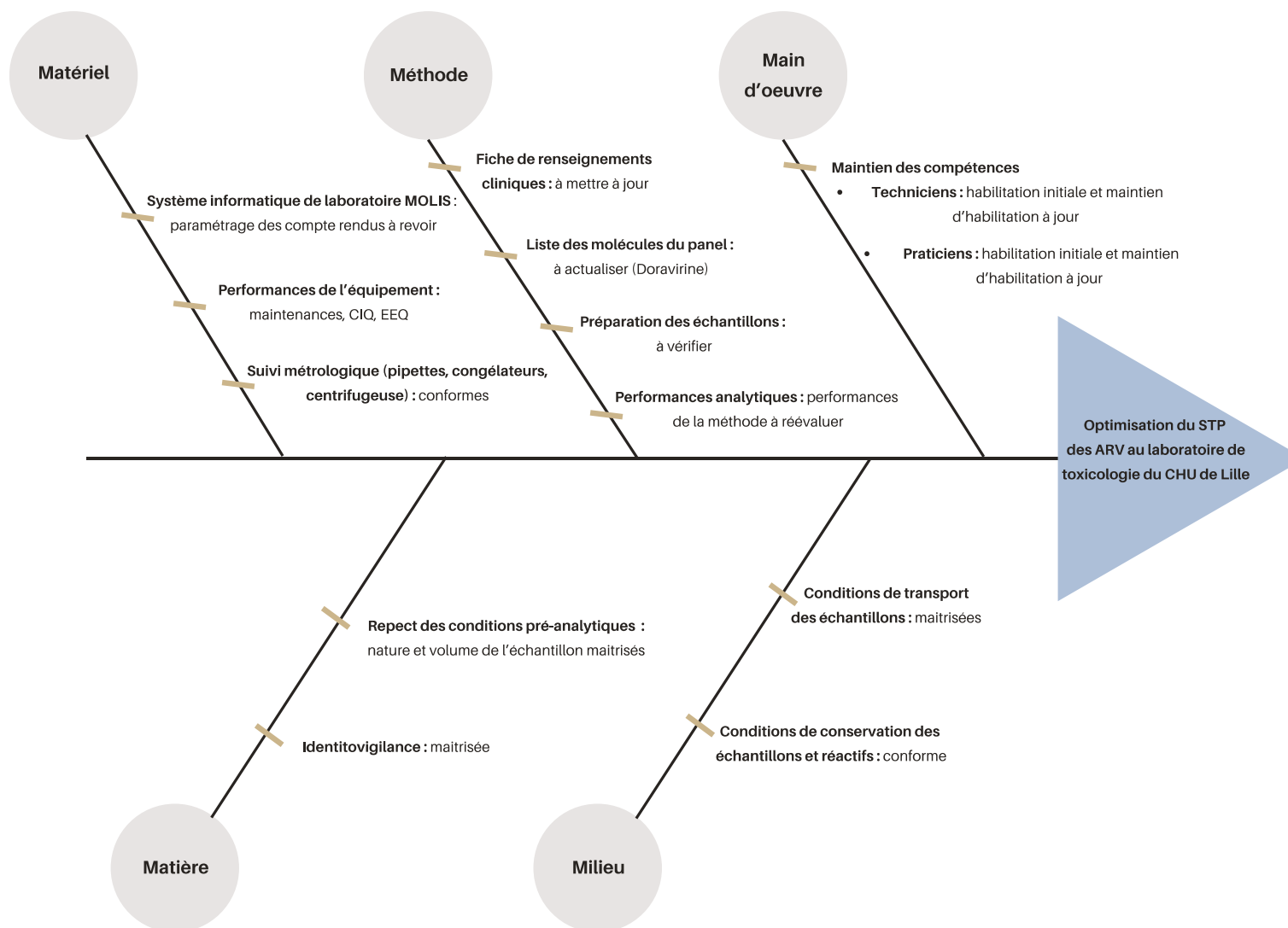


Figure 9 : Diagramme d'Ishikawa ou diagramme des 5M permettant l'identification d'axes d'amélioration afin d'optimiser le suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux

III. 3. Mise en œuvre - Do

III. 3.1. Au niveau pré-analytique

III. 3.1.1. Mise à jour de la fiche de renseignements

La nouvelle version de la fiche de renseignements cliniques est présentée en Annexe 1 : Fiche de renseignements cliniques. Elle comporte, au-delà des données d'identification du patient et du médecin prescripteur, la liste de l'ensemble des molécules du panel ARV disponible dans notre laboratoire ainsi que des informations essentielles au STP : posologie du traitement (dose et rythme d'administration), voie d'administration, date et heure de dernière administration, date et heure de prélèvement ainsi que le motif détaillé de la demande parmi : suivi systématique, inefficacité, suspicion d'inobservance, malabsorption, présence de co-infections, toxicité/effets indésirables, interactions médicamenteuses, situations particulières. Afin de la rendre la plus accessible et pratique possible, elle peut être complétée directement depuis un système informatique.

III. 3.1.2. Mise à jour du catalogue des analyses

Afin de donner un aperçu aux prescripteurs internes et externes des analyses réalisées au sein du Pôle de Biologie Pathologie Génétique de Lille, une liste de ces examens comprenant les modalités de prélèvement et de transport, la fréquence de réalisation, les renseignements à fournir et la cotation est consultable sur le catalogue en ligne. Il est possible d'effectuer une recherche par mots-clés, par spécialité ou par thème. Ces données sont actualisées régulièrement. Dans ce contexte, la nouvelle fiche de renseignements cliniques a été ajoutée sur la page dédiée à chaque ARV et une page concernant le dosage de la DOR a été créée ([https://biologiepathologie.chu-lille.fr/catalogue analyses/Detail.php?codeCatalogueAnalyses=5333](https://biologiepathologie.chu-lille.fr/catalogue%20analyses/Detail.php?codeCatalogueAnalyses=5333)).

III. 3.1.3. Information des prescripteurs

Afin d'informer les demandeurs internes et externes de ces modifications, un *Flash* info annonçant la mise à jour de la fiche de renseignements ainsi que l'ajout de DOR au panel d'analyses a été diffusé sur le site internet du laboratoire (<https://biologiepathologie.chu-lille.fr/flashinfos/>). Il s'agit de courtes communications mensuelles permettant de transmettre des informations sur des points d'attention ou sur les dernières actualités du laboratoire.

III. 3.2. Au niveau analytique

III. 3.2.1. Mise en place du dosage de la doravirine

Une solution méthanolique ($C = 1 \text{ mg/L}$) a été préparée à partir d'une poudre de DOR (NB-64-24010-1MG, CliniSciences, Nanterre, France). Le spectre de la DOR a été obtenu par analyse de cette solution dans le système de CL-SM/SM en mode d'ionisation positif. L'utilisation du mode d'acquisition *DAUGHTER SCAN* a permis la mise en évidence des fragments caractéristiques pouvant être utilisés pour la quantification et la qualification (Figure 10).

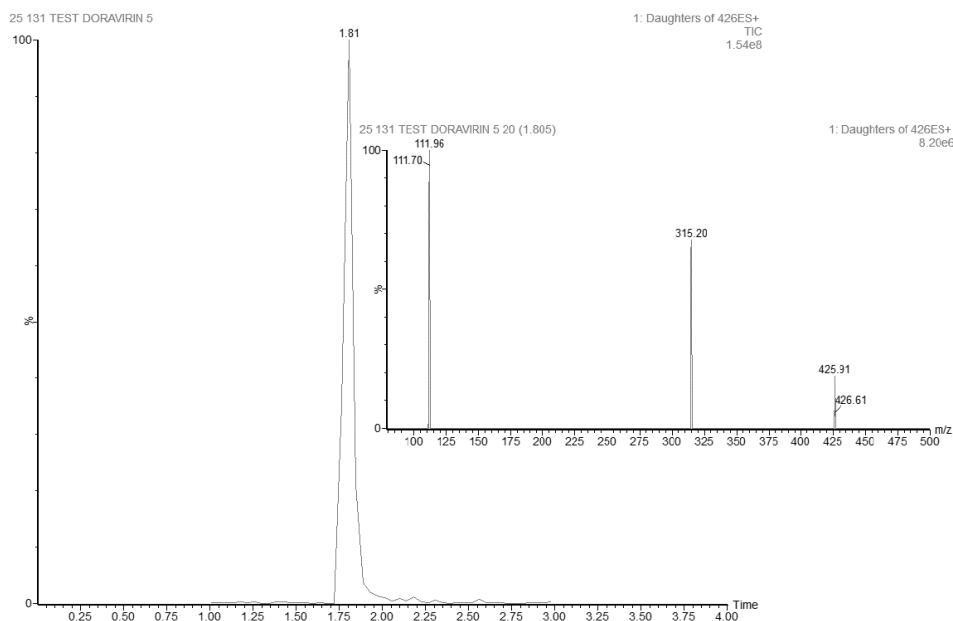


Figure 10 : Chromatogramme de la doravirine ($t_r = 1,81 \text{ min}$) et spectre de masse des ions fils (m/z 315,2 et 112,0)

Les paramètres de tension du cône d'échantillonnage et d'énergie de collision ont été optimisés pour cette substance. Ils sont répertoriés avec les transitions m/z utilisées pour la détection dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Paramètres de détection de la doravirine

($T_{\text{cône}}$ = Tension du cône d'échantillonnage ; T_{col} = Énergie de collision)

Molécules	TR (min)	Transition de quantification			Transition de qualification		
		$T_{\text{cône}}$ (V)	Transition (m/z)	E_{col} (eV)	$T_{\text{cône}}$ (V)	Transition (m/z)	E_{col} (eV)
doravirine	7,78	60	426,6 > 315,2	18	60	426,6 > 112,0	30

III. 3.2.2. Modification de la méthode pour le dosage du ténofovir

La méthode multiparamétrique utilisée jusqu'à présent s'est révélée peu adaptée au dosage du TFV, notamment lorsqu'il est administré sous forme de TAF. Il a donc été décidé d'analyser le TFV de manière isolée grâce à un protocole de préparation des échantillons dédié à cette molécule. Plusieurs configurations ont été évaluées isolément pour améliorer la sensibilité : modification des volumes d'étalons internes pour faire varier le facteur de dilution, concentration de l'échantillon par ajout d'une étape d'évaporation sous azote, augmentation du volume d'injection (5, 7 ou 10 µL). Pour chaque adaptation, au minimum trois gammes en neufs points ont été préparées représentant plus de huit heures d'analyses dans chaque cas.

Le protocole finalement retenu est décrit ci-dessous : à 100 µL d'échantillon (patient/CIQ/calibrant) sont ajoutés 250 µL d'une solution de méthanol et acétonitrile (4/1) contenant des étalons internes (méthylclonazépam et bêta-hydroxythéophylline, deutérés d'amiodarone et de diméthylamine). Après agitation au vortex, l'échantillon est centrifugé à 17000 g pendant 10 minutes à 4 °C. Deux cent cinquante microlitres (250 µL) de surnageant sont ensuite prélevés et transférés dans un tube à hémolyse en verre puis évaporés sous azote à 40°C pendant 20 minutes. Le résidu sec est repris dans 200 µL de tampon A1 puis à nouveau centrifugé à 17000 g pendant 10 minutes à 4 °C. Pour finir, le surnageant est transféré dans un vial et 7 µL sont injectés dans le système CL-SM/SM. Aucune modification des autres paramètres analytiques n'a été effectuée.

III. 3.2.3. Suppression des dilutions systématiques

Les dilutions systématiques ne sont plus réalisées mais mises en œuvre uniquement lorsque la concentration mesurée est supérieure à la Limite de Linéarité (LL). Il s'agit de la plus haute concentration d'un analyte pour laquelle la réponse analytique reste proportionnelle à la concentration. Pour limiter le risque d'oubli de dilution lorsque cela est nécessaire, une alerte informatique est programmée sur le logiciel de traitement de données analytiques *TargetLynx*®. De ce fait, si le résultat est supérieur à la LL de la méthode, il n'est pas rendu. Le technicien ainsi averti procèdera à la dilution de l'échantillon et à la réanalyse lors de la prochaine série. Un exemple est présenté dans la Figure 11. Ici la concentration en cabotégavir mesurée chez ce patient est de 3,71 mg/L ce qui dépasse la LL de 3,04 mg/L pour cette molécule. Ce résultat nécessite d'être vérifié après dilution.

	# Name	Conc.	Std. Conc	RT	Area	IS Area	Factor1	LL (a d...)	> LOQ ?
1	6 6.Rilpivirine	0.126		5.88	6854	1277499.875	0.0	NO	YES
2	7 7.Cabotégavir	3.712		5.40	454687	3312458.250	0.0	YES	YES

Figure 11 : Résultats de dosage de cabotégavir et rilpivirine chez un patient dont la concentration en cabotégavir est supérieure à la limite de linéarité

III. 3.3. Au niveau post-analytique

III. 3.3.1. Mise à jour du paramétrage informatique

Les valeurs de références ont été mises à jour dans le SIL selon les recommandations publiées par la HAS. Cependant, pour le cobicistat et le ritonavir aucune donnée concernant les valeurs thérapeutiques n'est précisée dans ces recommandations. De ce fait, ce sont les données fournies par le VIDAL® (version décembre 2024) qui ont été utilisées (139,140). L'ensemble des modifications de paramétrages mentionnées dans le paragraphe III. 2.2.3 Identification des points d'amélioration et plan d'action - Au niveau post-analytique a été réalisé. Un visuel de compte rendu test est disponible en Annexe 2 : Compte rendu type pour les résultats de dosage d'antirétroviraux.

III. 3.3.2. Mise en place de ressources d'aide à la validation biologique

III. 3.3.2.1. Tableau interne de référence des éléments pharmacocinétiques

Ce document constitue une base interne de référence à utiliser lors de la validation biologique des résultats. Il est fondé sur les données bibliographiques présentées dans la partie : II. 3.2 Les antirétroviraux : de bons candidats au suivi thérapeutique pharmacologique ? et comprend pour chaque molécule : la voie d'administration, la biodisponibilité, le taux de liaison aux protéines plasmatiques, les recommandations concernant la prise alimentaire, le type de modèle pharmacocinétique, le temps de demi-vie, les facteurs de variabilité de l'élimination, les effets indésirables majeurs associés, les principales interactions médicamenteuses, les combinaisons pharmaceutiques actuellement sur le marché ainsi que des données sur la relation concentration/efficacité et/ou toxicité. Il est disponible en Annexe 3 : Suivi thérapeutique - éléments pharmacocinétiques des antirétroviraux.

III. 3.3.2.2. Logigrammes d'aide à l'interprétation des résultats

D'une manière générale, l'interprétation des résultats de dosage tient compte des données disponibles (posologie, co-médications, motif de la demande), du moment de prélèvement par rapport à la dernière prise du traitement (résiduel, pic ou interdose) ainsi que des antécédents connus chez le patient. La présence d'un contexte particulier : insuffisance hépatique ou rénale, co-infection, poids extrême, âge extrême (nouveau-né, enfant, personne âgée) ou grossesse est également à prendre en compte. Tout résultat semblant incohérent nécessite une vérification analytique associée à l'initiation d'un dialogue clinico-biologique, et si besoin un contrôle sur un nouvel échantillon.

Les deux principaux motifs conduisant à la réalisation d'un dosage sont **l'exploration d'une inefficacité** et la **recherche de toxicité** en lien avec la présence d'effets

indésirables. La mise en place de diagrammes décisionnels détaillés dans les Figure 12 et Figure 13 permet d'aider à l'interprétation des résultats dans ces situations. Néanmoins, même si cet algorithme permet d'orienter la réflexion il ne se veut pas exhaustif. En revanche, lorsque la demande de dosage est réalisée dans le cadre d'un suivi systématique, cela sous-entend indirectement que le patient ne présente ni suspicion d'inefficacité ni signes de toxicité. De ce fait :

- En cas de sous-exposition chez un patient sans antécédent ou présentant des concentrations antérieurement satisfaisantes, le conseil pharmacologique est orienté vers une surveillance rapprochée à confronter aux données virologiques, notamment à la quantification de la charge virale. En effet, une concentration inférieure aux valeurs attendues peut être considérée comme correcte si la réponse virologique est bien contrôlée.
- En cas de surexposition chez un patient sans antécédent ou avec des résultats antérieurs satisfaisants, une surveillance rapprochée de cette concentration associée à une évaluation clinique de la tolérance du traitement est préconisée. En effet, une concentration supérieure aux valeurs attendues peut être considérée comme correcte si le traitement est bien toléré.

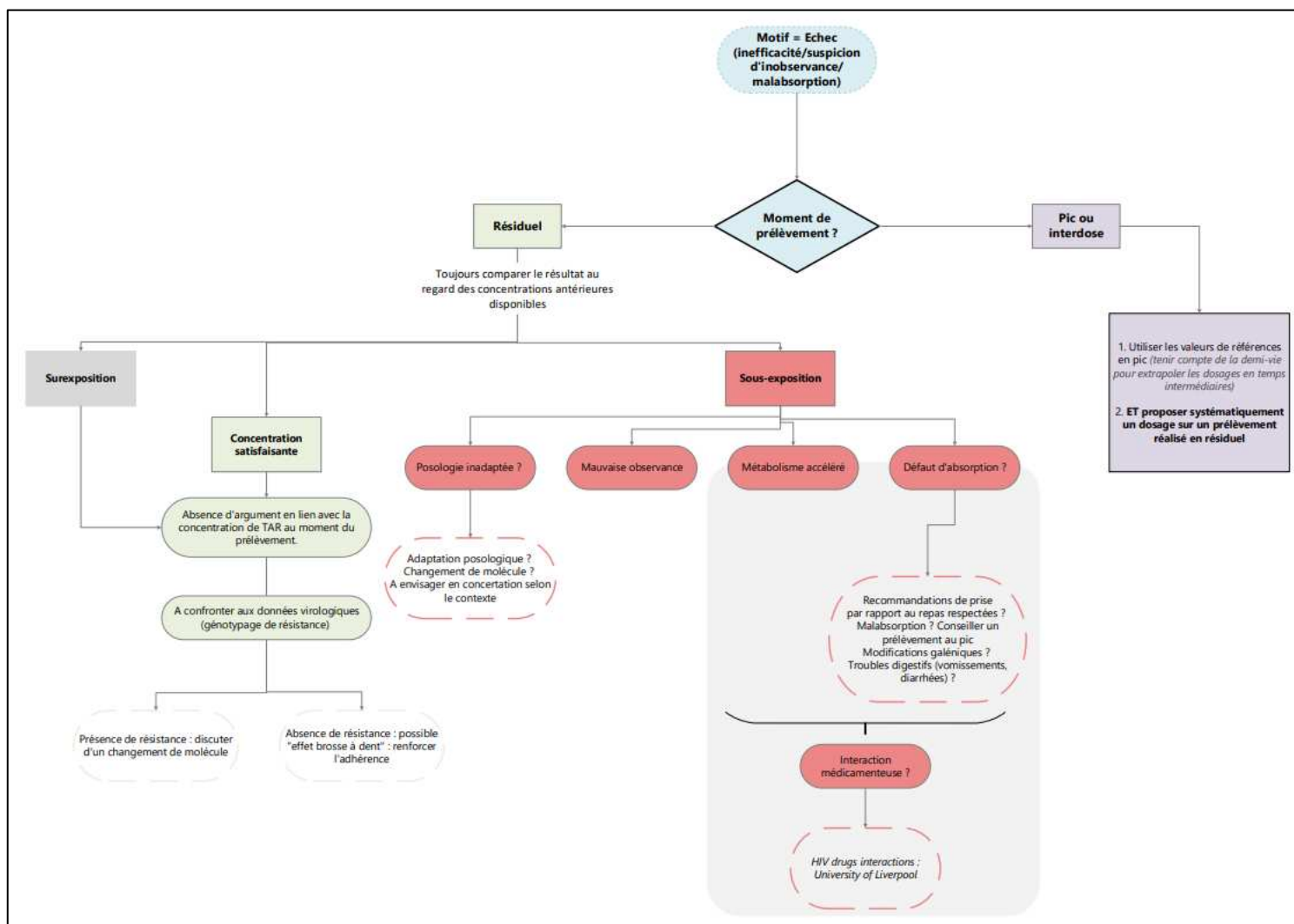


Figure 12 : Stratégie d'interprétation des concentrations plasmatiques d'antirétroviraux en cas de suspicion d'inefficacité

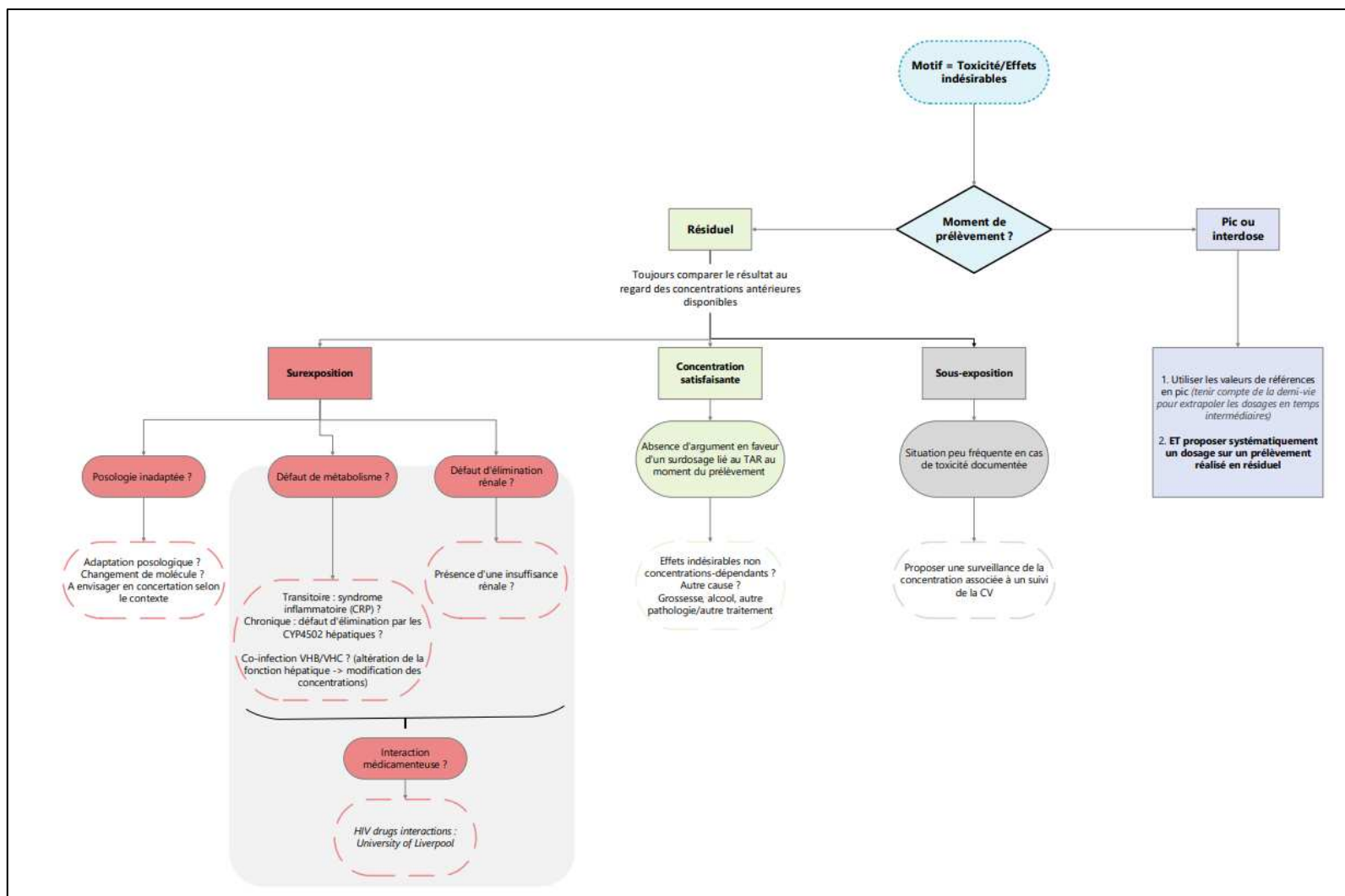


Figure 13 : Stratégie d'interprétation des concentrations plasmatiques d'antirétroviraux en cas de suspicion de toxicité ou d'effets indésirables

III. 3.3.2.3. Outils disponibles pour l'étude des interactions médicamenteuses

Au-delà des principales interactions décrites dans la partie II. 3.2.4 Interactions médicamenteuses, le site HIV Drug Interactions (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>) met à disposition une importante base de données fréquemment actualisée à ce sujet. L'utilisation de l'outil *Interaction checker* est recommandée au niveau national, européen et international. Il permet de rechercher la présence d'interactions médicamenteuses entre les ARV et de nombreux autres médicaments incluant les substances en accès libre, les produits stupéfiants et la phytothérapie. Les interactions sont classées par couleur (vert, jaune, orange ou rouge) selon leur gravité. Il comporte également des données utiles à la prescription dans la catégorie *Prescribing Resources*. D'autres ressources sont également disponibles à ce sujet. Par exemple, le site Clinical Cases DDIs (<https://clinicalcasesddis.com/>) permet aux utilisateurs de recenser des cas cliniques d'interactions médicamenteuses en lien avec les ARV.

III. 3.3.2.4. Commentaires pour l'interprétation des concentrations en cabotégravir/rilpivirine

A l'aide des données bibliographiques présentées dans la partie II. 3.4 Focus sur le suivi thérapeutique pharmacologique de l'association cabotégravir/rilpivirine long-acting, des commentaires concernant l'interprétation des concentrations résiduelles en cabotégravir et rilpivirine administrés par voie injectable ont été pré-rédigés pour les deux situations les plus fréquemment rencontrées à savoir une exposition satisfaisante ou une sous-exposition. Ils sont proposés dans le Tableau 11. L'objectif est d'uniformiser l'interprétation de ces résultats au sein de notre laboratoire et d'améliorer le conseil apporté au clinicien.

Tableau 11 : Commentaires pour la validation des dosages de cabotégravir/rilpivirine long-acting

<p>Concentrations résiduelles de l'ordre des valeurs attendues</p>	<p>Concentrations résiduelles en cabotégravir et rilpivirine <i>long-acting</i> satisfaisantes pour assurer une activité antivirale théoriquement efficace en l'absence de mutations de résistance identifiées.</p>
<p>Concentrations résiduelles inférieures au seuil d'alerte observées lors de la phase d'entretien</p>	<p>Concentrations résiduelles en cabotégravir et/ou rilpivirine <i>long-acting</i> inférieures aux seuils d'alertes retenus dans les recommandations HAS-2024.</p> <p>Cela pourrait s'expliquer par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une variabilité liée à l'injection responsable d'un ralentissement de l'absorption ; - La présence d'une interaction médicamenteuse ; - Un indice de masse corporel supérieur à 30 kg/m² ; - Un retard dans le schéma d'administration ; <p>Ces résultats sont à confronter à la quantification de la charge virale associée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas de maintien d'une charge virale indétectable, il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement antirétroviral. - En cas de charge virale détectable associée, un suivi pharmacologique et virologique rapproché est conseillé afin d'évaluer la nécessité d'une adaptation de la prise en charge.

III. 4. Vérification des actions mises en œuvre – *Check*

III. 4.1. Au niveau pré-analytique

Un exemple de la nouvelle fiche de renseignements complétée est présenté en Annexe 4 : Fiche de renseignements cliniques transmise au laboratoire pour demande de dosage de cabotégravir et rilpivirine. En pratique, elle est utilisée par les demandeurs externes. En effet, notre laboratoire reçoit peu de demandes internes concernant le STP des ARV, toutefois lorsque cela est nécessaire les prescripteurs peuvent transmettre directement ces renseignements via la prescription connectée des analyses sur le logiciel CIRUS®. En 2025, le taux de complétude des renseignements cliniques associés aux demandes de dosages des ARV s'élevait à 93%. Sur les 121 dossiers traités, seuls 8 non conformités liées à l'absence de renseignements fournis ont été identifiées (3 dossiers internes et 5 dossiers externes). Ces résultats témoignent d'un niveau satisfaisant de recueil des informations nécessaires à l'interprétation.

III. 4.2. Au niveau analytique

III. 4.2.1. Méthodologie de la validation de la méthode

La validation d'une méthode consiste à évaluer les performances du processus analytique (fidélité, justesse, domaine de mesure, limites de détection, de

quantification, de linéarité...) (141). La norme ISO 15189:2022 définit dans la section 7.3.3. les éléments nécessaires à apporter dans un contexte de validation de méthode.

Afin de déterminer les performances de la méthode pour quantifier chacune des molécules, le protocole suivant a été mis en œuvre à partir des échantillons de contrôles de qualité Asqualab® (lots AR15 et AR16 ou lots AR17 et AR18 pour le TFV) afin de déterminer pour chaque molécule :

- **La gamme de mesure** : analyse de six gammes de calibration en cinq points soit 36 échantillons ;
- **La LOD** : analyse de six blancs ;
- **La LOQ** : analyse de six points bas ;
- **La LL** : analyse six points hauts ;
- **L'étude de contamination** : analyse trois fois du point haut (LL) immédiatement suivi de trois fois le point bas (LOQ) ;
 - Objectif : évaluer le risque qu'un échantillon à forte concentration influence les concentrations des analyses réalisées successivement.

Le protocole suivant a été mis en œuvre à partir des échantillons de contrôles de qualité externes Asqualab® (lots AV2403 et AV2404 ou lots AV2507 et AV2508 pour le TFV) afin de déterminer :

- **Répétabilité** : analyse de douze points (six hauts et six bas) ;
 - Principe : analyser un même échantillon dans les conditions les plus semblables possibles (même opérateur, même jour, même appareil) ;
- **Fidélité intermédiaire (ou reproductibilité)** : évaluée à partir des valeurs de contrôles (mêmes lots) enregistrées sur le logiciel de suivi des CIQ (Unity®) lors du rendu des séries hebdomadaires (six valeurs) ;
 - Principe : varier l'opérateur ainsi que le jour de réalisation.

Au total cela représente 66 échantillons préparés et 18,7 heures d'analyses pour la validation du panel général ainsi que 66 échantillons et 18,7 heures d'analyses supplémentaires pour la validation du TFV.

III. 4.2.2. Performances globales de la méthode

III. 4.2.2.1. Pré-requis

Pour chaque paramètre analysé sont calculés :

- **Le Coefficient de Variation (C_{var})** de la concentration en ARV exprimant la dispersion des résultats autour de la moyenne ;
- **La justesse** qui décrit la proximité de la valeur déterminée par la méthode à la concentration attendue de l'analyte.

Ces deux indicateurs doivent être inférieurs à 15% afin de pouvoir valider la méthode avec confiance.

III. 4.2.2.2. Présentation des résultats

Les résultats de la validation de méthode sont résumés dans le Tableau 12.

Le C_{var} et la justesse sont inférieurs à 15% pour l'ensemble des concentrations des gammes de mesure testées, permettant de valider l'utilisation de ces gammes. Aucun risque de contamination inter-échantillon n'a été mis en évidence lors de cette validation de méthode.

La valeur de la LOQ est déterminée par la plus petite valeur présentant un C_{var} inférieur à 20%. Les LOQ nouvellement déterminées permettent désormais de couvrir les concentrations attendues en résiduel pour 18 des 20 molécules répondant ainsi à l'objectif de cette démarche d'optimisation. Les exceptions concernent le TFV pour lequel il n'a pas été possible de descendre sous 0,015 mg/L et l'ABC pour lequel les concentrations résiduelles attendues sont comprises entre 0,001 et 0,020 mg/L ce qui rend ce résultat difficile à atteindre avec les analyseurs actuellement utilisés pour cette méthode. La détermination des LOD présente donc un intérêt pour ces deux molécules caractérisées par des concentrations résiduelles très faibles afin de notifier la présence traces lorsque la concentration mesurée se situe entre la LOD et la LOQ.

Les études de répétabilité et de fidélité intermédiaire, testées pour les niveaux bas et hauts de concentrations présentent un C_{var} inférieur à 15% pour l'ensemble des molécules (à l'exception de l'efavirenz pour lequel le C_{var} du niveau bas de fidélité intermédiaire est de 20,9%). La justesse est globalement satisfaisante pour l'ensemble des points mesurés hormis pour le CAB pour lequel elle est supérieure à 15 % sur l'étude de répétabilité (-27,6% pour le niveau haut et de -21,7% pour le niveau bas). Les valeurs légèrement supérieures à 15% pour le TFV, le COBI et l'EFV sont acceptables après analyse des données brutes.

Grâce à l'ensemble de ces résultats, la méthode peut être validée conformément aux critères d'acceptation en vigueur. Les documents internes de qualité SH-FORM-43 (formulaire du COFRAC « Fiche type validation d'une méthode de biologie médicale ») et fiche d'instruction ont été mis à jour en intégrant ces paramètres.

Tableau 12 : Données de validation de méthode pour l'ensemble des ARV du panel par CL-SM/SM

	Gamme de calibration (mg/L)	C _{var} (%)	LOD* (mg/L)	LOQ (mg/L)	LL (mg/L)	Répétabilité (%)				Fidélité intermédiaire (%)				Contamination (%)
						Bas		Haut		Bas		Haut		
						C _{var} (%)	Justesse (%)	C _{var} (%)	Justesse (%)	C _{var} (%)	Justesse (%)	C _{var} (%)	Justesse (%)	
lamivudine	0,02-1,17	<15	0,003	0,008	2,34	4,6	-11,7	4,3	0,5	5,5	-10,8	5,8	2,9	0
emtricitabine	0,025-1,67	<15	0,003	0,01	3,34	3,8	-11,1	5,4	-0,4	3,6	-11,8	9,2	0,8	0
abacavir	0,01-2,85	<15	0,001	0,004	5,70	0	0	5,2	-9,8	0	0	3,1	-6,7	0
ténofovir	0,015-0,6	<15	0,005	0,015	1,20	3,1	16,7	3,6	16,7	16,3	5,6	6,7	-5,7	0,3
névirapine	1,115-5,8	<15	0,150	0,446	11,60	3,3	-8,8	3,6	-5,8	2,4	-5,6	4,6	-2,6	0,1
rilpivirine	0,02-0,3	<15	0,003	0,008	0,60	6,3	-9,1	6,6	-0,9	7,7	-10,6	5,4	0,9	0
cabotégravir	0,5-3,04	<15	0,070	0,200	3,04	9,3	-27,6	6,7	-21,7	2,8	-17,3	10,4	-10,4	0,1
dolutégravir	0,784-3,92	<15	0,130	0,394	7,84	4,7	-10,1	6,3	-5	4,7	-4,4	8	-4,1	0,1
etravirine	0,135-1,06	<15	0,018	0,054	1,06	5,6	-2,5	4,7	-1,6	8,1	1,1	5,8	2	0,1
raltégravir	0,16-2,05	<15	0,020	0,064	4,1	4,6	-10,8	6,1	-4,0	8,6	-9,6	3,8	-2,3	0,1
élvitegravir	0,145-1,92	<15	0,020	0,058	1,92	9,1	-6,1	10,5	4	10,8	-6,4	9,1	0,1	0,2
bictégravir	1,185-5,56	<15	0,158	0,474	11,12	4,4	-10,4	3,4	-9,1	4,7	-7,1	5,6	-6,7	0,3
maraviroc	0,045-0,27	<15	0,006	0,018	0,27	11,1	-6,7	4,1	-6,2	8,4	-3,3	4,2	-3,1	0,2

darunavir	0,712-3,56	<15	0,180	0,54	7,12	1,9	-10,8	5,2	-7,1	5,6	-2,7	2,8	3,4	0,5
lopinavir	1,925-11,63	<15	0,260	0,77	11,63	3,6	-7,4	4,5	-8,7	9,2	-1,2	5,8	-4,8	0,2
atazanavir	0,05-1,50	<15	0,007	0,02	3	4,6	-8,2	4	-4,1	7,2	-6,4	5,4	-1,4	0
ritonavir	0,105-1,49	<15	0,014	0,042	1,49	3,9	-6,5	4,6	-7,9	7,5	-4,5	7,3	-5,7	0,1
cobicistat	0,03-1,46	<15	0,004	0,012	2,92	5,6	-16,7	4	-14,9	7,7	-19,7	5,6	-16,2	0
efavirenz	0,71-3,73	<15	0,095	0,284	3,73	9	2,5	8,9	5,9	20,9	2,7	11,1	8	0
doravirine	0,09-1,18	<15	0,012	0,036	2,36	7,4	1,7	1,9	-1,1	9,7	6,7	3	7,4	0,3

* Les LOD renseignées ici ont été calculées à partir des LOQ ; les valeurs obtenues expérimentalement étant égales à 0 pour la plupart des molécules.

III. 4.2.3. Focus sur les performances analytiques obtenues pour le dosage de la doravirine

Les résultats obtenus pour la DOR, nouvelle molécule ajoutée au panel, sont satisfaisants ce qui a permis de mettre en production ce dosage à disposition des cliniciens.

III. 4.2.4. Focus sur les performances analytiques obtenues pour le dosage du cabotégravir

La justesse mesurée sur l'étude de répétabilité du CAB semble peu cohérente avec les performances connues pour cette molécule lors de la précédente validation de la méthode, d'autant plus que les C_{var} et justesses calculés pour l'ensemble des gammes de calibration préparées par le même opérateur et analysées le même jour que les échantillons ayant servi à la répétabilité et à la fidélité intermédiaire sont satisfaisants.

De plus, notre laboratoire participe au programme d'Évaluation Externe de la Qualité (EEQ) Asqualab® consistant à analyser des échantillons envoyés par un organisme externe et à les comparer à des valeurs théoriques attendues (issues de pesées) ainsi qu'à celles des autres laboratoires participants. Plusieurs campagnes sont réalisées annuellement comportant chacune deux niveaux. Lors du passage des échantillons d'EEQ AV2403 et AV2404 en Juin 2024, le biais mesuré était de 0,7% pour le niveau haut et de 0,5% pour le niveau bas ce qui est satisfaisant.

Cette discordance nécessite la réalisation de tests supplémentaires.

III. 4.2.5. Focus sur les performances analytiques obtenues pour le dosage du ténofovir

L'ancienne méthode utilisée jusqu'à présent au laboratoire, à savoir l'analyse du TFV selon le même protocole de préparation des échantillons que les autres ARV, présentait des limites.

Afin d'améliorer les performances analytiques du TFV une étape d'évaporation sous azote a été ajoutée par rapport au protocole initialement utilisé au laboratoire. Cette étape permet de concentrer l'échantillon en le reconstituant dans un volume plus faible ce qui améliore le rapport signal/bruit en augmentant l'aire du TFV. Cette modification a permis l'obtention de meilleures performances notamment en termes de justesse par rapport à celles obtenues lors de la précédente validation de méthode en l'absence de séchage. Toutefois, cela n'a pas permis d'abaisser la LOQ du TFV jusqu'à la valeur basse des concentrations thérapeutiques décrites dans la littérature (soit 0,007 mg/L, $C_{var} = 12,1\%$ et justesse = 27,8%) comme initialement souhaité. Plusieurs limites peuvent expliquer ce résultat.

La première difficulté concerne les faibles concentrations plasmatiques de TFV, particulièrement chez les patients traités par TAF. En effet, comme précisé dans la partie II. 3.2.1.5 Relation concentration/efficacité/toxicité Pour les inhibiteurs nucléosidiques de transcriptase inverse, il existe des différences liées aux mécanismes d'activation et de distribution du TAF et du TDF ce qui explique que les concentrations plasmatiques de TFV observées chez les patients traités par TAF sont significativement plus faibles que chez ceux traités par TDF. Cette caractéristique implique le recours à des techniques de dosage hautement sensibles afin d'obtenir des performances analytiques permettant la détection et la quantification des concentrations résiduelles de TFV lorsqu'il est administré sous forme de TAF.

La deuxième difficulté est liée aux propriétés physico-chimiques du TFV qui est une molécule hautement polaire. De ce fait, il présente une faible rétention en chromatographie liquide en phase inverse se traduisant par un temps de rétention très court. Ce paramètre augmente le risque de co-élution avec des composés endogènes susceptibles de générer des interférences analytiques. Afin de pallier à cette contrainte, une optimisation rigoureuse de la préparation de l'échantillon et des conditions chromatographiques est indispensable. Plusieurs méthodes de dosage du TFV ont été décrites dans la littérature et se différencient notamment par l'étape de préparation des échantillons. Concernant la méthode d'extraction, Ocque *et al.* et Hummert *et al.* ont recouru à une extraction sur phase solide (SPE) (142,143) tandis que Mattino *et al.* ont opté pour une extraction liquide-liquide (135). Ces techniques présentent des avantages par rapport à la simple précipitation des protéines tels qu'une meilleure séparation du TFV des composés endogènes, l'augmentation de sa concentration et l'obtention de résultats d'extractions plus reproductibles. Cependant ces approches sont peu adaptées à un protocole de routine de préparation des échantillons pour une méthode multiparamétrique incluant 20 molécules, plus longues et plus coûteuses. D'autres auteurs tels Djerada *et al.* (144), Qian *et al.* (145), Zhao *et al.* (146) ou De Nicolo *et al.* (128) décrivent des méthodes semblables à la nôtre, basées sur la précipitation des protéines mais rapportent des performances analytiques bien supérieures concernant le TFV ce qui soulève un point de discussion concernant le choix de l'étalon interne. En effet, la quasi-totalité des méthodes décrites dans ce paragraphe utilise un analogue deutéré du TFV comme EI dont les propriétés physico-chimiques sont les plus proches de celles du TFV. L'utilisation d'EI deutéré permet une meilleure correction des pertes et des effets matrices que les EI utilisés dans notre méthode. Compte-tenu du coût élevé des étalons internes deutérés, cette option apparaît difficilement envisageable. Toutefois, il est à noter que le STP du TFV présente peu d'indications lorsqu'il est administré sous forme de TAF et n'est réalisé que dans certaines indications très limitées telles que la suspicion d'une toxicité rénale liée au TAF, la recherche d'une surexposition (ingestion massive ?) ou d'une inobservance chronique.

III. 4.3. Au niveau post-analytique

Une évaluation des actions menées au niveau post-analytique sera à envisager dans un an. Il serait intéressant de s'assurer que des commentaires concernant l'interprétation des résultats soient rédigés sur l'ensemble des dossiers, ce qui n'était pas nécessairement le cas jusqu'à présent. Il serait également pertinent de vérifier que les éléments pharmacocinétiques renseignés dans les tableaux soient toujours d'actualité en programmant une mise à jour annuelle de ce document. Enfin, une enquête de satisfaction auprès des prescripteurs pourrait permettre de recueillir leur perception sur la qualité des résultats rendus et la pertinence des interprétations proposées.

III. 5. Points d'améliorations par rapport aux objectifs initiaux et perspectives – ACT

III. 5.1. Points d'améliorations à poursuivre

III. 5.1.1. Au niveau analytique

III. 5.1.1.1. Cas du cabotégavir

Afin de répondre à l'écart observé lors de la validation de méthode concernant la justesse du cabotégavir, une nouvelle gamme de calibration en trois points (Lots AR17 et AR18 des contrôles de qualité Asqualab®) et 12 points de contrôle (Lots AV2505 et AV2506 des contrôles externes de qualité Asqualab®) ont été analysés. Les résultats sont exposés dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Concentrations en cabotégavir mesurées sur les échantillons AV2505 et AV2506

	AV2505	AV2506
Concentration attendue (mg/L)	0,98	4,01
Concentration mesurée (mg/L)	1,09	4,31
Concentration mesurée (mg/L)	1,07	4,16
Concentration mesurée (mg/L)	1,05	4,38
Concentration mesurée (mg/L)	1,08	4,32
Concentration mesurée (mg/L)	1,05	4,29
Concentration mesurée (mg/L)	1,02	4,25
C_{var} (%)	2,4	1,7
Justesse (%)	8,2	6,9

Ces données sont rassurantes, les C_{var} et justesses étant respectivement inférieurs à 15%. Elles permettent de confirmer que notre méthode permet de réaliser le dosage du cabotégravir avec confiance.

III. 5.1.1.2. Vers une démarche d'accréditation

Compte tenu des révisions techniques et documentaires effectuées, une accréditation, partielle ou complète, de ce processus auprès du COFrAC® apparaît désormais envisageable. Cela vise à garantir que les analyses sont réalisées avec des méthodes validées, par un personnel compétent, dans un système d'assurance qualité maîtrisé.

III. 5.1.2. Au niveau post-analytique

L'harmonisation de l'interprétation des résultats, tant au sein de notre laboratoire qu'avec les autres laboratoires réalisant le dosage d'ARV reste à consolider. Dans le cadre de la formation continue, des sessions de formations internes et externes pourraient être proposées aux praticiens et internes du service, notamment sur les pièges d'interprétation, l'analyse de cas cliniques ou concernant les dernières avancées dans ce domaine. La SFPT propose un programme d'EEQ ciblé sur l'interprétation des résultats pour les médicaments les plus couramment dosés, cela pourrait être intéressant d'inscrire notre laboratoire sur la thématique des ARV, si celle-ci vient à être proposée, ou à défaut d'organiser cet exercice localement afin de comparer les interprétations proposées par l'ensemble des praticiens pour un même cas. Enfin, la mise en place d'un référent STP ARV participant aux réunions de concertations pluridisciplinaires avec les infectiologues et les virologues locaux constituerait également un atout en ce sens. En effet, il pourrait assurer un lien direct entre le laboratoire de toxicologie et les services cliniques afin de renforcer la communication clinico-biologique.

III. 5.2. Perspectives

III. 5.2.1. Nouveau cycle PDCA

Le cycle PDCA mis en œuvre s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue (Figure 14). A ce titre le STP des ARV pourra faire l'objet d'un nouveau cycle afin d'assurer un suivi des actions mises en œuvre, d'en évaluer l'impact et le cas échéant, d'identifier de nouvelles pistes d'amélioration.

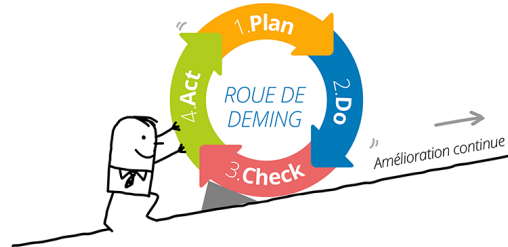


Figure 14 : Roue de Deming

III. 5.2.2. Autres matrices

Plusieurs études ont récemment porté sur la recherche et le dosage d'ARV dans d'autres matrices. Les prélèvements sur *Dried-Blood-Spot* ou DBS permettent le dépôt d'une ou plusieurs gouttes de sang sur un papier buvard. Ils peuvent être réalisés simplement par le patient lui-même en dehors des structures de soin par prélèvement capillaire. Historiquement utilisés pour le dépistage néonatal, ils sont désormais de plus en plus employés notamment en virologie ou pharmacologie en raison de leurs nombreux avantages. En effet, ils permettent le recueil facile d'un faible volume de sang, ne nécessitent pas d'étape de centrifugation, facilitent le transport et la conservation des échantillons (148). Des méthodes de quantification des ARV sur DBS par CL-SM/SM sont décrites dans la littérature (149). Une des applications concerne la réalisation de dosages dans des pays ne disposant pas d'équipements suffisants pour les réaliser localement (150), mais ils pourraient également faciliter le suivi chez certains PVVIH sous TAR, un prélèvement unique permettant à la fois la quantification de la charge virale et la réalisation du STP.

Dans de rares cas, une quantification des ARV dans le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) peut être réalisée afin de s'assurer de la diffusion des molécules dans ce compartiment. La concentration en ARV dans le LCR est généralement très faible et doit toujours être confrontée à la mesure plasmatique ; des données concernant les ratios concentration LCR sur concentration plasmatique attendus sont indiquées dans les recommandations HAS (38). Enfin, quelques méthodes décrites permettent le dosage d'ARV dans les cheveux (151,152).

III. 5.2.3. Commercialisation de nouvelles molécules

De nouvelles molécules indiquées en cas d'échec thérapeutique ont récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché.

Le FTR, inhibiteur du VIH, est indiqué en dernier recours en association à d'autres ARV en cas d'infection à VIH-1 multirésistante lorsque les TAR disponibles ne permettent pas d'obtenir la suppression virologique. Il est administré à une posologie de 600 mg deux fois par jour par voie orale (153).

Le LEN, inhibiteur de capsid, est disponible sous forme de comprimés et sous forme injectable à libération prolongée. Il est actuellement réservé pour les patients ayant présenté plusieurs échecs thérapeutiques, infectés par une souche VIH-1 multirésistante et ne répondant pas à leur TAR actuel. La première injection sous cutanée de 927 milligrammes est réalisée au quinzième jour après une période de charge par voie orale (600 mg *per os* les deux premiers jours puis 300 mg le huitième jour). Par la suite, une injection est réalisée tous les 26 semaines (plus ou moins deux semaines). (153). Très récemment, l'Organisation Mondiale de la Santé a également recommandé son utilisation comme option de prévention dans le cadre de la PrEP ce qui devrait renforcer son utilisation (154).

L'introduction récente de ces nouvelles classes d'ARV soulève la question de l'intérêt du STP, en particulier chez des patients présentant des infections multirésistantes dont les options thérapeutiques sont limitées. Dans cette perspective, l'intégration future de ces molécules dans notre panel analytique pourrait être envisagée.

IV. Conclusion

L'objectif de ce travail était de mettre à jour le suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux au laboratoire de Toxicologie du CHU de Lille en incluant les étapes pré-analytiques, analytiques et post-analytiques. Cela impliquait la réalisation d'un état des lieux des pratiques actuelles afin d'identifier des axes d'améliorations ainsi que la mise en œuvre des actions nécessaires pour y parvenir. Cela a permis d'actualiser la fiche de renseignements cliniques, d'intégrer la doravirine au panel analytique, de réévaluer la méthode analytique afin d'adapter ses performances aux recommandations les plus récentes concernant les concentrations thérapeutiques attendues et d'apporter des données facilitant l'interprétation des résultats. Ces actions s'inscrivent dans une démarche d'amélioration continue répondant aux exigences de qualité applicables aux laboratoires de biologie médicale. A ce titre, ces évolutions feront l'objet d'une réévaluation ultérieure dans le cadre d'un nouveau cycle PDCA.

Sur le plan personnel, ce travail m'a permis de découvrir un des multiples aspects de la biologie médicale centré sur l'amélioration des pratiques. J'ai pu mener des actions concrètes, répondant à une problématique guidée par la clinique ce qui m'a particulièrement convaincue de l'intérêt de ce sujet. Je me suis davantage familiarisée avec les aspects analytiques en préparant les nombreux échantillons nécessaires à la validation de la méthode mais aussi en réfléchissant aux possibilités d'optimisation des conditions analytiques en fonction des objectifs recherchés et des résultats obtenus. Par ailleurs, j'ai découvert et j'ai pu m'approprier différents outils de gestion de la qualité tels que le diagramme d'Ishikawa ou la méthode PDCA que je pourrai réutiliser dans ma pratique future. Enfin, ce travail m'a permis de renforcer mes compétences en communication et en collaboration interprofessionnelle à travers des échanges réguliers avec les biologistes et techniciens du service mais également avec plusieurs praticiens impliqués dans la prise en charge des PVVIH notamment lors de conférences ou de rencontres thématiques auxquelles j'ai assisté.

Références

1. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 20 mai 1983;220(4599):868-71. doi:10.1126/science.6189183 PubMed PMID: 6189183.
2. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*. 4 mai 1984;224(4648):497-500. doi:10.1126/science.6200935 PubMed PMID: 6200935.
3. Coffin J, Haase A, Levy JA, Montagnier L, Oroszlan S, Teich N, et al. What to call the AIDS virus? *Nature*. 1 mai 1986;321(6065):10. doi:10.1038/321010a0 PubMed PMID: 3010128.
4. Ratner L, Gallo RC, Wong-Staal F. HTLV-III, LAV, ARV are variants of same AIDS virus. *Nature*. 21 févr 1985;313(6004):636-7. doi:10.1038/313636c0 PubMed PMID: 2983217.
5. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a New Human Retrovirus from West African Patients with AIDS. *Science*. 18 juill 1986;233(4761):343-6. doi:10.1126/science.2425430
6. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida | UNAIDS [Internet]. [cité 25 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
7. Sida et VIH · Inserm, La science pour la santé. Inserm [Internet]. [cité 3 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sida-et-vih/>
8. SPF. VIH et IST bactériennes en France. Bilan 2024. [Internet]. [cité 3 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/vih-et-ist-bacteriennes-en-france.-bilan-2024>
9. Gonda MA, Wong-Staal F, Gallo RC, Clements JE, Narayan O, Gildea RV. Sequence homology and morphologic similarity of HTLV-III and visna virus, a pathogenic lentivirus. *Science*. 11 janv 1985;227(4683):173-7. doi:10.1126/science.2981428 PubMed PMID: 2981428.
10. Ratner L, Haseltine W, Patarca R, Livak KJ, Starcich B, Josephs SF, et al. Complete nucleotide sequence of the AIDS virus, HTLV-III. *Nature*. 24 janv 1985;313(6000):277-84. doi:10.1038/313277a0 PubMed PMID: 2578615.
11. Moore JP, Jameson BA, Sattentau QJ, Willey R, Sodroski J. Towards a structure of the HIV-1 envelope glycoprotein gp120: an immunochemical approach. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 29 oct 1993;342(1299):83-8. doi:10.1098/rstb.1993.0139 PubMed PMID: 7904352.
12. Veronese FD, DeVico AL, Copeland TD, Oroszlan S, Gallo RC, Sarngadharan MG. Characterization of gp41 as the transmembrane protein coded by the HTLV-III/LAV envelope gene. *Science*. 27 sept 1985;229(4720):1402-5. doi:10.1126/science.2994223 PubMed PMID: 2994223.
13. Merkle RK, Helland DE, Welles JL, Shilatifard A, Haseltine WA, Cummings RD. gp160 of HIV-1 synthesized by persistently infected Molt-3 cells is terminally glycosylated: evidence that cleavage of gp160 occurs subsequent to oligosaccharide processing. *Arch Biochem Biophys*. oct 1991;290(1):248-57. doi:10.1016/0003-9861(91)90616-q PubMed PMID: 1898096.
14. Ganser BK, Li S, Klishko VY, Finch JT, Sundquist WI. Assembly and analysis of conical models for the HIV-1 core. *Science*. 1 janv 1999;283(5398):80-3. doi:10.1126/science.283.5398.80 PubMed PMID: 9872746.
15. Wagner H, Simon D, Werner E, Gelderblom H, Darai C, Flügel RM. Methylation pattern of fish lymphocystis disease virus DNA. *J Virol*. mars 1985;53(3):1005-7. doi:10.1128/JVI.53.3.1005-1007.1985 PubMed PMID: 3973962; PubMed Central PMCID: PMC254744.

16. Creuzet E, Chabrolles H. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine : aspects virologiques. *Sages-Femmes*. 1 mai 2025;24(3):14-9. doi:10.1016/j.sagf.2025.03.004
17. Coffin JM. Structure, replication, and recombination of retrovirus genomes: some unifying hypotheses. *J Gen Virol*. janv 1979;42(1):1-26. doi:10.1099/0022-1317-42-1-1 PubMed PMID: 215703.
18. Jameson BA, Rao PE, Kong LI, Hahn BH, Shaw GM, Hood LE, et al. Location and chemical synthesis of a binding site for HIV-1 on the CD4 protein. *Science*. 3 juin 1988;240(4857):1335-9. doi:10.1126/science.2453925 PubMed PMID: 2453925.
19. Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*. 20 janv 1984;312(5996):763-7. doi:10.1038/312763a0 PubMed PMID: 6096719.
20. Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature*. 20 juin 1996;381(6584):661-6. doi:10.1038/381661a0 PubMed PMID: 8649511.
21. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science*. 10 mai 1996;272(5263):872-7. doi:10.1126/science.272.5263.872 PubMed PMID: 8629022.
22. Freed EO, Myers DJ, Risser R. Characterization of the fusion domain of the human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein gp41. *Proc Natl Acad Sci U S A*. juin 1990;87(12):4650-4. doi:10.1073/pnas.87.12.4650 PubMed PMID: 2191297; PubMed Central PMCID: PMC54174.
23. Isel C, Ehresmann C, Marquet R. Initiation of HIV Reverse Transcription. *Viruses*. 18 janv 2010;2(1):213-43. doi:10.3390/v2010213 PubMed PMID: 21994608; PubMed Central PMCID: PMC3185550.
24. Hu WS, Hughes SH. HIV-1 reverse transcription. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1 oct 2012;2(10):a006882. doi:10.1101/cshperspect.a006882 PubMed PMID: 23028129; PubMed Central PMCID: PMC3475395.
25. Roberts JD, Bebenek K, Kunkel TA. The Accuracy of Reverse Transcriptase from HIV-1. *Science*. 25 nov 1988;242(4882):1171-3. doi:10.1126/science.2460925
26. Craigie R, Bushman FD. HIV DNA integration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. juill 2012;2(7):a006890. doi:10.1101/cshperspect.a006890 PubMed PMID: 22762018; PubMed Central PMCID: PMC3385939.
27. Jones KA. HIV trans-activation and transcription control mechanisms. *New Biol*. nov 1989;1(2):127-35. PubMed PMID: 2562218.
28. Sundquist WI, Kräusslich HG. HIV-1 Assembly, Budding, and Maturation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. juill 2012;2(7):a006924. doi:10.1101/cshperspect.a006924 PubMed PMID: 22762019; PubMed Central PMCID: PMC3385941.
29. Rogez S. Structure, réplication et variabilité des virus de l'immunodéficience humaine. *Actual Pharm*. 1 sept 2022;61(618):22-6. doi:10.1016/j.actpha.2022.07.007
30. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales France, Pilly E médecins, Chirouze Catherine médecin infectiologue, Cazanave Charles médecin, Valour Florent médecin. *Maladies infectieuses et tropicales*. 28ème édition. Paris: Édition Alinéa Plus; 2025.
31. HAS, ANRS, CNS. *Traitement préventif post-exposition au VIH, Argumentaire*. Juill 2024.
32. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet Lond Engl*. 5 sept 1992;340(8819):585-8. doi:10.1016/0140-6736(92)92115-v PubMed PMID: 1355163.

33. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, et al. 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. *Lancet Lond Engl.* 15 juin 2019;393(10189):2428-38. doi:10.1016/S0140-6736(19)30418-0 PubMed PMID: 31056293; PubMed Central PMCID: PMC6584382.
34. Arrêté du 28 mai 2010 fixant les conditions de réalisation du diagnostic biologique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et les conditions de réalisation du test rapide d'orientation diagnostique dans les situations d'urgence - Légifrance [Internet]. [cité 4 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000022320859>
35. Mahmood T, Yang PC. Western Blot: Technique, Theory, and Trouble Shooting. *North Am J Med Sci.* sept 2012;4(9):429-34. doi:10.4103/1947-2714.100998 PubMed PMID: 23050259; PubMed Central PMCID: PMC3456489.
36. ANRS, CNS. Diagnostic, suivi virologique de l'infection VIH et analyse de la résistance aux antirétroviraux, Argumentaire. Mars 2024.
37. ANRS, CNS. Prévention et Dépistage de l'infection VIH, Argumentaire. Nov 2024.
38. HAS, ANRS, CNS. Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH, Argumentaire. Aout 2024.
39. J. Villemonteix, M. Labalette, G. Carcelain. Numération des sous-populations lymphocytaires T, B et NK par cytométrie en flux. *EMC-Biol Médicale.* oct 2021;16(4). doi:10.1016/s2211-9698(21)74824-2
40. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH: rapport 2013 [pour le] Ministère des affaires sociales et de la santé recommandations du groupe d'experts. Paris: la Documentation française; 2013.
41. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [Internet]. [cité 3 févr 2026]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_VIH.pdf
42. Dionne B. Key Principles of Antiretroviral Pharmacology. *Infect Dis Clin North Am.* 1 sept 2019;HIV33(3):787-805. doi:10.1016/j.idc.2019.05.006
43. Inhibiteurs de la protéase du VIH [Internet]. [cité 1 déc 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-protease-du-vih>
44. Fuzeon, INN-enfuvirtide [Internet]. [cité 18 oct 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/fuzeon-epar-product-information_fr.pdf
45. Celsentri, INN-maraviroc [Internet]. [cité 18 oct 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/celsentri-epar-product-information_fr.pdf
46. Rukobia, INN-fostemsavir [Internet]. [cité 18 oct 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/rukobia-epar-product-information_fr.pdf
47. Sunlenca, INN-lencapavir [Internet]. [cité 1 déc 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220817156456/anx_156456_fr.pdf
48. Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Wong WW, Sussmann O, et al. 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. *Clin Infect Dis.* 1 févr 2019;68(4):535-44. doi:10.1093/cid/ciy540

49. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. 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. *Lancet HIV*. 1 janv 2020;7(1):e16-26. doi:10.1016/S2352-3018(19)30336-4 PubMed PMID: 31740348.
50. HAS, ANRS, CNS. Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte, et prévention de la transmission mère-enfant, Argumentaire. avr 2024.
51. What's New: Perinatal HIV Clinical Guidelines | NIH [Internet]. 2025 [cité 17 déc 2025]. Disponible sur: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new>
52. EACS Guidelines version 13.0 [Internet]. 2025 [cité 22 févr 2026]. Disponible sur: <https://eacs.sanfordguide.com/en/about/changes-v12-1-to-v13>
53. Wong JMH, Balleny R, Lee T, Bitnun A, Boucoiran I, Brophy J, et al. Perinatal and Early Infant Outcomes After Bictegravir Exposure in Pregnancy: A Canadian Surveillance Study. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 oct 2025;100(2):147. doi:10.1097/QAI.0000000000003708
54. Froidefond M, Niang M, Blasuto A, Tremblay M, Chee CC, Mortier E. L'utilisation du bictégravir pendant la grossesse. *Médecine Mal Infect Form*. 1 juin 2025;26es Journées Nationales d'Infectiologie4(2, Supplement):S146. doi:10.1016/j.mmifmc.2025.04.305
55. HAS, ANRS, CNS. Adaptation du traitement antirétroviral en situation de succès virologique chez l'adulte vivant avec le VIH, Argumentaire. Août 2024.
56. Sebaaly JC, Kelley D. Single-Tablet Regimens for the Treatment of HIV-1 Infection. *Ann Pharmacother*. avr 2017;51(4):332-44. doi:10.1177/1060028016682531 PubMed PMID: 27895236.
57. Orkin C, Arasteh K, Hernández-Mora MG, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 19 mars 2020;382(12):1124-35. doi:10.1056/NEJMoa1909512
58. vih.org [Internet]. [cité 6 mars 2026]. Antirétroviraux «long acting» en injection: plus qu'un nouveau mode d'administration? Disponible sur: <https://vih.org/vih-et-sante-sexuelle/20220204/antiretroviraux-long-acting-en-injection-plus-quun-nouveau-mode-administration/>
59. Landman R, de Truchis P, Assoumou L, Lambert S, Bellet J, Amat K, et al. A 4-days-on and 3-days-off maintenance treatment strategy for adults with HIV-1 (ANRS 170 QUATUOR): a randomised, open-label, multicentre, parallel, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 1 févr 2022;9(2):e79-90. doi:10.1016/S2352-3018(21)00300-3
60. HAS, ANRS, CNS. Traitement préventif pré-exposition de l'infection par le VIH. févr 2025.
61. Arrêté du 18 février 2026 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
62. Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, Ouma SG, Hunidzarira P, Kalonji D, et al. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl*. 7 mai 2022;399(10337):1779-89. doi:10.1016/S0140-6736(22)00538-4 PubMed PMID: 35378077; PubMed Central PMCID: PMC9077443.
63. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to Protease Inhibitor Therapy and Outcomes in Patients with HIV Infection. *Ann Intern Med*. 4 juill 2000;133(1):21-30. doi:10.7326/0003-4819-133-1-200007040-00004
64. Taburet AM, Paci-Bonaventure S, Peytavin G, Molina JM. Once-daily administration of antiretrovirals: pharmacokinetics of emerging therapies. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(14):1179-91. doi:10.2165/00003088-200342140-00001 PubMed PMID: 14606928.
65. Peytavin G. Pharmacocinétique des antirétroviraux et principales interactions. *DIU Stratégies thérapeutiques et préventives en pathologie infectieuse*. 2024.

66. Delaugerre C. Barrière génétique à la résistance des antirétroviraux: Le point sur le raltégravir, premier inhibiteur d'intégrase. *Médecine Mal Infect.* 1 sept 2010;Barrière génétique à la résistance des antirétroviraux. Le point sur le raltégravir, premier inhibiteur d'intégrase40:S1-10. doi:10.1016/S0399-077X(10)70001-9
67. Les outils virologiques du diagnostic et du suivi de l'infection VIH | AFRAPEDIA [Internet]. 2023 [cité 3 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.afrapedia.org/vih/les-outils-virologiques>
68. Guellec CL, Simon N, Hulot J, Billaud E, Marquet P. Méthodologie pour l'évaluation du niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique. In. 2009 [cité 24 nov 2025].
69. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med.* mars 2009;24(1):1-10. doi:10.3904/kjim.2009.24.1.1 PubMed PMID: 19270474; PubMed Central PMCID: PMC2687654.
70. Schmitt A. Place du suivi thérapeutique pharmacologique dans la prise en charge des patients traités par anticancéreux. *Bull Infirm Cancer.* 1 oct 2019;19(4):145-51. doi:10.1684/bic.2019.86
71. Couderc S, Picard N. Le suivi thérapeutique pharmacologique. *Actual Pharm.* 1 nov 2017;56(570):47-50. doi:10.1016/j.actpha.2017.09.010
72. (Niel) Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D, et al. Efficacy and Safety of Atazanavir, With or Without Ritonavir, as Part of Once-Daily Highly Active Antiretroviral Therapy Regimens in Antiretroviral-Naive Patients. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 févr 2008;47(2):161. doi:10.1097/QAI.0b013e31815ace6a
73. Gonzalez De Requena D, Bonora S, Canta F, Perri D. Atazanavir Ctrough is associated with efficacy and safety: definition of therapeutic range. 12th Conférence on Retroviruses and Opportunistic Infections. févr 2005; Boston, Etats-Unis.
74. Gutierrez-Valencia A, Torres-Cornejo A, BenMarzouk-Hidalgo OJ, Ruiz-Valderas R, Lluch A, Viciano P, et al. Darunavir minimum plasma concentration and ritonavir-boosted darunavir monotherapy outcome in HIV-infected patients. *Antivir Ther.* 2014;19(5):443-7. doi:10.3851/IMP2722 PubMed PMID: 24434370.
75. Barrail-Tran A, Taburet AM, Poirier JM. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique du lopinavir. *Therapies.* 1 mai 2011;66(3):231-8. doi:10.2515/therapie/2011034
76. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS Lond Engl.* 5 janv 2001;15(1):71-5. doi:10.1097/00002030-200101050-00011 PubMed PMID: 11192870.
77. Duong M, Buisson M, Peytavin G, Kohli E, Piroth L, Martha B, et al. Low trough plasma concentrations of nevirapine associated with virologic rebounds in HIV-infected patients who switched from protease inhibitors. *Ann Pharmacother.* avr 2005;39(4):603-9. doi:10.1345/aph.1E563 PubMed PMID: 15713788.
78. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JMA, Montaner JSG, Reiss P, Cooper DA, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS.* 15 juin 2001;15(9):1089.
79. González de Requena D, Núñez M, Jiménez-Nácher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS.* 25 janv 2002;16(2):290.
80. Muret P, Piedoux S, Solas C, Quaranta S, pour le groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique de la névirapine. *Thérapie.* 2011;66(3):187-95. doi:10.2515/therapie/2011030 PubMed PMID: 27393198.
81. Néant N, Lê MP, Bouazza N, Gattacceca F, Yazdanpanah Y, Dhiver C, et al. Usefulness of therapeutic drug monitoring of rilpivirine and its relationship with virologic response and resistance in a cohort of naive and pretreated HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol.* déc

- 2020;86(12):2404-13. doi:10.1111/bcp.14344 PubMed PMID: 32374049; PubMed Central PMCID: PMC7688528.
82. Gatell JM, Morales-Ramirez JO, Hagins DP, Thompson M, Keikawus A, Hoffmann C, et al. Forty-eight-week efficacy and safety and early CNS tolerability of doravirine (MK-1439), a novel NNRTI, with TDF/FTC in ART-naïve HIV-positive patients. *J Int AIDS Soc.* 2 nov 2014;17(4Suppl 3):19532. doi:10.7448/IAS.17.4.19532 PubMed PMID: 25394041; PubMed Central PMCID: PMC4224904.
 83. Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Raof A, De Smedt G, Hoetelmans RMW. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Etravirine. *Clin Pharmacokinet.* 1 sept 2009;48(9):561-74. doi:10.2165/10895940-000000000-00000
 84. Yee KL, Ouerdani A, Claussen A, de Greef R, Wenning L. Population Pharmacokinetics of Doravirine and Exposure-Response Analysis in Individuals with HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2019;63(4):e02502-18. doi:10.1128/AAC.02502-18 PubMed PMID: 30745394; PubMed Central PMCID: PMC6437494.
 85. Min S, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, McCurdy L, Song I, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS Lond Engl.* 10 sept 2011;25(14):1737-45. doi:10.1097/QAD.0b013e32834a1dd9 PubMed PMID: 21716073.
 86. DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Cohen C, Hawkins T, Ruane P, et al. Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naïve and treatment-experienced patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* sept 2006;43(1):1-5. doi:10.1097/01.qai.0000233308.82860.2f PubMed PMID: 16936557.
 87. Spreen W, Min S, Ford SL, Chen S, Lou Y, Bomar M, et al. Pharmacokinetics, safety, and monotherapy antiviral activity of GSK1265744, an HIV integrase strand transfer inhibitor. *HIV Clin Trials.* 2013;14(5):192-203. doi:10.1310/hct1405-192 PubMed PMID: 24144896.
 88. Gallant JE, Thompson M, DeJesus E, Voskuhl GW, Wei X, Zhang H, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Bictegravir as 10-Day Monotherapy in HIV-1–Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 mai 2017;75(1):61-6. doi:10.1097/QAI.0000000000001306 PubMed PMID: 28196003; PubMed Central PMCID: PMC5389589.
 89. Rizk ML, Hang Y, Luo WL, Su J, Zhao J, Campbell H, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Once-Daily versus Twice-Daily Raltegravir in Treatment-Naïve HIV-Infected Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2012;56(6):3101-6. doi:10.1128/AAC.06417-11 PubMed PMID: 22430964; PubMed Central PMCID: PMC3370742.
 90. Fletcher CV, Kawle SP, Kakuda TN, Anderson PL, Weller D, Bushman LR, et al. Zidovudine triphosphate and lamivudine triphosphate concentration-response relationships in HIV-infected persons. *AIDS.* 29 sept 2000;14(14):2137-44. doi:10.1097/00002030-200009290-00010 PubMed PMID: 11061655.
 91. Kearney BP, Flaherty JF, Shah J. Tenofovir Disoproxil Fumarate. *Clin Pharmacokinet.* 1 août 2004;43(9):595-612. doi:10.2165/00003088-200443090-00003
 92. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJM. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Res.* janv 2016;125:63-70. doi:10.1016/j.antiviral.2015.11.009 PubMed PMID: 26640223.
 93. Ezinga M, Wetzels JF, Bosch ME, van der Ven AJ, Burger DM. Long-Term Treatment with Tenofovir: Prevalence of Kidney Tubular Dysfunction and Its Association with Tenofovir Plasma Concentration. *Antivir Ther.* 1 nov 2014;19(8):765-71. doi:10.3851/IMP2761
 94. Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, D'Avolio A, Barreiro P, Albalade M, Vispo E, et al. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS.* 24 avr 2010;24(7):1064. doi:10.1097/QAD.0b013e32833202e2
 95. Poizot-Martin I, Solas C, Allemand J, Obry-Roguet V, Pradel V, Bregigéon S, et al. Renal Impairment in Patients Receiving a Tenofovir-cART Regimen: Impact of Tenofovir Trough

Concentration. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 avr 2013;62(4):375. doi:10.1097/QAI.0b013e31827ce4ee

96. Crauwels HM, van Heeswijk RPG, Buelens A, Stevens M, Boven K, Hoetelmans RMW. Impact of food and different meal types on the pharmacokinetics of rilpivirine. *J Clin Pharmacol.* août 2013;53(8):834-40. doi:10.1002/jcph.107 PubMed PMID: 23720136.
97. Lamorde M, Byakika-Kibwika P, Tamale WS, Kiweewa F, Ryan M, Amara A, et al. Effect of Food on the Steady-State Pharmacokinetics of Tenofovir and Emtricitabine plus Efavirenz in Ugandan Adults. *AIDS Res Treat.* 2012;2012:105980. doi:10.1155/2012/105980 PubMed PMID: 22454762; PubMed Central PMCID: PMC3290802.
98. Song I, Borland J, Arya N, Wynne B, Piscitelli S. Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol.* mai 2015;55(5):490-6. doi:10.1002/jcph.439 PubMed PMID: 25449994; PubMed Central PMCID: PMC4407950.
99. Crauwels H, van Heeswijk RPG, Stevens M, Buelens A, Vanveggel S, Boven K, et al. Clinical perspective on drug-drug interactions with the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor rilpivirine. *AIDS Rev.* 2013;15(2):87-101. PubMed PMID: 23681436.
100. Madelain V, Le MP, Champenois K, Charpentier C, Landman R, Joly V, et al. Impact of obesity on antiretroviral pharmacokinetics and immuno-virological response in HIV-infected patients: a case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 2017;72(4):1137-46. doi:10.1093/jac/dkw527 PubMed PMID: 28065890; PubMed Central PMCID: PMC5517629.
101. Larson KB, Wang K, Delille C, Otofokun I, Acosta EP. Pharmacokinetic enhancers in HIV therapeutics. *Clin Pharmacokinet.* oct 2014;53(10):865-72. doi:10.1007/s40262-014-0167-9 PubMed PMID: 25164142.
102. Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, Pelkonen O. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Arch Toxicol.* nov 2020;94(11):3671-722. doi:10.1007/s00204-020-02936-7 PubMed PMID: 33111191; PubMed Central PMCID: PMC7603454.
103. McCabe SM, Ma Q, Shish JC, Catanzaro LM, Sheth N, DiCenzo R, et al. Antiretroviral Therapy : pharmacokinetic considerations in patients with renal or hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet.* 1 mars 2008;47(3):153-72. doi:10.2165/00003088-200847030-00002
104. Murray M. P450 enzymes. Inhibition mechanisms, genetic regulation and effects of liver disease. *Clin Pharmacokinet.* août 1992;23(2):132-46. doi:10.2165/00003088-199223020-00005 PubMed PMID: 1511529.
105. Podany AT, Scarsi KK, Pham MM, Fletcher CV. Comparative Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors: An Updated Review. *Clin Pharmacokinet.* sept 2020;59(9):1085-107. doi:10.1007/s40262-020-00898-8 PubMed PMID: 32462541; PubMed Central PMCID: PMC7484053.
106. Matsui DM. Therapeutic drug monitoring in pregnancy. *Ther Drug Monit.* oct 2012;34(5):507-11. doi:10.1097/FTD.0b013e318261c372 PubMed PMID: 22846897.
107. Tran AH, Best BM, Stek A, Wang J, Capparelli EV, Burchett SK, et al. Pharmacokinetics of Rilpivirine in HIV-Infected Pregnant Women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 juill 2016;72(3):289-96. doi:10.1097/QAI.0000000000000968 PubMed PMID: 26918544; PubMed Central PMCID: PMC4911231.
108. Schoen JC, Erlandson KM, Anderson PL. Clinical Pharmacokinetics of Antiretroviral Drugs in Older Persons. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* mai 2013;9(5):573-88. doi:10.1517/17425255.2013.781153 PubMed PMID: 23514375; PubMed Central PMCID: PMC3673886.
109. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase

- inhibitor abacavir. *The Lancet*. 2 mars 2002;359(9308):727-32. doi:10.1016/S0140-6736(02)07873-X PubMed PMID: 11888582.
110. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomažič J, et al. HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir. *N Engl J Med*. 7 févr 2008;358(6):568-79. doi:10.1056/NEJMoa0706135
 111. Desta Z, Gammal RS, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gaur AH, Sukasem C, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2B6* and Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. oct 2019;106(4):726-33. doi:10.1002/cpt.1477
 112. Solas C. Présentation : Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) et Interactions Médicamenteuses.
 113. Maartens G, Boffito M, Flexner CW. Compatibility of next-generation first-line antiretrovirals with rifampicin-based antituberculosis therapy in resource limited settings. *Curr Opin HIV AIDS*. juill 2017;12(4):355-8. doi:10.1097/COH.0000000000000376 PubMed PMID: 28403028.
 114. Liverpool HIV Interactions [Internet]. [cité 7 mars 2026]. Disponible sur: https://www.hiv-druginteractions.org/prescribing_resources
 115. Cattaneo D, Baldelli S, Cozzi V, Fusi M, Atzori C, Micheli V, et al. Drug-Drug Interactions Between Antiretrovirals and Carbamazepine/Oxcarbazepine: A Real-Life Investigation. *Ther Drug Monit*. avr 2020;42(2):330-4. doi:10.1097/FTD.0000000000000715 PubMed PMID: 31743292.
 116. Lee LS, Andrade ASA, Flexner C. Interactions between natural health products and antiretroviral drugs: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 oct 2006;43(8):1052-9. doi:10.1086/507894 PubMed PMID: 16983620.
 117. MILDECA | Chemsex : des ressources pour la prévention et la réduction des risques [Internet]. [cité 7 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/chemsex-des-ressources-pour-la-prevention-et-la-reduction-des-risques>
 118. Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, Schacker TW, Henry K, Gross CR, et al. Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS*. 8 mars 2002;16(4):551.
 119. Burger D, Hugen P, Reiss P, Gyssens I, Schneider M, Kroon F, et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *AIDS*. 23 mai 2003;17(8):1157.
 120. Kouanfack C, Laurent C, Peytavin G, Ciaffi L, Ngolle M, Nkene YM, et al. Adherence to antiretroviral therapy assessed by drug level monitoring and self-report in cameroon. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 juin 2008;48(2):216-9. doi:10.1097/QAI.0b013e3181743955 PubMed PMID: 18520681.
 121. Marzolini C, Decosterd LA, Buclin T, Biollaz J, Telenti A. Rôle du suivi thérapeutique des concentrations d'antirétroviraux dans la prise en charge des patients VIH. *Med Hyg*. 21 nov 2001;2369:2302-5.
 122. Mohammadi A, Etemad B, Zhang X, Li Y, Bedwell GJ, Sharaf R, et al. Viral and host mediators of non-suppressible HIV-1 viremia. *Nat Med*. déc 2023;29(12):3212-23. doi:10.1038/s41591-023-02611-1
 123. Noe S, Seybold U, Schabaz F, von Krosigk A, Wiese C, Wolf E, et al. Trough concentrations of cabotegravir and rilpivirine and their association with detectable viral load in people with HIV on long-acting treatment. *Infection*. déc 2025;53(6):2421-31. doi:10.1007/s15010-025-02577-x PubMed PMID: 40614030; PubMed Central PMCID: PMC12675738.
 124. Cossu MV, Cattaneo D, Soloperto S, D'Avolio A, Rabbione A, Matone M, et al. Impact of sex, age and body composition on rilpivirine and cabotegravir trough concentrations in people with HIV

- receiving long-acting injectable antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother.* 19 janv 2026;81(2):dkag024. doi:10.1093/jac/dkag024 PubMed PMID: 41614614.
125. Landovitz RJ, Li S, Eron JJ, Grinsztejn B, Dawood H, Liu AY, et al. Tail-phase safety, tolerability, and pharmacokinetics of long-acting injectable cabotegravir in HIV-uninfected adults: a secondary analysis of the HPTN 077 trial. *Lancet HIV.* juill 2020;7(7):e472-81. doi:10.1016/S2352-3018(20)30106-5 PubMed PMID: 32497491; PubMed Central PMCID: PMC7859863.
 126. Bettonte S, Berton M, Stader F, Battegay M, Marzolini C. Effect of Obesity on the Exposure of Long-acting Cabotegravir and Rilpivirine: A Modeling Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 16 août 2024;79(2):477-86. doi:10.1093/cid/ciae060 PubMed PMID: 38309958; PubMed Central PMCID: PMC11327779.
 127. Tan B, John M, Castley A, Williams L, Joyce D, Nolan D, et al. Exploring the Interaction Between Injection Site and Biological Sex on the Real-world Population Pharmacokinetics of Long-acting Cabotegravir and Rilpivirine in People With HIV. *Open Forum Infect Dis.* 30 sept 2025;12(10):ofaf614. doi:10.1093/ofid/ofaf614 PubMed PMID: 41141445; PubMed Central PMCID: PMC12547498.
 128. Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, Kuritzkes DR, Quercia R, Patel P, et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. *AIDS.* 15 juill 2021;35(9):1333. doi:10.1097/QAD.0000000000002883
 129. [Recommandations_STP_Cabotegravir_Rilpivirine_Long-acting_ANRS_131021.pdf](#).
 130. Néant N, Lê MP, Bouchet S, Lagoutte-Renosi J, Grégoire M, Parant F, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine in a National Cohort of People With HIV-1: First Results From the ANRS-MIE CARLAPOP Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 9 févr 2026;82(1):109-18. doi:10.1093/cid/ciaf385 PubMed PMID: 40820336.
 131. Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, Kuritzkes DR, Quercia R, Patel P, et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. *AIDS.* 15 juill 2021;35(9):1333-42. doi:10.1097/QAD.0000000000002883 PubMed PMID: 33730748; PubMed Central PMCID: PMC8270504.
 132. Thoueille P, Saldanha SA, Schaller F, Choong E, Munting A, Cavassini M, et al. Real-world trough concentrations and effectiveness of long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multicenter prospective observational study in Switzerland. *Lancet Reg Health - Eur.* 1 janv 2024;36:100793. doi:10.1016/j.lanepe.2023.100793
 133. Thoueille P, Cavassini M, Guidi M, Buclin T, Girardin FR, Decosterd LA, et al. Guidance for the Interpretation of Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Concentrations Based on Real-World Therapeutic Drug Monitoring Data and Documented Failures. *Open Forum Infect Dis.* 16 janv 2024;11(2):ofae023. doi:10.1093/ofid/ofae023 PubMed PMID: 38379570; PubMed Central PMCID: PMC10878054.
 134. De Nicolò A, Ianniello A, Ferrara M, Avataneo V, Cusato J, Antonucci M, et al. Validation of a UHPLC-MS/MS Method to Quantify Twelve Antiretroviral Drugs within Peripheral Blood Mononuclear Cells from People Living with HIV. *Pharm Basel Switz.* 25 déc 2020;14(1):12. doi:10.3390/ph14010012 PubMed PMID: 33375547; PubMed Central PMCID: PMC7824452.
 135. Mattino A, Ferrari D, Nozza S, Muccini C, Ripa M, Spagnuolo V, et al. Development, validation and clinical implementation of a HPLC-MS/MS method for the simultaneous quantification of bictegravir, emtricitabine, doravirine, cabotegravir, lenacapavir, fostemsavir, tenofovir alafenamide and the corresponding metabolites temsavir and tenofovir, in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 15 déc 2025;1267:124803. doi:10.1016/j.jchromb.2025.124803 PubMed PMID: 41072339.
 136. Bastiani E, Benedetti F, Berti F, Campaner P, Donadel E, Montagna M, et al. Development and evaluation of an immunoassay for the monitoring of the anti-HIV drug amprenavir. *J Immunol Methods.* 31 août 2007;325(1-2):35-41. doi:10.1016/j.jim.2007.05.009 PubMed PMID: 17597142.


137. ISO 9001:2015 - Système de management de la qualité - Exigences. 2015.
138. ISO 15189:2022 - Laboratoires de biologie médicale - Exigences de qualité et de compétence.
139. NORVIR 100 mg cp pellic - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 12 janv 2026]. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/medicament/norvir_100_mg_cp_pellic-97896.html#pharmacocinetique
140. STRIBILD 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg cp pellic - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 12 janv 2026]. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/medicament/stribild_150_mg_150_mg_200_mg_245_mg_cp_pellic-129905.html
141. Vassault A, Hulin A, Chapuzet E, Arnaud J, Giroud C. Verification/validation of the performances of analytical method. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 déc 2010;68(1):247-94. doi:10.1684/abc.2011.0562
142. Ocque AJ, Hagler CE, Morse GD, Letendre SL, Ma Q. Development and Validation of an LC-MS/MS Assay for Tenofovir and Tenofovir Alafenamide in Human Plasma and Cerebrospinal Fluid. *J Pharm Biomed Anal*. 15 juill 2018;156:163-9. doi:10.1016/j.jpba.2018.04.035 PubMed PMID: 29709783; PubMed Central PMCID: PMC5984727.
143. Hummert P, Parsons TL, Ensign LM, Hoang T, Marzinke MA. Validation and implementation of liquid chromatographic-mass spectrometric (LC-MS) methods for the quantification of tenofovir prodrugs. *J Pharm Biomed Anal*. 15 avr 2018;152:248-56. doi:10.1016/j.jpba.2018.02.011 PubMed PMID: 29433097; PubMed Central PMCID: PMC5835418.
144. Djerada Z, Feliu C, Tournois C, Vautier D, Binet L, Robinet A, et al. Validation of a fast method for quantitative analysis of elvitegravir, raltegravir, maraviroc, etravirine, tenofovir, boceprevir and 10 other antiretroviral agents in human plasma samples with a new UPLC-MS/MS technology. *J Pharm Biomed Anal*. 1 déc 2013;86:100-11. doi:10.1016/j.jpba.2013.08.002
145. Qian X, Chen Q, Chen Y, Ji S, Wang Y, Sun Y, et al. A simple and fast LC–MS/MS method for the simultaneous determination of tenofovir alafenamide and tenofovir in human plasma. *Biomed Chromatogr*. 2022;36(3):e5273. doi:10.1002/bmc.5273
146. Marzolini C, Telenti A, Buclin T, Biollaz J, Decosterd LA. Simultaneous determination of the HIV protease inhibitors indinavir, amprenavir, saquinavir, zidovudine, zalcitabine, zalcitabine, zalcitabine and the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz by high-performance liquid chromatography after solid-phase extraction. *J Chromatogr B Biomed Sci App*. 31 mars 2000;740(1):43-58. doi:10.1016/S0378-4347(99)00573-3 PubMed PMID: 10798293.
147. De Nicolò A, Manca A, Ianniello A, Palermi A, Calcagno A, Ferrara M, et al. Development and Validation of an Up-to-Date Highly Sensitive UHPLC-MS/MS Method for the Simultaneous Quantification of Current Anti-HIV Nucleoside Analogues in Human Plasma. *Pharm Basel Switz*. 13 mai 2021;14(5):460. doi:10.3390/ph14050460 PubMed PMID: 34068180; PubMed Central PMCID: PMC8153023.
148. Nnb Z, Pc H. Dried Blood Spots-A Platform for Therapeutic Drug Monitoring (TDM) and Drug/Disease Response Monitoring (DRM). *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. sept 2023;48(5). doi:10.1007/s13318-023-00846-4 PubMed PMID: 37495930.
149. Koal T, Burhenne H, Römling R, Svoboda M, Resch K, Kaefer V. Quantification of antiretroviral drugs in dried blood spot samples by means of liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom RCM*. 2005;19(21):2995-3001. doi:10.1002/rcm.2158 PubMed PMID: 16193530.
150. Duthaler U, Berger B, Erb S, Battagay M, Letang E, Gaugler S, et al. Using dried blood spots to facilitate therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs in resource-poor regions. *J Antimicrob Chemother*. 1 oct 2018;73(10):2729-37. doi:10.1093/jac/dky254
151. Johnston J, Orrell C, Smith P, Joubert A, Wiesner L. A validated liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the analysis of efavirenz in 0.2 mg hair samples from human immunodeficiency virus infected patients. *Rapid Commun Mass Spectrom RCM*. 30 avr

- 2018;32(8):657-64. doi:10.1002/rcm.8077 PubMed PMID: 29421849; PubMed Central PMCID: PMC5882196.
152. Wu Y, Yang J, Duan C, Chu L, Chen S, Qiao S, et al. Simultaneous determination of antiretroviral drugs in human hair with liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 15 avr 2018;1083:209-21. doi:10.1016/j.jchromb.2018.03.021 PubMed PMID: 29550683; PubMed Central PMCID: PMC5880293.
153. HAS, ANRS, CNS. Adaptation du traitement antirétroviral en situation d'échec virologique chez l'adulte vivant avec le VIH. août 2024.
154. Guidelines on lenacapavir for HIV prevention and testing strategies for long-acting injectable pre-exposure prophylaxis [Internet]. [cité 9 mars 2026]. Disponible sur: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/30ec1404-5338-4459-a6f0-a187c85f3ff1/content>
155. Ziagen, INN-abacavir [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170309137266/anx_137266_fr.pdf
156. Biktarvy, INN-Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201028149531/anx_149531_fr.pdf
157. Epivir, INN-lamivudine [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524138056/anx_138056_fr.pdf?tk=66730d82444338dfb7cc51de52338866
158. Viread, INN-tenofovir disoproxil fumarate [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/200507089765/anx_9765_fr.pdf
159. Yuen GJ, Weller S, Pakes GE. A review of the pharmacokinetics of abacavir. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(6):351-71. doi:10.2165/00003088-200847060-00001 PubMed PMID: 18479171.
160. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, Safrin S, Coakley DF, Miller M, et al. Phase i/ii trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2001;45(10):2733-9. doi:10.1128/AAC.45.10.2733-2739.2001 PubMed PMID: 11557462; PubMed Central PMCID: PMC90724.
161. Pifeltro, INN-doravirine [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220407155455/anx_155455_fr.pdf
162. Atripla, INN-Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (as fumarate) [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161216136672/anx_136672_fr.pdf
163. Intelence, INN-etravirine [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110720105448/anx_105448_fr.pdf
164. Edurant, INN-rilpivirine [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170824138563/anx_138563_fr.pdf
165. Viramune, INN-nevirapine [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/viramune-epar-product-information_fr.pdf
166. Yee KL, Ouerdani A, Claussen A, de Greef R, Wenning L. Population Pharmacokinetics of Doravirine and Exposure-Response Analysis in Individuals with HIV-1. *Antimicrob Agents*

- Chemother. 27 mars 2019;63(4):e02502-18. doi:10.1128/AAC.02502-18 PubMed PMID: 30745394; PubMed Central PMCID: PMC6437494.
167. Solas C, Gagnieu MC. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique de l'efavirenz. *Therapies*. 1 mai 2011;66(3):197-205. doi:10.2515/therapie/2011033
168. Atazanavir Viatriis, INN-atazanavir [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/atazanavir-viatriis-epar-product-information_fr.pdf
169. Prezista, INN-Darunavir [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007021219209/anx_19209_fr.pdf
170. Lopinavir Ritonavir Viatriis, INN-lopinavir ritonavir [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/lopinavir-ritonavir-viatriis-epar-product-information_fr.pdf
171. Solas C, Muret P. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique de l'atazanavir. *Therapies*. 1 mai 2011;66(3):213-9. doi:10.2515/therapie/2011032
172. Lê MP, Chaix ML, Chevret S, Bertrand J, Raffi F, Gallien S, et al. Pharmacokinetic modelling of darunavir/ritonavir dose reduction (800/100 to 400/100 mg once daily) in a darunavir/ritonavir-containing regimen in virologically suppressed HIV-infected patients: ANRS 165 DARULIGHT sub-study. *J Antimicrob Chemother*. 1 août 2018;73(8):2120-8. doi:10.1093/jac/dky193
173. Hsu A, Isaacson J, Brun S, Bernstein B, Lam W, Bertz R, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis of Lopinavir-Ritonavir in Combination with Efavirenz and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Extensively Pretreated Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 2003;47(1):350-9. doi:10.1128/AAC.47.1.350-359.2003 PubMed PMID: 12499212; PubMed Central PMCID: PMC148953.
174. González de Requena D, Blanco F, Garcia-Benayas T, Jiménez-Nácher I, González-Lahoz J, Soriano V. Correlation between lopinavir plasma levels and lipid abnormalities in patients taking lopinavir/ritonavir. *AIDS Patient Care STDs*. sept 2003;17(9):443-5. doi:10.1089/108729103322395465 PubMed PMID: 14588081.
175. Vocabria, INN-cabotegravir [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211019153305/anx_153305_fr.pdf
176. Tivicay, INN-dolutegravir [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180508141054/anx_141054_fr.pdf
177. ISENTRESS, INN-raltegravir [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170713138231/anx_138231_fr.pdf
178. Stribild, INN-Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil (as fumarate) [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180522140813/anx_140813_fr.pdf
179. Zhang J, Hayes S, Sadler BM, Minto I, Brandt J, Piscitelli S, et al. Population pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-infected treatment-naïve patients. *Br J Clin Pharmacol*. sept 2015;80(3):502-14. doi:10.1111/bcp.12639 PubMed PMID: 25819132; PubMed Central PMCID: PMC4574835.
180. Scarsi KK, Havens JP, Podany AT, Avedissian SN, Fletcher CV. HIV-1 Integrase Inhibitors: A Comparative Review of Efficacy and Safety. *Drugs*. nov 2020;80(16):1649-76. doi:10.1007/s40265-020-01379-9 PubMed PMID: 32860583; PubMed Central PMCID: PMC7572875.

181. Solas-Chesneau C, Quaranta S, Lacarelle B. Pharmacologie des inhibiteurs de l'intégrase du VIH. Volume 13. mai 2009;Volume 13(Spécial).
182. Masson E. EM-Consulte [Internet]. [cité 2 févr 2026]. Suivi thérapeutique pharmacologique du maraviroc. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1252522/suivi-therapeutique-pharmacologique-du-maraviroc>

Annexe 1 : Fiche de renseignements cliniques

 POLE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE GENETIQUE INSTITUT DE BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE Biochimie - Toxicologie 9606	Fiche d'enregistrement	SIL-FE-TOX-004
	UF TOXICOLOGIE RENSEIGNEMENTS CLINIQUES DEMANDE DE DOSAGE DES ANTIRETROVIRAUX	V 2 Applicable au : 23/04/2025 Page 1 / 1

Identification du patient : Nom de naissance : Prénom : Nom alternatif : Né(e) le : / / Sexe : F <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> Poids : kg	Service clinique : Médecin prescripteur : Service :
--	--

S'il s'agit d'une association, noter le nom commercial :

Molécules à doser	Posologie	Date et heure de dernière administration	Date du prélèvement	Heure du prélèvement	
				Résiduel	Pic
Abacavir (ABC)	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(0.5/2h) h
Atazanavir (ATV)	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(2.5/4h) h
Bictégravir (BIC)	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(2/4h) h
Cabotégravir (CAB) <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> per os	mg x /j	/ / à	/ / /	h	h
Cobicistat	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(3h) h
Darunavir (DRV)	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(2.5/4h) h
Dolutégravir (DTG)	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(2/4h) h
Doravirine (DOR)	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(2/4h) h
Efavirenz (EFV)	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(2/4h) h
Elvitégravir (EVG)	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(4h) h
Emtricitabine (FTC)	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(1/2h) h
Etravirine (ETR)	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(3/4h) h
Lamivudine (3TC)	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(0.5/2h) h
Lopinavir (LPV)	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(4/5h) h
Maraviroc (MVC)	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(2h) h
Névirapine (NVP)	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(2/4h) h
Raltégravir (RAL)	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(2/4h) h
Rilpivirine (RPV) <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> per os	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(3/5h) h
Ritonavir (RTV)	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(4h) h
Ténofovir <input type="checkbox"/> TAF <input type="checkbox"/> TDF	mg x /j	/ / à	/ / /	h	(2/4h) h
Autre :	mg x /j	/ / à	/ / /	h	h

Motif de la demande :

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Suivi systématique

<input type="checkbox"/> Inefficacité : <input type="checkbox"/> échec <input type="checkbox"/> blip
Charge virale : copies/mL le / /

<input type="checkbox"/> Suspicion d'inobservance

<input type="checkbox"/> Malabsorption (dosage pic + creux)
Prise du traitement lors du repas : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

<input type="checkbox"/> Co-infections : <input type="checkbox"/> VHB <input type="checkbox"/> VHC | <input type="checkbox"/> Toxicité/effets indésirables :
.....

<input type="checkbox"/> Interactions médicamenteuses
Traitements associés :
.....
.....
..... | <input type="checkbox"/> Situations particulières :

<input type="checkbox"/> Insuffisance rénale
Clairance (DFG) :ml/min
<input type="checkbox"/> Insuffisance hépatique
<input type="checkbox"/> Hypoalbuminémie :
<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas
<input type="checkbox"/> Grossesse :
<input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3

<input type="checkbox"/> Autre : |
|--|--|--|

© Document interne, propriété C.H.U. de LILLE

Annexe 2 : Compte rendu type pour les résultats de dosage d'antirétroviraux



POLE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE GENETIQUE

Chef de Pôle : Pr Thierry BROUSSEAU

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CLINIQUE GENETIQUE
HEMATOLOGIE-TRANSFUSION
MICROBIOLOGIE
PRESTATIONS COMMUNES

Pr P. PIGNY
Pr F. PETIT
Pr S. SUSEN
Pr B. SENDID
Pr P. MARCHETTI

PATHOLOGIE
GENETIQUE MEDICALE
IMMUNOLOGIE
BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Pr E. LETEURTRE
Pr C. ROCHE-LESTIENNE
Pr S. DUBUCQUOI
Dr V. LEFEBVRE-KHALIL

Adresse postale : Bd du Professeur Jules Leclercq - CS 70001 59037 LILLE CEDEX
Accueil général : 03 20 44 54 54

Réception échantillons : Rue Paul Nayrac - 59037 LILLE CEDEX
Secrétariat médical : 03 20 44 45 55

Nom de naissance, Prénom

TEST-CA, ARV

Née le 04/10/1986 - (39 A.) Sexe F

Référence externe: formulaire1862

N° demande 26 TEST 0451

DESTINATAIRE : TEST

TITEL (35c) luc

NAME1 (35C)

NAME2 (35C)

NAME3 (35C)

NAME4 (35C)

ADR (35C)

59000 LILLE

Cotation : B 2419

Prélevé le 16/03/26 à 10:00 Enregistré le 16/03/26 à 10:22 Edité le 16/03/26 à 15:46 Complet

TOXICOLOGIE

Médecin / Service	Non communiqué
Posologie	Non communiqué
Mode d'administration	Non communiqué
Date et heure dernière dose	Non communiqué
Date et heure de Prélèvement	Non communiqué
Moment du prélèvement	Non communiqué
Motif de la prescription	Non communiqué
Traitement associé	Non communiqué

Dosage plasmatique des antiretroviraux

Atazanavir (ATV) 1.00 mg/L (DKV)
(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.02 mg/L

A titre indicatif à l'état d'équilibre sous :

Atazanavir 300/(100 mg ritonavir) x 1/j :

Cmin observée = 0,03 - 1,70 mg/L ;

Marge thérapeutique recommandée : 0,20 - 0,80 mg/L

Cmax observée (2,5-4h) = 2,30 - 8,20 mg/L

Atazanavir 400 mg x 1/j (sans booster) :

Cmin observée = 0 - 0,57 mg/L ;

Marge thérapeutique recommandée : 0,20 - 0,80 mg/L

Cmax observée (2,5-4h) = 2,30 - 8,20 mg/L

Source : HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH - aout 2024
Valeurs de références mises à jour par le laboratoire le 30/12/2025.

Darunavir (DRV) 1.00 mg/L (DKV)
(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.54 mg/L

A titre indicatif à l'état d'équilibre sous :

Darunavir 600 mg/(100 mg de ritonavir) x 2/j :

Cmin observée = 1,25 - 7,37 mg/L ;

Cible recommandée : > 0,5 mg/L ou > 2 mg/L si résistance sur la protéase

Cmax observée (2,5-4h) = 5,00 - 8,00 mg/L

Darunavir 800 mg/(100 mg de ritonavir) x 1/j :

Cmin observée = 0,37 - 7,24 mg/L ;

Cible recommandée : > 0,5 mg/L ou > 2 mg/L si résistance sur la protéase

Cmax observée (2,5-4h) = 5,00 - 7,00 mg/L

Source : HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH - aout 2024
Valeurs de références mises à jour par le laboratoire le 30/12/2025.

() : Validé par le biologiste mentionné ; (+) : Validé par un système expert sous la responsabilité du biologiste mentionné ; (*) : Validé sous la responsabilité du biologiste mentionné

Page 1 / 5

Nom de naissance, Prénom

TEST-CA, ARV

Née le 04/10/1986 - (39 A.) Sexe F

Référence externe: formulaire1862

N° demande 26 TEST 0451

DESTINATAIRE : TEST

TITEL (35c) luc

NAME1 (35C)

NAME2 (35C)

NAME3 (35C)

NAME4 (35C)

ADR (35C)

59000 LILLE

Lopinavir (LPV) 1.00 mg/L (DKV)
(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.77 mg/L

A titre indicatif à l'état d'équilibre sous :

Lopinavir 400 mg/(100 mg de ritonavir) x 2/j :

Cmin observée = 1,50 - 9,50 mg/L ; Marge thérapeutique recommandée 1,00 - 8,00 mg/L ou > 4,00 mg/L si résistance sur la protéase

Cmax observée (4-5h) = 7,00 - 11,0 mg/L

Lopinavir 800 mg/(200 mg de ritonavir) x 1/j :

Cmin observée = 1,15 - 5,29 mg/L ; Marge thérapeutique recommandée 1,00 - 8,00 mg/L ou > 4,00 mg/L si résistance sur la protéase

Cmax observée (4-5h) = 8,00 - 15,0 mg/L

Source : HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH - aout 2024

Valeurs de références mises à jour par le laboratoire le 30/12/2025.

Ritonavir (RTV) 1.00 mg/L (DKV)

(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.04 mg/L

Ritonavir 100 mg x 1/j :

Cmin observé = 0,04 - 0,12 mg/L

Cmax observé (4h) = 0,45 - 1,23 mg/L

Ritonavir 100 mg x 2/j :

Cmin observé = 0,22 mg/L

Cmax observé (4h) = 0,89 mg/L

Source : Vidal - décembre 2024

Valeurs de références mises à jour par le laboratoire le 30/12/2025.

Efavirenz (EFV) 1.00 mg/L (DKV)

(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.28 mg/L

A titre indicatif à l'état d'équilibre sous :

Efavirenz 600 mg x1/j :

Cmin observée = 1,7 mg/L [0,7-2,7] ; Marge thérapeutique recommandée : 1 à 4 mg/L

Cmax observée (3-5h) = 2,94 - 5,18 mg/L

Source : HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH - aout 2024

Valeurs de références mises à jour par le laboratoire le 30/12/2025.

Névirapine (NVP) 1.00 mg/L (DKV)

(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.45 mg/L

A titre indicatif à l'état d'équilibre sous :

Névirapine 200 mg x 2/j ou 400 mg LP x 1/j :

Cmin observée = 2,60 - 6,40 mg/L ; Marge thérapeutique recommandée : 3,00 à 8,00 mg/L

Cmax observée (2-4h) = 5,95 - 8,64 mg/L

Source : HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH - aout 2024

Valeurs de références mises à jour par le laboratoire le 30/12/2025.

Etravirine (ETR) 1.00 mg/L (DKV)

(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.05 mg/L

A titre indicatif à l'état d'équilibre sous :

Etravirine 200 mg x 2/j :

Cmin = 0,11 - 3,96 mg/L

Cmax (3-4h) = 0,29 - 4,59 mg/L

Etravirine 400 mg x 1/j :

Cmin = 0,06 - 0,50 mg/L

Cmax (3-4h) = 0,25 - 1,41 mg/L

Source : HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH - aout 2024

Valeurs de références mises à jour par le laboratoire le 30/12/2025.

() : Validé par le biologiste mentionné ; (+) : Validé par un système expert sous la responsabilité du biologiste mentionné ; (*) : Validé sous la responsabilité du biologiste mentionné

Page 2 / 5

Nom de naissance, Prénom

TEST-CA, ARV

Née le 04/10/1986 - (39 A.) Sexe F

Référence externe: formulaire1862

N° demande 26 TEST 0451

DESTINATAIRE : TEST

TITEL (35c) luc

NAME1 (35C)

NAME2 (35C)

NAME3 (35C)

NAME4 (35C)

ADR (35C)

59000 LILLE

Cabotégravir (CAB) 1.00 mg/L (DKV)
(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.20 mg/L

Cabotégravir lors de l'administration injectable à longue durée d'action de l'association Vocabria®/Rekamby® :

A la fin de la période de "lead-in" per os (30 mg/j) : 4,60 mg/L [2,80-7,50 mg/L]

4 semaines après la 1ère injection de 600 mg IM :

- Si 4 semaines de lead-in oral préalable : 1,50 mg/L [0,65 - 2,90 mg/L]

- Si injection directe sans lead-in : 1,43 mg/L [0,40 - 3,90 mg/L]

S48 (à l'état d'équilibre) avec injections tous les 2 mois : 1,60 mg/L [0,80-3,00 mg/L]

Seuil d'alerte : < 1.12 mg/L (valeur correspondant au premier quartile des concentrations résiduelles à la huitième semaine de l'analyse poolée des essais de phase 3)

Source : HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH - aout 2024

Valeurs de références mises à jour par le laboratoire le 30/12/2025.

Rilpivirine (RPV) 1.00 mg/L (DKV)
(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.01 mg/L

A titre indicatif à l'état d'équilibre sous :

Rilpivirine 25 mg xl/j p.o. :

Cmin observée = 0,05 - 0,12 mg/L, cible recommandée > 0,05 mg/L

Cmax observée (3-5h) = 0,06 - 0,21 mg/L

Rilpivirine lors de l'administration injectable à longue durée d'action de l'association Vocabria®/Rekamby®

A la fin de la période de "lead-in" per os (25 mg/j) : 0,08 mg/L [0,03-0,18 mg/L]

4 semaines après la 1ère injection de 900 mg IM :

- Si 4 semaines de lead-in oral préalable : 0,04 mg/L [0,02 - 0,08 mg/L]

- Si injection directe sans lead-in : 0,05 mg/L [0,02 - 0,14 mg/L]

S48 (à l'état d'équilibre) avec injections tous les 2 mois : 0,07 mg/L [0,04-0,11 mg/L]

Seuil d'alerte : < 0.032 mg/L (valeur correspondant au premier quartile des concentrations résiduelles à la huitième semaine de l'analyse poolée des essais de phase 3)

Source : HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH - aout 2024

Valeurs de références mises à jour par le laboratoire en décembre 2025

ATTENTION, changement d'unité pour cette analyse effectué par le laboratoire le 30/12/2025 (anciennement ng/mL)

Bictégravir (BIC) 1.00 mg/L (DKV)
(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.47 mg/L

A titre indicatif à l'état d'équilibre sous :

Bictégravir 50 mg 1x/j :

Cmin observée = 1,69 - 3,52 mg/L

Cmax observée (2-4h) = 4,74 - 7,56 mg/L

Source : HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH - aout 2024

Valeurs de références mises à jour par le laboratoire le 30/12/2025.

Ténofovir (TAF ou TDF) 1.000 mg/L (DKV)
(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.015 mg/L

A titre indicatif à l'état d'équilibre sous :

Ténofovir disoproxil fumarate 245 mg x 1/j :

Cmin observée = 0,04 - 0,09 mg/L

Cmax observée (2-4h) = 0,21 - 0,45 mg/L

Ténofovir alafénamide 10 mg (avec booster) ou 25 mg (sans booster) x 1/j :

Cmin observée selon le DFG (mL/min/1,73m²) :

> 90 = 0,007 à 0,014 mg/L

60-90 = 0,015 à 0,025 mg/L

<60 = 0,025 à 0,040 mg/L

Cmax observée (2-4h) pour un DFG > 90 = 0,011 à 0,020 mg/L

Source : HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH - aout 2024

Valeurs de références mises à jour par le laboratoire le 30/12/2025.

Emtricitabine (FTC) 1.00 mg/L (DKV)
(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.01 mg/L

A titre indicatif à l'état d'équilibre sous :

Emtricitabine 200 mg x 1/j :

Cmin observée = 0,02 - 0,16 mg/L

Cmax observée (1-2h) = 1,10 - 2,50 mg/L

Source : HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH - aout 2024

Valeurs de références mises à jour par le laboratoire le 30/12/2025.

() : Validé par le biologiste mentionné ; ()+ : Validé par un système expert sous la responsabilité du biologiste mentionné ; ()* : Validé sous la responsabilité du biologiste mentionné

Page 3 / 5

Nom de naissance, Prénom

TEST-CA, ARV

Née le 04/10/1986 - (39 A.) Sexe F

Référence externe: formulaire1862

N° demande 26 TEST 0451

DESTINATAIRE : TEST

TITEL (35c) luc

NAME1 (35C)

NAME2 (35C)

NAME3 (35C)

NAME4 (35C)

ADR (35C)

59000 LILLE

Abacavir (ABC) 1.000 mg/L (DKV)
(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.004 mg/L

A titre indicatif à l'état d'équilibre sous :

Abacavir 300 mg x 2/j :

Cmin observée = <0,001 - 0,020 mg/L

Cmax observée (0,5-2h) = 2,10 - 3,90 mg/L

Abacavir 600 mg x 1/j :

Cmin observée = <0,001 - 0,020 mg/L

Cmax observée (0,5-2h) = 3,07 - 5,45 mg/L

Source : HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH - aout 2024
Valeurs de références mises à jour par le laboratoire le 30/12/2025.

Lamivudine (3TC) 1.00 mg/L (DKV)
(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.01 mg/L

A titre indicatif à l'état d'équilibre sous :

Lamivudine 150 mg x 2/j :

Cmin observée = 0,09 - 0,14 mg/L

Cmax observée (0,5-2h) = 1,29 - 1,60 mg/L

Lamivudine 300 mg x 1/j :

Cmin observée = 0,02 - 0,06 mg/L

Cmax observée (0,5-2h) = 1,50 - 2,60 mg/L

Source : HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH - aout 2024
Valeurs de références mises à jour par le laboratoire le 30/12/2025.

Raltégravir (RAL) 1.00 mg/L (DKV)
(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.06 mg/L

A titre indicatif à l'état d'équilibre sous :

Raltégravir 400 mg x 2/j :

Cmin observée = 0,11 mg/L [0,005 - 4,07 mg/L] ; Cible recommandée : > 0,03 mg/L

Cmax observée (2-4h) = 0,36 - 4,53 mg/L

Raltégravir 1200 mg x 1/j :

Cmin observée = 0,11 mg/L [0,005 - 4,07 mg/L] ; Cible recommandée : > 0,03 mg/L

Cmax observée (1,5-2h) = 4,01 - 14,2 mg/L

Source : HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH - aout 2024
Valeurs de références mises à jour par le laboratoire le 30/12/2025.

Elvitégravir (EVG) 1.00 mg/L (DKV)
(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.06 mg/L

A titre indicatif à l'état d'équilibre sous :

Elvitégravir 150 mg/(150 mg cobicistat) x 1/j :

Cmin observée = 0,19 - 0,71 mg/L

Cmax observée (4h) = 1,31 - 2,09 mg/L

Source : HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH - aout 2024
Valeurs de références mises à jour par le laboratoire en décembre 2025

ATTENTION, changement d'unité pour cette analyse effectué par le laboratoire le 30/12/2025 (anciennement ng/mL)

Dolutégravir (DTG) 1.00 mg/L (DKV)
(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.4 mg/L

A titre indicatif à l'état d'équilibre sous :

Dolutégravir 50 mg x 1/j :

Cmin observée = 0,60 - 1,62 mg/L ; Cible recommandée > 0,5 mg/L

Cmax observée (2-4h) = 2,94 - 4,40 mg/L

Dolutégravir 50 mg x 2/j :

Cmin observée = 1,12 - 3,12 mg/L ; Cible recommandée > 0,5 mg/L

Cmax observée (2-4h) = 2,95 - 5,35 mg/L

Source : HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH - aout 2024
Valeurs de références mises à jour par le laboratoire le 30/12/2025.

ATTENTION, changement d'unité pour cette analyse effectué par le laboratoire le 30/12/2025 (anciennement ng/mL)

() : Validé par le biologiste mentionné ; (+) : Validé par un système expert sous la responsabilité du biologiste mentionné ; (*) : Validé sous la responsabilité du biologiste mentionné

Page 4 / 5

Nom de naissance, Prénom

TEST-CA, ARV

Née le 04/10/1986 - (39 A.) Sexe F

Référence externe: formulaire1862

N° demande 26 TEST 0451

DESTINATAIRE : TEST

TITEL (35c) luc

NAME1 (35C)

NAME2 (35C)

NAME3 (35C)

NAME4 (35C)

ADR (35C)

59000 LILLE

Cobicistat (COBI) 1.00 mg/L (DKV)

(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.01 mg/L

A titre indicatif à l'état d'équilibre sous :

Cobicistat 150 mg x 1/j :

Cmin = 0,05 mg/L [0,037 - 0,063]

Cmax (3h) = 1,100 mg/L [0,700 - 1,500]

Source : Vidal - décembre 2024

Valeurs de références mises à jour par le laboratoire le 30/12/2025.

ATTENTION, changement d'unité pour cette analyse effectué par le laboratoire le 30/12/2025 (anciennement ng/mL)

Maraviroc (MVC) 1.00 mg/L (DKV)

(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.02 mg/L

A titre indicatif à l'état d'équilibre sous :

Maraviroc 150 mg x 2/j avec inhibiteur enzymatique :

Cible recommandée : Cmin > 0,05 mg/L

Cmax observée (2h) = 0,89 - 1,46 mg/L

Maraviroc 300 mg x 2/j :

Cible recommandée : Cmin > 0,05 mg/L

Cmax observée (2h) = 0,58 - 1,13 mg/L

Source : HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH - aout 2024

Valeurs de références mises à jour au laboratoire le 30/12/2025.

Doravirine (DOR) 1.00 mg/L (DKV)

(LC-MS/MS)

LOQ (Limite de Quantification) : 0.04 mg/L

A titre indicatif à l'état d'équilibre sous :

Doravirine 100 mg x 1/j :

Cmin observée = 0,15 - 0,65 mg/L

Cmax observée (2-4h) = 0,78 - 1,15 mg/L

Source : HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH - aout 2024

Valeurs de références mises à jour au laboratoire le 30/12/2025.

Validé par (DKV) Juliette FAILLIE Interne en Biologie

Annexe 3 : Suivi thérapeutique - éléments pharmacocinétiques des antirétroviraux

I- Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

	Abacavir (ABC) (38,155)	Emtricitabine (FTC) (38,156)	Lamivudine (3TC) (38,157)	Ténofovir alafénamide (TAF) (38,156)	Ténofovir disoproxil (TDF) (38,158)
Code MOLIS	ABACAV	EMTRV	LAMIV	TENOFV	TENOFV
Voie d'administration	PO	PO	PO	PO	PO
Biodisponibilité	83%	93%	80 à 85%	Prodrogue	Prodrogue
Prise alimentaire	Indifférent sur les concentrations résiduelles mais prise de nourriture retarde l'absorption et ↓ C _{max}	Indifférent	Indifférent sur les concentrations résiduelles mais prise de nourriture retarde l'absorption et ↓ C _{max}	Recommandée pour ODEFSEY® Indifférent pour BIKTARVY®	Recommandée
PK	Linéaire sur l'intervalle 300-1200mg (159)	Linéaire sur l'intervalle 25-200mg	Linéaire aux doses thérapeutiques	Linéaire sur l'intervalle 8-125mg	Linéaire sur l'intervalle 75-300mg (160)
T_{1/2}	0.8-1.5h (21h en intracellulaire)	10h (35-40h en intracellulaire)	5-7h (10-15h en intracellulaire)	TAF : 0.5h Ténofovir : 30h (150-180h en intracellulaire)	14h (> 60h en intracellulaire)

Facteurs de variabilité de l'élimination	<p>Métabolisme hépatique majoritaire par alcool deshydrogénase et glucuronyl transférase</p> <p>Excrétion urinaire principalement sous forme de métabolites</p> <p>Ajustement de dose recommandé chez patients IH</p>	<p>86% de la dose excrétée sous forme inchangée par voie rénale</p> <p>Ajustement de dose recommandé selon le DFG</p>	<p>70% de la dose excrétée sous forme inchangée par voie rénale</p> <p>Ajustement de la dose recommandé selon le DFG</p>	<p>Prodrogue métabolisée <u>en intracellulaire</u> par la cathepsine A en ténofovir (TFV)</p> <p>TFV éliminé par voie rénale</p> <p><1% de la dose administrée de TAF éliminée sous forme inchangée dans les urines</p>	<p>Prodrogue hydrolysée par les estérases <u>sanguines</u> et <u>tissulaires</u> en ténofovir (TFV)</p> <p>TFV libéré dans le compartiment sanguin éliminé par voie rénale</p>
Liaison protéines plasmatiques	<p>Modérée (49%)</p>	<p>Faible (< 4%)</p>	<p>Faible</p>	<p>Faible</p>	<p>Faible</p>
Effets indésirables	<p>Syndrome d'hypersensibilité chez patients HLA-B*5701 (fièvre, éruption cutanée, nausées)</p> <p>Recherche d'HLA-B*5701 à pratiquer avant toute primo-prescription : si POSITIF → CI</p>	<p>Rares</p>	<p>Rares</p>	<p>Insuffisance rénale, tubulopathie rénale proximale, syndrome de Fanconi : < TDF</p> <p>Ostéomalacie et diminution de la densité osseuse : < TDF</p> <p>Prise de poids : > TDF</p> <p>↑ lipides</p>	<p>Insuffisance rénale, syndrome de Fanconi, tubulopathie rénale proximale</p> <p>Ostéomalacie et diminution de la densité osseuse</p>
Interactions : <u>Liverpool HIV Interactions</u>	<p>Risque faible</p>	<p>Risque faible</p>	<p>Risque faible</p>	<p>Risque faible</p>	<p>Risque faible</p> <p>Non recommandé avec médicaments diminuant la FR car peut ↑ [TFV]</p>

Combinaisons 2025/2026	KIVEXA® ABC/3TC TRIUMEQ® ABC/3TC/DTG	TRUVADA® TDF/FTC BIKTARVY® TAF/FTC/BIC ODEFSEY® TAF/FTC/RPV EVIPLERA® TDF/FTC/RPV ATRIPLA® TDF/FTC/EFV GENVOYA® TAF/EVG/FTC/COBI STRIBILD® TDF/EVG/FTC/COBI	KIVEXA® ABC/3TC DOVATO® 3TC/DTG TRIUMEQ® ABC/3TC/DTG DELSTRIGO® TDF/3TC/DOR	Uniquement en combinaison BIKTARVY® TAF/FTC/BIC ODEFSEY® TAF/FTC/RPV GENVOYA® TAF/FTC/EVG/COBI	TRUVADA® TDF/FTC DELSTRIGO® TDF/3TC/DOR ATRIPLA® TDF/FTC/EFV EVIPLERA® TDF/FTC/RPV STRIBILD® TDF/FTC/EVG/COBI
Relation [C]/efficacité	Forme active = dérivé triphosphorylé intracellulaire, peu corrélé à la concentration plasmatique	Forme active = dérivé triphosphorylé intracellulaire, peu corrélé à la concentration plasmatique	Forme active = dérivé triphosphorylé intracellulaire, peu corrélé à la concentration plasmatique	Efficacité dépend du TFV disoproxil intracellulaire, peu corrélé à la concentration plasmatique	Efficacité dépend du TFV disoproxil intracellulaire, peu corrélé à la concentration plasmatique
Relation [C]/toxicité	Non	Non	Non	Moindre qu'avec le TDF	Toxicité rénale concentration-dépendante
Indications du STP	Peut être utile dans certaines indications : défaut d'observance, malabsorption ou surdosage en cas d'insuffisance rénale/hépatique			Utile dans certaines indications	Utile pour adaptation de doses si toxicité rénale
Intervalle thérapeutique de référence	Abacavir 300 mg x 2/j : C_{min} observée = <0,001 - 0,020 mg/L C_{max} observée (0,5-2h) = 2,10 - 3,90 mg/L Abacavir 600 mg x1/j : C_{min} observée = <0,001 - 0,020 mg/L C_{max} observée (0,5-2h) = 3,07 - 5,45 mg/L	Emtricitabine 200 mg x 1/j : C_{min} observée = 0,02 - 0,16 mg/L C_{max} observée (1-2h) = 1,10 - 2,50 mg/L	Lamivudine 150 mg x 2/j : C_{min} observée = 0,09 - 0,14 mg/L C_{max} observée (0,5-2h) = 1,29 - 1,60 mg/L Lamivudine 300 mg x 1/j : C_{min} observée = 0,02 - 0,06 mg/L C_{max} observée (0,5-2h) = 1,50 - 2,60 mg/L	Ténofovir alafénamide 10 mg (avec booster) ou 25 mg (sans booster) x 1/j : C_{min} observée selon le DFG (mL/min/1,73m ²) : > 90 = 0,007 à 0,014 mg/L 60-90 = 0,015 à 0,025 mg/L <60 = 0,025 à 0,040 mg/L C_{max} observée (2-4h) pour un DFG > 90 = 0,011 à 0,020 mg/L	Ténofovir disoproxil fumarate 245 mg x 1/j : C_{min} observée = 0,04 - 0,09 mg/L C_{max} observée (2-4h) = 0,21 - 0,45 mg/L

II- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

	Doravirine (DOR) (38,161)	Efavirenz (EFV) (38,162)	Etravirine (ETR) (38,163)	Rilpivirine (RPV) (38,164)	Névirapine (NVP) (38,165)
Code MOLIS	DORAV	EFAV	ETRAV	RILPI	NEVIRV
Voie d'administration	PO	PO	PO	PO -IM	PO
Biodisponibilité	64%	40%	Non étudiée	Non étudiée	>90%
Prise alimentaire	Indifférent	A JEUN	Obligatoire	Obligatoire	Indifférent
PK	Linéaire aux doses thérapeutiques (166)	Non strictement linéaire : exposition augmente de manière plus que proportionnelle avec la dose (167)	Linéaire sur l'intervalle 100-400mg (83)	Linéaire aux doses thérapeutiques	Linéaire de 200 à 400mg Pas en début de traitement
T_{1/2}	15h	40-55h	30-40h	PO : 34-55h IM : 13 à 28 semaines	25-30h
Facteurs de variabilité de l'élimination	Métabolisme hépatique oxydatif via CYP3A4/3A5 Excrétion rénale mineure sous forme inchangée	Métabolisme hépatique : CYP2B6 (3A4 et 2A6) en métabolites inactifs Élimination par voie urinaire et fécale < 1% de la dose sous forme inchangée dans les urines	Métabolisme hépatique oxydatif via CYP3A4 (+2C9/2C19)	Métabolisme hépatique oxydatif via CYP3A4 < 1% de la dose sous forme inchangée dans les urines	Métabolisme hépatique oxydatif via CYP3A4 et CYP2B6 Excrétion principalement urinaire < 5 % de la dose sous forme inchangée dans les urines
Liaison protéines plasmatiques	Modérée (76%)	Forte (99%, surtout à l'albumine)	Forte (99%, surtout à l'albumine et l'alpha-1 glycoprotéine acide)	Forte (99%, surtout à l'albumine)	Modérée (60% surtout à l'albumine)

Effets indésirables	Vertiges, rêves anormaux, nausées, céphalées	Éruption cutanée Symptômes neuropsychiatriques : troubles du sommeil, vertiges, dépression, risque suicidaire → Prise le soir au coucher Hyperlipidémie Allongement du QT	Éruption cutanée, diarrhée, nausées, céphalées	Éruption cutanée Dépression, insomnie, céphalées Nausées Allongement de l'intervalle QT Forme injectable : réaction locale	Précoce : ↑ transaminases + Éruption cutanée/allergique Plusieurs mois : hépatotoxicité isolée Surveillance étroite les 18 premières semaines
Interactions : <u>Liverpool HIV Interactions</u>	Cible ↓[DOR] : avec inducteurs CYP3A4 ↑[DOR] : avec inhibiteurs CYP3A4	Cible ↓[EFV] : avec inducteurs CYP3A4/2B6 ↑[EFV] avec inhibiteurs CYP3A4/2B6	Cible ↓[ETR] : avec inducteurs CYP3A4, 2C9 et 2C19 ↑[ETR] : avec inhibiteurs CYP3A4, 2C9 et 2C19	Cible ↓[RPV] : avec inducteurs CYP3A4 Forme orale CI avec IPP ↑[RPV] : avec inhibiteurs CYP3A	Cible ↓[NVP] : avec inducteurs CYP3A4/2B6 ↑[NVP] avec inhibiteurs CYP3A4/2B6
		Source EFV = inducteur CYP3A4, 2B6 et inhibiteur modéré CYP2C9, 2C19 et 3A4	Source ETR = inducteur CYP3A4 et inhibiteur modéré CYP2C9, 2C19		Source NVP = inducteur CYP3A et 2B6
Combinaisons 2025/2026	DELSTRIGO® TDF/3TC/DOR	ATRIPLA® TDF/FTC/EFV	Pas de combinaisons	EVIPLERA® TDF/FTC/RPV ODEFSEY® TAF/FTC/RPV JULUCA® DTG/RPV	Pas de combinaisons
Relation C/efficacité	Non (166)	Oui, [EFV]_{res} > 1 mg/L associée à réponse virologique contrôlée (167)	Non (83)	Oui (81)	Oui, inhibition de la réplication virale fortement dépendante de la [NVP] (80)
Relation C/toxicité	Non	Toxicité neurologique associée à une [EFV] > 4mg/L (167)	Non (83)	Allongement de l'intervalle QT significatif pour des doses supratherapeutiques (38)	Chez patients co-infectés VHC : risque accru d'hépatotoxicité si [NVP] > 6mg/L (38)
Indications du STP	OUI				

<p style="text-align: center;">Intervalle thérapeutique de référence</p>	<p style="text-align: center;">Doravirine 100 mg x 1/j C_{min} observée = 0,15 - 0,65 mg/L C_{max} observée (2-4h) = 0,78 - 1,15 mg/L</p>	<p style="text-align: center;">Efavirenz 600 mg x1/j : C_{min} observée = 1,7 mg/L [0,7-2,7] Marge thérapeutique recommandée : 1 à 4 mg/L C_{max} observée (3-5h) = 2,94 - 5,18 mg/L</p>	<p style="text-align: center;">Etravirine 200 mg x 2/j : C_{min} observée = 0,11 - 3,96 mg/L C_{max} (3-4h) = 0,29 - 4,59 mg/L</p> <p style="text-align: center;">Etravirine 400 mg x 1/j : C_{min} observée = 0,06 - 0,50 mg/L C_{max} (3-4h) = 0,25 - 1,41 mg/L</p>	<p style="text-align: center;">Rilpivirine 25 mg x1/j p.o. : C_{min} observée = 0,05 - 0,12 mg/L Cible recommandée > 0,05 mg/L C_{max} observée (3-5h) = 0,06 - 0,21 mg/L</p> <p style="text-align: center;">Rilpivirine lors de l'administration injectable à longue durée d'action de l'association Vocabria®/Rekombys®</p> <p>A la fin de la période de "lead-in" per os (25 mg/j) : 0,08 mg/L [0,03-0,18 mg/L]</p> <p>4 semaines après la 1ère injection de 900 mg IM :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si 4 semaines de lead-in oral préalable : 0,04 mg/L [0,02 - 0,08 mg/L] - Si injection directe sans lead-in : 0,05 mg/L [0,02 - 0,14 mg/L] <p>S48 (à l'état d'équilibre) avec injections tous les 2 mois : 0,07 mg/L [0,04-0,11 mg/L]</p>	<p style="text-align: center;">Névirapine 200 mg x 2/j ou 400 mg LP x 1/j : C_{min} observée = 2,60 - 6,40 mg/L Marge thérapeutique recommandée : 3,00 à 8,00 mg/L C_{max} observée (2-4h) = 5,95 - 8,64 mg/L</p>
<p style="text-align: center;">Données complémentaires</p>		<p>½ vie très longue : C_{12h} peuvent être considérées comme C_{res} C_{res} femme > C_{res} homme PG : CYP2B6 (167)</p>		<p style="text-align: center;">T_{max} = 3-4 jours État d'équilibre forme injectable à 48 semaines</p>	<p style="text-align: center;">PG : CYP2B6 516TT (80)</p>

III- Inhibiteurs de protéase (IP)

	Atazanavir (ATV) (38,168)	Darunavir (DRV) (38,169)	Lopinavir (LPV) (38,170)
Code MOLIS	ATAZAV	DARUV	LOPIV
Voie d'administration	PO	PO	PO
Biodisponibilité	Environ 68%	Environ 37% seul 82% en cas de co-administration avec le ritonavir	Seul : < 5%
Prise alimentaire	Recommandée	Recommandée	Indifférent avec la forme comprimée actuellement commercialisée
PK	Non linéaire (171)	Non linéaire (172)	Non linéaire (173)
T_{1/2}	9-12h avec ritonavir 7h seul	10-15h	5-6h
Facteurs de variabilité de l'élimination	Métabolisme oxydatif via CYP3A4 Excrétion principalement biliaire sous forme de métabolites	Métabolisme oxydatif via CYP3A4 Excrétion principalement biliaire	Métabolisme oxydatif via CYP3A Excrétion principalement biliaire
Liaison protéines plasmatiques	Modérée (86%, liaison à l'albumine et l'alpha-1 glycoprotéine acide dans les mêmes proportions)	Forte (95%, principalement l'alpha-1 glycoprotéine acide)	Forte (99%, alpha-1-glycoprotéine acide > albumine)
Effets indésirables	Nausées, diarrhées Ictère (↑ si + ritonavir) Insuffisance rénale chronique : surveillance régulière de la FR	Nausées, vomissements, diarrhée Hypertriglycéridémie Lipodystrophie Risque cardiovasculaire potentiel	Début de TTT : diarrhée, nausées et vomissements Plus tardif : hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie

Interactions : <u>Liverpool HIV Interactions</u>	Cible ↑[ATV] avec inhibiteurs du CYP3A ↓ [ATV] avec inducteurs du CYP3A avec IPP : diminution de l'absorption	Cible ↑[DRV] avec inhibiteurs du CYP3A ↓ [DRV] avec inducteurs du CYP3A	Cible ↑[LPV] avec inhibiteurs enzymatiques ↓ [LPV] avec inducteurs enzymatiques
	Source ATV = inhibiteur des CYP3A4/2C9 et de l'UGT1A1	Source DRV = inhibiteur du CYP3A4, inducteur du CYP2C9	Source LPV + RTV = inhibiteurs du CYP3A4
Combinaisons 2025/2026	Pas de combinaisons	Pas de combinaisons	KALETRA® LVP/RTV
Relation C/efficacité	Oui, [ATV]_{res} > 0,2 mg/L associée à l'obtention d'une réponse virologique (171)	Oui (74)	Discutable (75)
Relation C/toxicité	Oui, hyperbilirubinémie non conjuguée de grade 3-4 associée à des [ATV]_{res} > 0,75-0,8 mg/L (171)	Non	Oui, relation décrite entre élévation des triglycérides et [LPV] (174)
Indications du STP	OUI		
Intervalle thérapeutique de référence	<p>Atazanavir 300/(100 mg ritonavir) x 1/j : C_{min} observée = 0,03 - 1,70 mg/L Marge thérapeutique recommandée : 0,20 - 0,80 mg/L C_{max} observée (2,5-4h) = 2,30 - 8,20 mg/L</p> <p>Atazanavir 400 mg x 1/j (sans booster) : C_{min} observée = 0 - 0,57 mg/L Marge thérapeutique recommandée : 0,20 - 0,80 mg/L C_{max} observée (2,5-4h) = 2,30 - 8,20 mg/L</p>	<p>Darunavir 600 mg/(100 mg de ritonavir) x 2/j : C_{min} observée = 1,25 - 7,37 mg/L Cible recommandée : > 0,5 mg/L ou > 2 mg/L si résistance sur la protéase C_{max} observée (2,5-4h) = 5,00 - 8,00 mg/L</p> <p>Darunavir 800 mg/(100 mg de ritonavir) x 1/j : C_{min} observée = 0,37 - 7,24 mg/L Cible recommandée : > 0,5 mg/L ou > 2 mg/L si résistance sur la protéase C_{max} observée (2,5-4h) = 5,00 - 7,00 mg/L</p>	<p>Lopinavir 400 mg/(100 mg de ritonavir) x 2/j : C_{min} observée = 1,50 - 9,50 mg/L Marge thérapeutique recommandée 1,00 - 8,00 mg/L ou > 4,00 mg/L si résistance sur la protéase C_{max} observée (4-5h) = 7,00 - 11,0 mg/L</p> <p>Lopinavir 800 mg/(200 mg de ritonavir) x 1/j : C_{min} observée = 1,15 - 5,29 mg/L Marge thérapeutique recommandée 1,00 - 8,00 mg/L ou > 4,00 mg/L si résistance sur la protéase C_{max} observée (4-5h) = 8,00 - 15,0 mg/L</p>

IV- Inhibiteurs de l'intégrase (INI)

	Bictégravir (BIC) (38,156)	Cabotégravir (CAB) (38,175)	Dolutégravir (DTG) (38,176)	Raltégravir (RAL) (38,177)	Elvitégravir (EVG) (38,178)23/04/2026 11:54:00
Code MOLIS	BICTE	CABOT	DOLU	RALTEV	ELVI
Voie d'administration	PO	PO - IM	PO	PO	PO
Biodisponibilité	> 70% (105)	Non établie	Non établie	Non établie	Non établie
Prise alimentaire	Indifférent	Indifférent	Indifférent sauf si résistance aux INI : prise avec nourriture conseillée (176)	Indifférent	Obligatoire
PK	Linéaire de 25 à 100mg (156)	PO : linéaire IM : quasi linéaire entre 100 et 800mg (175)	Linéaire sur l'intervalle 25-50mg (179)	AUC et C _{max} linéaire sur l'intervalle 100-1600mg C _{12h} linéaire de 100 à 800mg (177)	Non linéaire seul (105)
T_{1/2}	17h	PO : 41h IM : 5,6 à 11,5 semaines	12-15h	Initial : 1h Terminal : 9h (105)	13h
Facteurs de variabilité de l'élimination	Glucuroconjugaison par l'UGT1A1 et substrat du CYP3A4 Excrétion principalement par voie métabolique	Glucuroconjugaison par l'UGT1A1 principalement et l'UGT1A9 dans une moindre mesure Principalement par voie métabolique, élimination urinaire sous forme inchangée < 1%	Glucuroconjugaison par l'UGT1A1 Substrat mineur du CYP3A4 Majoritairement sous forme inchangée dans les fèces + excrétion urinaire de métabolites	Glucuroconjugaison par l'UGT1A1 Élimination sous forme inchangée dans les fèces et forme inchangée + métabolites dans les urines	Métabolisme oxydatif via CYP3A4 et glucuroconjugaison secondaire via les enzymes UGT1A1/3 Élimination majoritaire dans les fèces
Liaison protéines plasmatiques	Forte (>99%)	Forte (>99%)	Forte (>99%)	Modérée (83% environ)	Forte (99%, principalement à l'albumine)

Effets indésirables	Céphalées Rêves anormaux, insomnie, anxiété, dépression et risque suicidaire Prise de poids	Céphalées Rêves anormaux, insomnie, anxiété, dépression et risque suicidaire Élévation de la créatininémie sans modification du DFG Forme injectable : réaction locale	Céphalées Rêves anormaux, insomnie, anxiété, dépression et risque suicidaire Prise de poids Élévation de la créatininémie sans modification du DFG	Céphalées Rêves anormaux, insomnie, anxiété, dépression et risque suicidaire Prise de poids	Céphalées Rêves anormaux, insomnie, anxiété, dépression et risque suicidaire Prise de poids
Interactions : <u>Liverpool HIV Interactions</u>	Cible ↑[BIC] avec inhibiteurs CYP3A4 et UGT1A1 Prudence avec inhibiteurs de P-gp et BCRP ↓ [BIC] avec inducteurs CYP3A et UGT1A1 A distance des cations métalliques di- ou tri-valents et antiacides	Cible Pas d'impact clinique avec inhibiteur UGT1A1 ↓ [CAB] avec inducteurs UGT1A1 et UGT1A9	Cible ↑[DTG] avec inhibiteurs UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp et BCRP ↓ [DTG] avec inducteurs UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp et BCRP A distance des cations métalliques di- ou tri-valents et antiacides	Cible ↑[RAL] avec inhibiteurs puissants UGT1A1 TDF : mécanisme inconnu ↓ [RAL] avec inducteurs puissants UGT1A1 A distance des cations métalliques di- ou tri-valents et antiacides	Cible ↑[EVG] avec inhibiteurs CYP3A4 TDF : mécanisme inconnu ↓ [EVG] avec inducteurs CYP3A4
	Source EVG = inducteur CYP2C9				
Combinaisons 2025/2026	Uniquement disponible en combinaison BIKTARVY® TAF/FTC/BIC	Pas de combinaisons	DOVATO® DTG/3TC JULUCA® DTG/RPV TRIUMEQ® DTG/ABC/3TC	Pas de combinaisons	GENVOYA® TAF/FTC/EVG/COBI STRIBILD® TDF/FTC/EVG/COBI
Relation C/efficacité	Oui (105,180) En pratique : pour 50mg x 1/j concentrations obtenues supérieures au seuil nécessaire pour une efficacité optimale	Oui, C_{res} = paramètre le mieux corrélé à la réponse virologique (105,180)	Oui, C_{res} = paramètre le mieux corrélé à la réponse virologique (105,180)	Oui, C_{res} = paramètre le mieux corrélé à la réponse virologique (180,181)	Oui, C_{res} = paramètre le mieux corrélé à la réponse virologique (180,181)
Relation C/toxicité	Non	Non	Non	Non	Non


Indications du STP	OUI				
<p align="center">Intervalle thérapeutique de référence</p>	<p align="center">Bictégravir 50 mg 1x/j</p> <p>C_{min} observée = 1,69 - 3,52 mg/L</p> <p>C_{max} observée (2-4h) = 4,74 - 7,56 mg/L</p>	<p align="center">Cabotégravir lors de l'administration injectable à longue durée d'action de l'association Vocabria®/Rekambys® :</p> <p>A la fin de la période de "lead-in" per os (30 mg/j) : 4,60 mg/L [2,80-7,50 mg/L]</p> <p>4 semaines après la 1ère injection de 600 mg IM :</p> <p>- Si 4 semaines de lead-in oral préalable : 1,50 mg/L [0,65 - 2,90 mg/L]</p> <p>- Si injection directe sans lead-in : 1,43 mg/L [0,40 - 3,90 mg/L]</p> <p>S48 (à l'état d'équilibre) avec injections tous les 2 mois : 1,60 mg/L [0,80-3,00 mg/L]</p>	<p align="center">Dolutégravir 50 mg x 1/j :</p> <p>C_{min} observée = 0,60 - 1,62 mg/L</p> <p>Cible recommandée > 0,5 mg/L</p> <p>C_{max} observée (2-4h) = 2,94 - 4,40 mg/L</p> <p align="center">Dolutégravir 50 mg x 2/j :</p> <p>C_{min} observée = 1,12 - 3,12 mg/L</p> <p>Cible recommandée > 0,5 mg/L</p> <p>C_{max} observée (2-4h) = 2,95 - 5,35 mg/L</p>	<p align="center">Raltégravir 400 mg x 2/j :</p> <p>C_{min} observée = 0,11 mg/L [0,005 - 4,07 mg/L]</p> <p>Cible recommandée : > 0,03 mg/L</p> <p>C_{max} observée (2-4h) = 0,36 - 4,53 mg/L</p> <p align="center">Raltégravir 1200 mg x 1/j :</p> <p>C_{min} observée = 0,11 mg/L [0,005 - 4,07 mg/L]</p> <p>Cible recommandée : > 0,03 mg/L</p> <p>C_{max} observée (1,5-2h) = 4,01 - 14,2 mg/L</p>	<p align="center">Elvitégravir 150 mg/(150 mg cobicistat) x 1/j :</p> <p>C_{min} observée = 0,19 - 0,71 mg/L</p> <p>C_{max} observée (4h) = 1,31 - 2,09 mg/L</p>
<p align="center">Données complémentaires</p>		<p>Forme IM : absorption lente -> concentration plasmatique constante, T_{max} = 7jours</p> <p>Etat d'équilibre après 44 semaines</p>		<p align="center">Importante variabilité interindividuelle ++</p> <p align="center">Possibles pics secondaires (105)</p>	<p align="center">Toujours associé au cobicistat</p>

V- Antagoniste du CCR5

	Maraviroc (MRV) (38,45)
Code MOLIS	MARAV
Voie d'administration	PO
Biodisponibilité	23% pour une dose de 100 mg et 33% pour 300 mg
Prise alimentaire	Indifférent
PK	Non linéaire (45)
T1/2	14-18h
Facteurs de variabilité de l'élimination	Métabolisé par CYP3A4 en métabolites inactifs Élimination urinaire et fécale
Liaison protéines plasmatiques	Modérée (76%, affinité modérée pour l'albumine et l'alpha-1 glycoprotéine acide)
Effets indésirables	Cytolyse hépatique +/- éruption cutanée graves ou autres signes allergiques systémiques
Interactions : Liverpool HIV Interactions	Cible ↑[MRV] avec inhibiteurs du CYP3A4 ↓ [MRV] avec inducteurs CYP3A4
Combinaisons 2025/2026	Pas de combinaison
Indication	N'utiliser qu'en cas d'infection à VIH-1 avec tropisme CCR5 exclusif
Relation C/efficacité	Oui, [MRV]_{res} > 0,050 à 0,075 mg/L associée au succès virologique (112,182)

Relation C/toxicité	Oui, $[MRV]_{max} > 1$ à 1,5 mg/L associée à un risque significativement plus élevé d'hypotension orthostatique, étourdissements, malaise (112,182)
Indications du STP	OUI
Intervalle thérapeutique de référence	<p>Maraviroc 150 mg x 2/j avec inhibiteur enzymatique :</p> <p>Cible recommandée : $C_{min} > 0,05$ mg/L</p> <p>C_{max} observée (2h) = 0,89 - 1,46 mg/L</p> <p>Maraviroc 300 mg x 2/j :</p> <p>Cible recommandée : $C_{min} > 0,05$ mg/L</p> <p>C_{max} observée (2h) = 0,58 - 1,13 mg/L</p>

Annexe 4 : Fiche de renseignements cliniques transmise au laboratoire pour demande de dosage de cabotégravir et rilpivirine

 POLE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE GENETIQUE INSTITUT DE BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE Biochimie - Toxicologie 9606	Fiche d'enregistrement	SIL-FE-TOX-004
	UF TOXICOLOGIE RENSEIGNEMENTS CLINIQUES DEMANDE DE DOSAGE DES ANTIRETROVIRAUX	V 2 Applicable au : 23/04/2025 Page 1 / 1

Identification du patient : Nom de naissance : Prénom : Nom alternatif : Né(e) le : Sexe : F <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> Poids : ...86... kg	Service clinique : SUMIV - CH TOURCOING Médecin prescripteur : Service :
--	---

S'il s'agit d'une association, noter le nom commercial :

Molécules à doser	Posologie	Date et heure de dernière administration	Date du prélèvement	Heure du prélèvement	
				Résiduel	Pic
Abacavir (ABC) mg x/j/...../..... à/...../..... h	(0.5/2h) h
Atazanavir (ATV) mg x/j/...../..... à/...../..... h	(2.5/4h) h
Bictégravir (BIC) mg x/j/...../..... à/...../..... h	(2/4h) h
Cabotégravir (CAB) ■ IM <input type="checkbox"/> per os	600 mg x/j	10./11./2025 à	05./01./2026	.13 h .15 h
Cobicistat mg x/j/...../..... à/...../..... h	(3h) h
Darunavir (DRV) mg x/j/...../..... à/...../..... h	(2.5/4h) h
Dolutégravir (DTG) mg x/j/...../..... à/...../..... h	(2/4h) h
Doravirine (DOR) mg x/j/...../..... à/...../..... h	(2/4h) h
Efavirenz (EFV) mg x/j/...../..... à/...../..... h	(2/4h) h
Elvitégravir (EVG) mg x/j/...../..... à/...../..... h	(4h) h
Emtricitabine (FTC) mg x/j/...../..... à/...../..... h	(1/2h) h
Etravirine (ETR) mg x/j/...../..... à/...../..... h	(3/4h) h
Lamivudine (3TC) mg x/j/...../..... à/...../..... h	(0.5/2h) h
Lopinavir (LPV) mg x/j/...../..... à/...../..... h	(4/5h) h
Maraviroc (MVC) mg x/j/...../..... à/...../..... h	(2h) h
Névirapine (NVP) mg x/j/...../..... à/...../..... h	(2/4h) h
Raltégravir (RAL) mg x/j/...../..... à/...../..... h	(2/4h) h
Rilpivirine (RPV) ■ IM <input type="checkbox"/> per os	900 mg x/j	10./11./2025 à	05./01./2026	.13 h .15	(3/5h) h
Ritonavir (RTV) mg x/j/...../..... à/...../..... h	(4h) h
Ténofovir <input type="checkbox"/> TAF <input type="checkbox"/> TDF mg x/j/...../..... à/...../..... h	(2/4h) h
Autre : mg x/j/...../..... à/...../..... h h

Motif de la demande :

- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Suivi systématique

<input checked="" type="checkbox"/> Inefficacité : <input type="checkbox"/> échec <input type="checkbox"/> blip
Charge virale : 4.10x copies/mL le 28 / 11 / 25

<input type="checkbox"/> Suspicion d'inobservance

<input type="checkbox"/> Malabsorption (dosage pic + creux)
Prise du traitement lors du repas : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

<input type="checkbox"/> Co-infections : <input type="checkbox"/> VHB <input type="checkbox"/> VHC <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Toxicité/effets indésirables :
.....
<input type="checkbox"/> Interactions médicamenteuses
Traitements associés :
.....
..... | <input type="checkbox"/> Situations particulières :

<input type="checkbox"/> Insuffisance rénale
Clairance (DFG) :ml/min
<input type="checkbox"/> Insuffisance hépatique
<input type="checkbox"/> Hypoalbuminémie :
<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas
<input type="checkbox"/> Grossesse :
<input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3
<input type="checkbox"/> Autre : |
|---|---|--|

© Document interne, propriété C.H.U. de LILLE

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : FAILLIE

Prénom : Juliette

Titre de la thèse : Mise à jour du suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux au laboratoire de toxicologie du CHU de Lille

Mots-clés : suivi thérapeutique pharmacologique, virus de l'immunodéficience humaine, antirétroviraux, pharmacocinétique, validation de méthode, spectrométrie de masse, démarche qualité, dialogue clinico-biologique

Résumé : Le suivi thérapeutique pharmacologique consiste à mesurer la concentration sanguine d'un médicament administré à un patient dans le but d'individualiser les posologies. Les antirétroviraux, indiqués dans la prise en charge des personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine, constituent de bons candidats pour cette pratique. En effet, la plupart d'entre eux présentent une marge thérapeutique étroite, une relation concentration/efficacité et/ou toxicité, une forte variabilité interindividuelle et sont impliqués dans de nombreuses interactions médicamenteuses. Leur dosage est généralement réalisé par des techniques chromatographiques. L'objectif de cette thèse était de mettre à jour le suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux au laboratoire de toxicologie du Centre Hospitalo-Universitaire de Lille. Pour y répondre une méthode de gestion de la qualité dite PDCA (*Plan, Do, Check, Act*) a été utilisée afin d'identifier des axes d'améliorations et de mettre en œuvre les actions nécessaires pour y parvenir. De manière concrète ce travail a mené à la refonte de la fiche de renseignements cliniques, à l'intégration de la doravirine (dernier inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse commercialisé) au sein du panel de molécules analysées, à une nouvelle validation de la méthode afin d'adapter les limites de quantification aux nouvelles recommandations publiées par la Haute Autorité de Santé concernant les concentrations thérapeutiques ainsi qu'à la création de documents d'aide à la validation biologique des résultats.

Membres du jury :

Président : Professeur Annabelle DUPONT

Directrice de thèse : Docteur Marie LENSKI

Assesseurs : Professeur Olivier ROBINEAU

Docteur Benjamin HENNART

Docteur Pauline COULON