

**AMÉLIORER L'ACCÈS
AUX TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX
DANS LES PAYS À RESSOURCES
LIMITÉES**



RECOMMANDATIONS POUR
UNE APPROCHE DE SANTÉ PUBLIQUE

RÉSUMÉ EXÉCUTIF



Organisation mondiale de la Santé
Avril 2002

Commande :
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ - Département du VIH/SIDA
20, avenue Appia - CH-1211 Genève 27 - SUISSE - Mél: hiv-aids@who.int



AMÉLIORER L'ACCÈS AUX TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX DANS LES PAYS À RESSOURCES LIMITÉES

RECOMMANDATIONS POUR
UNE APPROCHE DE SANTÉ PUBLIQUE

RÉSUMÉ EXÉCUTIF



Organisation mondiale de la Santé
Département VIH/SIDA
Santé familiale et communautaire

Catalogage à la source: Bibliothèque de l'OMS

Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées : recommandations pour une approche de santé publique : résumé exécutif.

1.Agents anti-VIH - usage thérapeutique 2.Agents anti-VIH - administration et posologie 3.HIV, Infection - chimiothérapie 4.Echec thérapeutique 5.Population exposée 6.Adulte 7.Enfant 8.Ligne directrice

(ISBN 92 4 254567 8)

(NLM classification: QV 268.5)

© Organisation mondiale de la Santé 2002

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès de l'équipe Marketing et diffusion, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 2476 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées à l'unité Publications, à l'adresse ci-dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique : permissions@who.int).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé ne garantit pas l'exhaustivité et l'exactitude des informations contenues dans la présente publication et ne saurait être tenue responsable de tout préjudice subi à la suite de leur utilisation.

Imprimé

Ce document n'aurait pu être établi sans la contribution des nombreux experts nationaux et internationaux participant aux consultations qui ont abouti à la formulation des recommandations.

Le document « Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées : Recommandations pour une approche de santé publique » a été établi sous la direction des personnes suivantes :

Scott Hammer, Columbia University,
New York, Etats-Unis d'Amérique
Directeur de la rédaction

Diana Gibb, British Medical Research Council,
Londres, Royaume-Uni
Responsable du chapitre Pédiatrie

Diane Havlir, University of California
San Diego, Etats-Unis d'Amérique
Responsable du chapitre concernant les co-infections
associées au VIH

Lynne Mofenson, National Institutes of Health,
NICHD, Bethesda, Etats-Unis d'Amérique
Responsable du chapitre concernant la grossesse

Ingrid Van Beek, Hôpital de Sydney
Sydney, Australie,
Responsable du chapitre concernant
les consommateurs de drogues injectables

Stefano Vella, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italie
Responsable du chapitre concernant la surveillance clinique et biologique
des traitements antirétroviraux

Coordination générale

Basil Vareldzis et Jos Perriëns
Département VIH/SIDA à l'OMS, Genève

L'Organisation mondiale de la Santé tient tout particulièrement à exprimer ses remerciements aux membres du Comité de rédaction et notamment à Kenneth Chebet, Mark Dybul, Carlo Giaquinto, Elly Katabira, Christine Katlama, Jean Elie Malkin, James McIntyre, Souleyman M'Boup, Jacques Mokhbat, Joia Mukherjee, Praphan Phanupak, Mauro Schechter et Marco Antonio de Avila Vitoria.

L'Organisation mondiale de la Santé tient également à remercier pour leurs observations Suzanne Crow, Kevin DeCock, Jean Emmanuel, Charles Gilks, J. Gözl, Julian Gold, Gregg Gonsalves, Ian Grubb, Vincent Habiyambere, Hans Hogerzeil, Arata Kochi, Eric van Praag, S. S. Lee, Paul Nunn, Mark Harrington, Robert Soliz, Eve Lakritz, Gaby Vercauteren et Bernhard Schwartländer.

L'OMS remercie le NIH (Bureau de recherche sur le SIDA)
de son aimable contribution à l'élaboration de ce guide.

TABLE DES MATIÈRES

Abréviations _____	7
Préface _____	8
Introduction _____	10
Objectifs de la publication _____	12
Quand débiter le traitement ? _____	13
Schémas thérapeutiques de première intention recommandés _____	16
Pourquoi changer le traitement antirétroviral ? _____	19
Schémas thérapeutiques antirétroviraux de deuxième intention _____	19
Situations cliniques particulières _____	21
- Femmes en âge de procréer ou enceintes _____	21
- Enfants _____	21
- Co-infections tuberculose-VIH _____	23
- Utilisateurs de drogues injectables _____	23
- Adhésion au traitement antirétroviral _____	23
- Surveillance de la pharmacorésistance _____	25
- Surveillance clinique et biologique des traitements antirétroviraux _____	25
Appendice A : Posologie des antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent _____	27
Appendice B : Antirétroviraux pour usage pédiatrique formes et posologies _____	28

ABRÉVIATIONS

Abréviations françaises	anglaises	Abréviations
ABC	ABC	Abacavir
SIDA	AIDS	Syndrome d'immunodéficience acquise
APV	APV	Amprénavir
ARV	ARV	Antirétroviral
ART	ART	Traitement antirétroviral
d4T	d4T	Stavudine
ddC	ddC	Zalcitabine
ddI	ddI	Didanosine
DLV	DLV	Délavirdine
EFZ,EFV	EFZ,EFV	Efavirenz
ELISA	ELISA	Titrage au moyen d'un immunoabsorbant lié à une enzyme
IDV	IDV	Indinavir
IST	STI	Infection sexuellement transmissible
IP	PI	Inhibiteur de la protéase virale
LPV	LPV	Lopinavir
TMF	MTCT	Transmission mère-enfant du VIH
NFV	NFV	Nelfinavir
NIH	NIH	National Institutes of Health (Etats-Unis d'Amérique)
INNRT	NNRTI	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
INRT	NsRTI	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
INtRT	NtRTI	Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse
NVP	NVP	Néviparine
PCP	PCP	Pneumopathie à <i>Pneumocystis carinii</i>
OMS	WHO	Organisation mondiale de la Santé
ONU	UN	Organisations des Nations Unies
ONUSIDA	UNAIDS	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/ SIDA
PCR	PCR	Amplification génique (polymerase chain reaction)
RTV,r	RTV	Ritonavir
RTV-IP	RTV-PI	Inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir
RT	RT	Transcriptase inverse
SNC	CNS	Système Nerveux Central
SQV	SQV	Saquinavir
VCT	VCT	Dépistage et conseil volontaire pour le VIH
TB	TB	Tuberculose
TDF	TDF	Ténofovir disoproxil fumarate
VIH	HIV	Virus de l'immunodéficience humaine
ZDV, AZT	ZDV,AZT	Zidovudine

PRÉFACE

Il y a moins de dix ans, une personne vivant avec le VIH/SIDA n'avait guère d'espoir. L'infection par le VIH conduisait à une dégradation inexorable de son état, pour aboutir à la destruction complète du système immunitaire et à la mort. L'introduction des antirétroviraux (ARV) en 1996 a constitué un tournant pour des centaines de milliers de personnes ayant accès à des systèmes de soins de santé perfectionnés. Incapables de guérir le VIH/SIDA, les ARV ont cependant permis une réduction spectaculaire de la mortalité et de la morbidité, prolongé la vie et amélioré la qualité de la vie de nombreuses personnes vivant avec le VIH/SIDA.

8

Aujourd'hui, nous sommes à nouveau à un tournant – et cette fois c'est des pays en développement qu'il s'agit. Grâce aux efforts de centaines de particuliers et d'activistes d'ONG, de gouvernements, d'organismes du système des Nations Unies et du secteur privé, les prix des ARV ont diminué et nous sommes maintenant en mesure d'envisager une amélioration de l'accès à ces produits dans les pays à ressources limitées.

L'amélioration de l'accès ne sera pas possible en l'absence d'une approche claire de santé publique propre à promouvoir l'usage rationnel et sûr de ces précieux médicaments particulièrement actifs. Ces recommandations techniques élaborées avec l'appui des National Institutes of Health des Etats-Unis constituent une telle approche et visent à promouvoir l'utilisation de schémas thérapeutiques standardisés et une surveillance simplifiée. Elles recommandent les normes à respecter pour l'introduction sur une grande échelle des ARV en évitant les dérives, ce qui est essentiel pour assurer un bon respect du traitement par les patients et une utilisation judicieuse par ceux qui prescrivent les médicaments.

L'OMS estime qu'en 2002, environ 6 millions de personnes dans les pays en développement ont besoin maintenant d'un traitement antirétroviral pour rester en vie. Or seules 230 000 d'entre elles y ont aujourd'hui accès dont la moitié dans un seul pays, le Brésil. Nous pensons que les pays en développement devraient pouvoir offrir des antirétroviraux à 3 millions de personnes d'ici la fin de 2005, à condition que l'effort international concerté d'expansion de l'accès au traitement et aux soins concernant le VIH soit maintenu. Il est important de décupler ainsi le chiffre actuel pour de nombreuses raisons. Trois millions de personnes se verront ainsi offrir une espérance de vie plus longue, un meilleur accès au traitement stimulera la prévention et l'on enregistrera aussi des répercussions positives sur le développement socio-économique à mesure que les personnes touchées vivront plus longtemps et mèneront une vie plus productive.

Ces recommandations offrent de l'espoir à ceux qui n'en avaient plus. Elles affirment les droits et la dignité humaine des gens vivant avec le VIH. Elles représentent une occasion de profiter de la solidarité et de l'énergie suscitées par le mouvement mondial contre le VIH/SIDA en réduisant les inégalités entre riches et pauvres en matière d'accès aux soins. Elles seront régulièrement mises à jour à mesure que des données et des faits nouveaux seront disponibles. En allant vers l'avenir, l'OMS continuera de collaborer avec ses partenaires du monde entier pour améliorer encore l'accès aux soins et l'appui à tous ceux qui en ont besoin.



Tomris Turmen

Directeur exécutif

*Santé familiale et communautaire
Organisation mondiale de la Santé*

Genève

Avril 2002

I. INTRODUCTION

Il y a moins de dix ans, quand il n'existait qu'une seule famille d'antirétroviraux incapables d'inhiber suffisamment la réplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la vie des personnes vivant avec le VIH/SIDA dans le monde entier suivait souvent le même cours immuable : destruction progressive du système immunitaire, mise en route d'une prophylaxie pour éviter les infections opportunistes, arrêt prématuré de la vie professionnelle, émaciation, enchaînement de périodes de mieux être et de dégradation ponctuant le déclin inexorable vers un déficit immunitaire très profond et finalement la mort.

En 1996, l'apparition de nouvelles familles d'antirétroviraux utilisées en association a changé la manière dont les personnes des pays les plus riches considèrent le VIH/SIDA. Si ces traitements ne guérissent pas la maladie et s'ils posent aux personnes vivant avec le VIH/SIDA de nouveaux problèmes spécifiques, ils ont considérablement réduit les taux de mortalité et de morbidité, prolongé la durée de vie, amélioré la qualité de vie, revitalisé les communautés et transformé la perception du VIH/SIDA qui, de fléau, est devenu une maladie chronique avec laquelle on peut vivre.

Malheureusement, la presque totalité des 36 millions de personnes habitant les pays en développement et vivant actuellement avec le VIH/SIDA ne bénéficient pas de ce pronostic nettement amélioré. L'OMS estime qu'en 2002, près de 6 millions de personnes au moins, vivant en situation de ressources limitées, ont besoin maintenant d'un traitement antirétroviral indispensable à la survie. Mais 230 000 d'entre elles seulement ont accès à ces traitements, dont la moitié habitent dans un même pays, le Brésil.

Au lendemain de la Conférence internationale sur le SIDA qui s'est tenue à Durban en 2000 et de la session extraordinaire de l'Assemblée générale des Nations Unies sur le VIH/SIDA (UNGASS) en 2001, la détermination de la communauté internationale à s'attaquer à cette effroyable disparité entre personnes traitées et non traitées et entre riches et pauvres est plus forte que jamais. L'extrême urgence des impératifs moraux, sociaux, politiques et économiques qui incitent à donner accès aux traitements antirétroviraux à tant d'autres millions de personnes vivant avec le VIH/SIDA est admise par tous ; la mobilisation de la grande alliance mondiale lancée par le Secrétaire général des Nations Unies Kofi Annan, pour parvenir au but défini par l'UNGASS a commencé.

Ces recommandations se situent dans la perspective de l'engagement constant de l'Organisation mondiale de la Santé dans cette grande alliance mondiale. Leur rédaction a nécessité pendant toute l'année 2001 des réunions internationales regroupant plus de 200 participants, cliniciens, chercheurs, représentants des pouvoirs publics, représentants de la société civile et personnes vivant avec le VIH/SIDA venus de plus de 60 pays. Les recommandations formulées dans la présente publication reflètent les meilleures pratiques actuelles et sont basées sur l'examen des connaissances disponibles. Quand le corpus de données ne permettait pas de conclure, les recommandations ont été formulées en s'appuyant sur le consensus des experts. Ce domaine évolue rapidement, et l'OMS reconnaît que ces recommandations devront être actualisées régulièrement.

La présente publication est un pas important ; néanmoins, il ne peut, d'un «coup de baguette magique», garantir le développement de l'accès aux traitements antirétroviraux. L'accès aux médicaments pour les millions de personnes qui en ont besoin ne dépend pas que de recommandations sur le choix et l'usage rationnels des antirétroviraux ; deux autres éléments décisifs contribuent à son amélioration : le financement des achats de médicaments, (accessibilité financière et durabilité) et la qualité des services de santé, (accessibilité, pertinence et compétence). Divers acteurs, appartenant ou non, au système des Nations Unies, participent à cette amélioration :

- L'initiative pour accélérer l'accès aux médicaments contre le VIH/SIDA, a obtenu une diminution considérable du coût des antirétroviraux dans 20 pays en développement depuis janvier 2002.
- L'UNICEF, l'ONUSIDA, Médecins sans Frontières (MSF) et l'OMS, qui ont recensé les sources et les prix des médicaments utilisés au cours de l'infection à VIH.
- L'OMS et l'ONUSIDA qui ont étudié la situation des brevets concernant les médicaments liés au traitement de l'infection à VIH.
- L'OMS, en augmentant les ressources financières et humaines pour soutenir les actions destinées à renforcer la capacité des systèmes de santé concernant le VIH/SIDA, notamment le lancement d'un réseau international d'établissements de formation aux soins de l'infection à VIH.
- Le Fonds mondial de Lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme, lancé par le Secrétaire général des Nations Unies, Kofi Annan, en 2001, impliquant un investissement nouveau considérable en ressources financières contre ces trois maladies infectieuses majeures.

II. OBJECTIFS DE LA PUBLICATION

Actuellement, moins de 5 % des personnes qui ont besoin d'un traitement antirétroviral peuvent avoir accès à ces médicaments dans les pays à ressources limitées. L'OMS estime qu'au moins 3 millions de personnes nécessitant des soins devraient pouvoir obtenir des médicaments d'ici 2005 – soit une multiplication par plus de 10.

Ces recommandations ont pour objectif d'aider et de faciliter la gestion des antirétroviraux et le développement de l'accès à ces médicaments dans les prochaines années, en proposant à cette fin une démarche de (type) santé publique. Les impératifs de cette approche sont les suivants :

- 1) Développer les programmes de traitement antirétroviral pour répondre aux besoins des personnes vivant avec le VIH/SIDA dans les pays à ressources limitées ;
- 2) Standardiser et simplifier les schémas thérapeutiques antirétroviraux pour permettre une mise en œuvre efficace des programmes de traitement ;
- 3) Veiller à ce que les programmes de traitement par les antirétroviraux s'appuient sur les données scientifiques les meilleures pour éviter l'utilisation de protocoles thérapeutiques de faible qualité qui compromettent l'issue du traitement à l'échelon individuel et créent un risque d'émergence de virus résistants aux ARV.

Tout en espérant que cette publication sera utile aux cliniciens travaillant dans les pays à faibles ressources, on la destine principalement aux conseillers techniques des programmes, aux responsables des programmes nationaux de lutte contre le SIDA, et aux dirigeants participant à la planification des stratégies nationales et internationales de soins contre l'infection à VIH en situation de ressources limitées. Ces recommandations se veulent un guide pour structurer le choix du schéma thérapeutique antirétroviral dont l'activité et la faisabilité sont maximales, dans la perspective d'une réponse nationale étendue. Il s'agit de «standardiser» et de simplifier le traitement antirétroviral, comme on l'a fait pour le traitement antituberculeux des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, sans méconnaître la relative complexité du traitement contre le VIH. Par conséquent, différents schémas thérapeutiques de première et de deuxième intention sont présentés, sans oublier les besoins de systèmes de santé souvent dépourvus de ressources humaines suffisantes et de moyens de surveillance sophistiqués, et sans compromettre la qualité et l'issue des traitements proposés.

Les questions traitées dans ces recommandations sont : quand débiter le traitement antirétroviral, avec quel schéma thérapeutique, pourquoi changer le traitement antirétroviral, et quels sont les schémas thérapeutiques à suivre si le traitement doit être modifié? La question de la surveillance du traitement est également envisagée, compte tenu notamment des effets secondaires des antirétroviraux, et des recommandations spécifiques destinées à certains groupes de patients sont formulées.

III. QUAND DÉBITER LE TRAITEMENT?

Dans le cadre des programmes de traitement antirétroviral en situation de ressources limitées, l'OMS recommande de débiter le traitement chez les adolescents et les adultes infectés par le VIH dans les cas suivants :

- Maladie à VIH de stade IV (stade OMS) (SIDA clinique), quel que soit le nombre de CD4 ;
- Maladie à VIH de stade I, II ou III (stades OMS), avec un nombre de CD4 inférieur à $200/\text{mm}^3$;
- Maladie à VIH de stade II ou III (stades OMS), avec un nombre total de lymphocytes inférieur à $1200/\text{mm}^3$.

Les pays sont invités, chaque fois que possible, à utiliser la numération des CD4 dans les programmes de traitement antirétroviraux et à mettre à profit les méthodes simples et peu coûteuses qui existent maintenant. Celles-ci devraient leur permettre de développer l'utilisation de la numération des CD4 dans leurs programmes. Si la numération des CD4 est impossible, on pourra la remplacer par une numération des lymphocytes totaux et prendre le seuil de $1200/\text{mm}^3$ ou moins comme indicateur de la décision thérapeutique en présence d'une maladie à VIH symptomatique (c'est-à-dire stade II ou III de l'OMS). Le nombre total de lymphocytes est mal corrélé au nombre de CD4 ; cependant, associé au stade clinique, c'est un marqueur utile de pronostic et de survie. La mesure de la charge virale (par le dosage de l'ARN du VIH-1 dans le plasma, par exemple) n'est pas considérée comme indispensable dans la décision de mise en route du traitement.

L'OMS recommande de proposer une association d'antirétroviraux au nourrisson VIH-positif de moins de 18 mois en cas d'infection virologiquement prouvée (PCR, recherche de l'antigène p24 du VIH après dissociation des complexes immuns ou culture du virus) et de maladie pédiatrique à VIH de stade III (SIDA clinique) ou de maladie pédiatrique de stade I et II (stades OMS) et un pourcentage de CD4 <20 %. Quand la confirmation virologique n'est pas possible, une association d'antirétroviraux peut être proposée au nourrisson VIH-positif ayant une maladie à VIH de stade III (stade OMS) et un pourcentage de CD4 <20 %. Chez l'enfant de plus de 18 mois porteur d'anticorps anti-VIH, l'OMS recommande le traitement antirétroviral devant une maladie à VIH de stade III (stade OMS) (SIDA clinique), quel que soit le pourcentage de CD4. Chez l'enfant de plus de 18 mois atteint de maladie à VIH de stade I ou II (stades OMS), le traitement antirétroviral est recommandé si le pourcentage de CD4 est <15 %.

Tableau A. Recommandations pour la mise en route du traitement antirétroviral chez l'adulte et l'adolescent atteints d'infection à VIH documentée

<p>Si la numération des CD4 est possible :</p> <p>Maladie de stade IV (stade OMS), quel que soit le nombre de CD4</p> <p>Maladie de stade I, II ou III^a (stade OMS) avec un nombre de CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$^b</p>
<p>Si la numération des CD4 est impossible :</p> <p>Maladie de stade IV (stade OMS), quel que soit le nombre total de lymphocytes</p> <p>Maladie de stade II ou III^a (stade OMS) avec un nombre total de lymphocytes $\leq 1200/\text{mm}^3$^c</p>

^a Le traitement est également recommandé chez les patients ayant une maladie de stade III avancé (stade OMS) et notamment des épisodes récurrents ou persistants de candidose buccale et des épisodes infectieux invasifs récurrents, quel que soit le nombre de CD4 ou le nombre total de lymphocytes.

^b Au-dessus de $200/\text{mm}^3$, le nombre exact de CD4 à partir duquel il faut mettre en route un traitement antirétroviral n'est pas fixé, mais la présence de symptômes et la vitesse à laquelle les CD4 diminuent (si la mesure est possible) doivent intervenir dans la décision. Un nombre de CD4 de $200/\text{mm}^3$ est l'équivalent d'un pourcentage de CD4 voisin de 15 %.

^c Un nombre total de lymphocytes $\leq 1200/\text{mm}^3$ peut être utilisé comme seuil à la place de la numération des CD4 quand celle-ci n'est pas réalisable et qu'il existe des symptômes liés au VIH. Cet indicateur est moins utile chez le patient asymptomatique. Par conséquent, en l'absence de numération des CD4, le patient infecté par le VIH et asymptomatique (stade I de l'OMS) ne doit pas être traité dans la mesure où il n'existe pas actuellement d'autre marqueur fiable applicable en situation de ressources très limitées.

Tableau B. Recommandations pour la mise en route du traitement antirétroviral chez l'enfant et le nourrisson

Numération des CD4	Age	Test de diagnostic de l'infection à VIH	Recommandations de traitement
Si la numération des CD4 est possible	< 18 mois	Recherche virologique du VIH positive ^a	Stade III pédiatrique (stade OMS) (SIDA), quel que soit le pourcentage de CD4 ^b Stade I pédiatrique (stade OMS) (asymptomatique) ou stade II, avec CD4 <20 % ^c
		Recherche virologique du VIH impossible, mais enfant VIH-séropositif ou né de mère dont l'infection à VIH est connue (Remarque : le sérodiagnostic du VIH doit être répété à 18 mois pour obtenir un diagnostic définitif)	Stade III pédiatrique (stade OMS) (SIDA), avec CD4 <20 %
	≥ 18 mois	Enfant VIH-séropositif	Stade III pédiatrique (stade OMS) (SIDA), quel que soit le pourcentage de CD4 ^b Stade I pédiatrique (stade OMS) (asymptomatique) ou stade II, avec CD4 <15 % ^c
Si la numération des CD4 est impossible	< 18 mois	Recherche virologique du VIH positive	Stade III pédiatrique (stade OMS) ^b
		Recherche virologique du VIH impossible, mais enfant VIH-séropositif ou né de mère dont l'infection à VIH est connue	Le traitement n'est pas recommandé ^d
	≥ 18 mois	Enfant VIH-séropositif	Stade III pédiatrique (stade OMS) ^b

^a Recherche de l'ADN ou de l'ARN du VIH par PCR, ou recherche de l'antigène p24 après dissociation des complexes immuns ou culture du virus.

^b La mise en route du traitement antirétroviral peut aussi être envisagée chez l'enfant atteint de maladie avancée de stade II pédiatrique (stade OMS) avec notamment des

épisodes graves récurrents ou persistants de candidose buccale en dehors de la période néonatale, une perte de poids, de la fièvre, ou des infections bactériennes graves récurrentes, quel que soit le nombre de CD4.

^c La décision thérapeutique s'appuiera sur la vitesse à laquelle le pourcentage de CD4 diminue (si la mesure est possible).

^d Un grand nombre de symptômes cliniques dans la classification des stades II et III pédiatriques de l'OMS ne sont pas spécifiques de l'infection à VIH, et, en situation de ressources limitées sont retrouvés en grand nombre chez l'enfant dépourvu d'infection à

VIH ; par conséquent, si la mise en évidence virologique et la numération des CD4 ne sont pas possibles, le traitement antirétroviral ne sera en général pas envisagé chez l'enfant de moins de 18 mois exposé au VIH, quels que soient les symptômes.

IV. SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES DE PREMIÈRE INTENTION RECOMMANDÉS CHEZ L'ADULTE

16

Les pays sont invités à utiliser une démarche de type santé publique pour faciliter l'extension de l'utilisation des antirétroviraux en situation de ressources limitées. Une telle approche a une double implication : des programmes de traitement antirétroviral doivent être mis au point et le traitement antirétroviral doit être standardisé. Il est suggéré, en particulier, que les pays sélectionnent pour l'usage à grande échelle un seul traitement de première intention et un nombre limité de traitements de deuxième intention, sachant que les personnes intolérantes ou en échec thérapeutique avec les protocoles de première et deuxième intention devront être adressées à des médecins spécialisés qui définiront un traitement individualisé.

Un certain nombre d'éléments devraient être pris en compte dans le choix des schémas thérapeutiques antirétroviraux, tant au niveau des programmes que de chacun des patients : activité du traitement, profil des effets secondaires, maintien des possibilités futures de traitement, observance présumée d'un schéma thérapeutique donné par la population de patients, état de santé (co-infections, anomalies métaboliques par exemple), grossesse ou risque de grossesse, traitements concomitants (en raison des risques d'interaction), risque d'infection primaire par des souches virales résistantes, coût et enfin accessibilité. D'autres éléments méritent une particulière attention dans les pays à ressources limitées : l'accès à un nombre limité d'antirétroviraux, la faiblesse des infrastructures sanitaires, la nécessité de faire parvenir les médicaments dans les zones rurales, l'incidence élevée de la tuberculose et de l'hépatite B et/ou C, ainsi que la présence de plusieurs groupes et sous-types de VIH.

Le tableau C indique les schémas thérapeutiques antirétroviraux de première intention destinés à l'adulte et à l'adolescent qui tiennent compte de tous ces éléments à l'exception du coût des médicaments. Tous comportent une

association de deux nucléosides, et un troisième médicament puissant pour la compléter. L'association zidovudine (ZDV)/lamivudine (3TC) est l'association de deux nucléosides recommandée en premier, en raison de son efficacité, de sa faible toxicité, de l'expérience clinique acquise et de l'existence d'une association fixe de ZDV/3TC. D'autres associations de deux nucléosides peuvent remplacer l'association ZDV/3TC, notamment la stavudine (d4T)/3TC, la d4T/didanosine (ddI) et la ZDV/ddI, en fonction des préférences locales. La zidovudine et la stavudine ne doivent jamais être utilisées ensemble en raison d'un antagonisme prouvé entre ces deux médicaments.

On notera que les schémas thérapeutiques ne comportant qu'une association de deux nucléosides ne sont plus recommandés dans la mesure où ils ne permettent pas d'inhiber suffisamment la réplication du VIH et où ils sont susceptibles de déboucher rapidement sur l'émergence de résistances.

Tableau C. Associations d'antirétroviraux recommandées en première intention chez l'adulte et l'adolescent atteints d'infection à VIH documentée

Association	En cas de grossesse	Effets toxiques principaux
ZDV/3TC/EFZ* ou ZDV/3TC/NVP	Remplacer EFZ par NVP chez la femme enceinte ou quand une contraception efficace ne peut pas être garantie	ZDV : anémie EFZ : troubles du SNC EFZ : tératogénicité possible NVP : hépatotoxicité et éruptions cutanées graves
ZDV/3TC/ABC	ABC : données d'innocuité limitées	ZDV : anémie ABC : hypersensibilité
ZDV/3TC/RTV-IP** ou ZDV/3TC/NFV	LPV/r : données d'innocuité limitées NFV : données d'innocuité très favorables	ZDV : anémie NFV : diarrhées IDV : néphrolithiase IP : effets secondaires métaboliques

* L'association ZDV/3TC est l'association de deux nucléosides inhibiteurs de la transcriptase inverse recommandée en première intention en raison de son efficacité, de sa faible toxicité, de l'expérience clinique acquise et de l'existence d'une association fixe. Elle peut être remplacée par d'autres associations d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, notamment les

associations d4T/3TC, d4T/ddI et ZDV/ddI, en fonction des préférences locales. ZDV et d4T ne doivent jamais être utilisées ensemble en raison d'un antagonisme prouvé.

** Les associations de RTV et d'inhibiteur de protéase sont notamment IDV/r, LPV/r et SQV/r.

Les schémas thérapeutiques comportant une association de deux inhibiteurs nucléosidiques plus un inhibiteur non nucléosidique ont plusieurs avantages : médicaments largement disponibles, coût abordable, nombre de comprimés à prendre raisonnable et bonne activité. Leurs inconvénients principaux sont le risque de développement d'une résistance virale, le risque d'hépatotoxicité de la névirapine (NVP) et la nécessité d'avoir deux schémas thérapeutiques distincts pour les hommes et les femmes en raison du risque tératogène de l'éfavirenz (EFZ) qui interdit son utilisation chez la femme enceinte ou chez la femme en âge de procréer ayant un risque de grossesse non désirée. Dans les pays où la fréquence du VIH-2 et du VIH-1 groupe O sont importants, on pourra envisager de réserver les schémas thérapeutiques contenant un inhibiteur non nucléosidique aux patients ayant une infection à VIH-1 prouvée, vu que le VIH-2 et le VIH-1 groupe O sont naturellement résistants à cette famille de médicaments.

Le schéma thérapeutique ZDV/3TC/abacavir (ABC) est le plus facile à mettre en œuvre, tant du point de vue du patient que de celui du programme (2 comprimés par jour et pas d'interactions médicamenteuses importantes). Ses principaux inconvénients sont les suivants : efficacité non garantie quand la charge virale est très élevée chez des patients à un stade très avancé de la maladie, on ignore si les médicaments, en particulier ABC, seront disponibles à un coût abordable, risque de réactions d'hypersensibilité fatales susceptibles de rester méconnues en situation de ressources limitées. Il existe relativement peu de données sur l'efficacité des autres associations possibles de trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, raison pour laquelle l'OMS ne peut recommander actuellement leur utilisation.

L'avantage du traitement basé sur une association de deux inhibiteurs nucléosidiques plus un inhibiteur de protéase est sa grande efficacité démontrée sur la diminution de la charge virale. Ses inconvénients sont le grand nombre de comprimés, l'importance des interactions médicamenteuses qui empêchent ou compliquent leur administration pendant le traitement antituberculeux par la rifampicine, les anomalies métaboliques et le recours indispensable à une chaîne du froid effective quand les schémas thérapeutiques sont potentialisés par le ritonavir.

V. POURQUOI CHANGER LE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL?

On peut être amené à changer le traitement antirétroviral, soit à cause de sa toxicité, soit à cause de l'échec du traitement. L'échec thérapeutique peut être évalué cliniquement, immunologiquement en mesurant le nombre de CD4, et/ou virologiquement en mesurant la charge virale. Toutefois, cette dernière mesure n'étant généralement pas possible en situation de ressources limitées, il est recommandé que les programmes appliquent alors principalement des critères cliniques et, si possible, la numération des CD4, pour définir l'échec thérapeutique.

19

La toxicité peut se traduire par l'incapacité à tolérer les effets secondaires du médicament et par des dysfonctionnement d'organe important. La surveillance de ces manifestations peut être clinique, d'après les indications du patient et l'examen physique, et peut aussi inclure un petit nombre d'analyses biologiques correspondant aux associations thérapeutiques utilisées.

Si un changement du schéma thérapeutique est nécessaire en raison de son échec, il faut avoir recours à une nouvelle combinaison de deuxième intention. Si le changement est dicté par la toxicité, on peut, soit prescrire un schéma de deuxième intention entièrement nouveau, soit, si la toxicité est liée à un médicament particulier présent dans le traitement, remplacer le médicament responsable par un autre qui n'a pas les mêmes effets secondaires.

VI. SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ANTIRÉTROVIRAUX DE DEUXIÈME INTENTION

En cas d'échec thérapeutique, l'OMS recommande d'utiliser un schéma thérapeutique de deuxième intention entièrement nouveau. Ce nouveau schéma doit inclure des médicaments qui conservent leur activité vis-à-vis de la souche virale présente chez le patient et, pour bien faire, comporter au moins trois médicaments nouveaux, dont un au moins appartient à une famille thérapeutique nouvelle, de façon à augmenter les chances de succès du traitement et à diminuer le risque de résistance croisée.

Le Tableau D indique le traitement de deuxième intention envisageable chez l'adolescent et l'adulte pour chacun des traitements de première intention

identifiés au Tableau C. Normalement, l'association ZDV/3TC est remplacée par l'association de deux inhibiteurs nucléosidiques d4T/ddI. En outre, l'association ZDV/ddI peut remplacer l'association d4T/3TC, et inversement, sans oublier toutefois que la résistance croisée entre analogues nucléosidiques est de plus en plus préoccupante.

Si l'association ZDV/3TC a été utilisée en première intention, la résistance croisée entre inhibiteurs nucléosidiques risque de compromettre l'activité de l'association d4T/ddI en deuxième intention, surtout quand l'échec du traitement antiviral est ancien. Dans la mesure où les risques de résistance croisée sont légèrement plus faibles en deuxième intention avec l'association ABC/ddI qu'avec l'association d4T/ddI, la première de ces deux associations pourrait être considérée comme l'association nucléosidique de base du traitement de deuxième intention si le traitement de première intention ne comportait pas ABC. Un haut niveau de résistance à l'association ZDV/3TC confère cependant une sensibilité diminuée vis à vis de ABC.

Compte tenu de la diminution de l'activité de presque tous les inhibiteurs nucléosidiques utilisés en deuxième intention, on préférera, comme partenaire à ces nucléosides, une des associations RTV-IP [indinavir (IDV)/r, lopinavir (LPV)/r, saquinavir (SQV)/r] en raison de leur bonne activité. Le nelfinavir peut néanmoins être envisagé comme l'inhibiteur de protéase de la nouvelle combinaison, en cas de non disponibilité d'inhibiteur de protéase potentialisé par le ritovavir ou une contre-indication clinique.

Tableau D. Schémas thérapeutiques de deuxième intention recommandés chez l'adulte et l'adolescent

Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention en cas d'échec thérapeutique	Traitement de 2 ^e intention en cas d'échec thérapeutique : alternative possible
ZDV/3TC/EFZ ou ZDV/3TC/NVP	d4T/ddI + RTV-IP ^a	ABC/ddI + RTV-PI ABC/ddI + NFV d4T/ddI + NFV
ZDV/3TC/ABC	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ^b + LPV/r avec ou sans d4T ou ddI	d4T/ddI + RTV-PI
ZDV/3TC/RTV-IP ou ZDV/3TC/NFV	d4T/ddI + Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ^b	ABC/ddI + Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ^b

^a L'association ritonavir-inhibiteur de protéase peut être soit IDV/r, soit LPV/r soit SQV/r.

^b L'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse peut être soit EFZ soit NVP.

VII. SITUATIONS CLINIQUES PARTICULIÈRES

A. Femmes en âge de procréer ou enceintes

L'OMS recommande l'utilisation des antirétroviraux ZDV, 3TC, NVP, NFV et SQV associé à une faible dose de ritonavir, ces antirétroviraux étant ceux qui ont été le plus prescrits chez la femme enceinte. EFZ n'est pas recommandé chez la femme susceptible d'avoir une grossesse en raison de son risque tératogène pour le fœtus pendant le premier trimestre.

Chez la femme en âge de procréer, le choix du traitement antirétroviral doit tenir compte du risque d'administration au début du premier trimestre, avant que la grossesse ne soit connue, pendant la période essentielle de développement des organes fœtaux. Les femmes sous traitement antirétroviral doivent utiliser une méthode de contraception efficace et appropriée qui diminue la probabilité de grossesse non désirée. Il est important de remarquer que certains antirétroviraux (les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse tels que NVP et EFZ, et tous les inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir) peuvent diminuer la concentration des contraceptifs oraux dans le sang, et en conséquence, les femmes traitées par ces médicaments doivent utiliser une autre méthode de contraception ou une méthode contraceptive complémentaire pour éviter une grossesse.

Dans l'intérêt de la femme enceinte, il peut être souhaitable de mettre en route un traitement antirétroviral après le premier trimestre ; quand la femme enceinte est gravement malade, les avantages du traitement précoce l'emportent cependant sur les risques potentiels pour le fœtus. En outre, l'association d'inhibiteurs nucléosidiques d4T/ddI ne doit être utilisée pendant la grossesse que si aucun autre traitement n'est possible, en raison des risques accrus d'acidose lactique qu'elle présente chez la femme enceinte.

B. Enfants

D'après des études limitées concernant l'administration d'antirétroviraux hautement actifs chez l'enfant, l'amélioration des marqueurs de substitution est largement comparable avec des schémas thérapeutiques antirétroviraux très divers.

La plupart des antirétroviraux disponibles pour l'adulte existent également pour l'enfant sous forme pédiatrique adaptée, avec un dosage défini en fonction de la surface ou du poids corporels. Les traitements de première intention

possibles chez l'enfant comportent l'association ZDV/3TC plus un inhibiteur non nucléosidique (NVP ou EFV) ou ABC. EFV ne peut pas être administré à l'enfant de moins de 3 ans par manque d'information sur la posologie appropriée. EFV est néanmoins l'inhibiteur non nucléosidique de choix chez l'enfant sous rifampicine, lorsque le traitement antirétroviral doit être mis en route avant la fin du traitement antituberculeux. Le traitement de deuxième intention chez l'enfant en cas d'échec thérapeutique en première intention doit comporter l'association de deux nouveaux nucléosides (remplacer ZDV+3TC par d4T+ddI) et d'un inhibiteur de protéase.

Tableau E. Associations d'antirétroviraux recommandées en première intention chez l'enfant^a

Traitement	Remarques
ZDV/3TC ^b plus ABC	Schéma thérapeutique de choix en cas de traitement antituberculeux concomitant
ZDV/3TC ^b plus INNRT	Sélection de l'inhibiteur non nucléosidique : si <3 ans ou <10 kg, NVP si ≥ 3 ans ou ≥ 10 kg, NVP ou EFV

^a Le ou les protocoles thérapeutiques choisis dépendront de la situation et des préférences propres aux pays.

^b L'association ZDV/3TC est l'association de choix de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse chez l'enfant, car

c'est celle pour laquelle on possède la plus grande expérience clinique. D'autres associations de deux inhibiteurs nucléosidiques peuvent être utilisées chez l'enfant, notamment ZDV/ddI, d4T/3TC, d4T/ddI et ddI/3TC. ZDV et d4T ne doivent jamais être utilisées ensemble en raison d'un antagonisme prouvé.

Tableau F. Associations d'antirétroviraux recommandées en deuxième intention chez l'enfant

Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
ZDV/3TC/ABC	d4T/ddI/LPV/r ^a ou d4T/ddI/NFV ou d4T/ddI/INNRT ^b
ZDV/3TC/INNRT ^b	d4T/ddI/LPV/r ^a ou d4T/ddI/NFV

^a Pour l'enfant qui peut avaler des gélules et pour lequel cette présentation permet un calcul approprié de la dose en fonction du poids ou de la surface corporelle ; l'association LPV/r peut être remplacée par les associations SQV/r et IDV/r.

^b Choix de l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : NVP si <3 ans ou <10 kg, NVP ou EFV si ≥ 3 ans ou ≥ 10 kg.

L'utilisation des antiprotéases autres que LPV/r ou NFV pose des problèmes chez l'enfant vu qu'il n'existe pas de forme pédiatrique adaptée pour IDV et SQV.

C. Co-infections tuberculose-VIH

L'OMS recommande que les personnes atteintes simultanément de tuberculose et d'infection par le VIH terminent leur traitement antituberculeux avant d'entreprendre le traitement antirétroviral, sauf s'il existe un risque important d'évolution de la maladie à VIH et de décès pendant la durée du traitement antituberculeux (c'est-à-dire un nombre de CD4 < 200/mm³ ou une tuberculose généralisée). Si la personne nécessite un traitement simultané contre la tuberculose et contre le VIH, les traitements de première intention possibles sont les associations ZDV/3TC ou d4T/3TC plus un inhibiteur non nucléosidique ou ABC. Si l'on opte pour un schéma comportant un inhibiteur non nucléosidique, EFZ est le médicament de choix, car le risque d'aggravation de l'hépatotoxicité du traitement antituberculeux semble être plus faible qu'avec NVP. La posologie doit parfois être portée à 800 mg/jour. A l'exception de l'association SQV/r, les inhibiteurs de protéase ne sont pas recommandés pendant le traitement antituberculeux par la rifampicine à cause de leurs interactions avec ce médicament.

D. Utilisateurs de drogues injectables

Il est souhaitable que les utilisateurs de drogues injectables susceptibles d'être traités par les antirétroviraux aient un accès garanti à ce traitement vital. Cette population demande une prise en charge spécifique, tenant compte à l'avance d'une part de l'instabilité du mode de vie qui met en danger l'observance du traitement et, d'autre part, des risques d'interaction entre les antirétroviraux et des produits comme la méthadone. L'élaboration de programmes qui intègrent la prise en charge de la pharmacodépendance et de l'infection à VIH est encouragée. Dans de telles situations on pourra recourir au traitement supervisé (DOT). Des schémas thérapeutiques antirétroviraux ne comportant qu'une seule prise par jour sont en cours d'étude et se prêtent particulièrement bien à de telles approches.

F. Adhésion au traitement antirétroviral

L'OMS recommande de mettre au point des techniques innovantes pour améliorer l'adhésion au traitement antirétroviral, ce traitement devant être mené à vie.

Tableau G. Traitement antirétroviral en cas de co-infection par le bacille tuberculeux et le VIH

Situation	Recommandations
Tuberculose pulmonaire et nombre de CD4 <50/mm ³ ou tuberculose extrapulmonaire	Mettre en route le traitement antituberculeux. Commencer l'administration de l'une des associations d'antirétroviraux ci-dessous dès que le traitement antituberculeux est toléré : ZDV/3TC/ABC ZDV/3TC/EFZ ZDV/3TC/SQV/r ZDV/3TC/NVP
Tuberculose pulmonaire et nombre de CD4 compris entre 50 et 200/mm ³ ou nombre total de lymphocytes ≤1200/mm ³	Mettre en route le traitement antituberculeux. Commencer l'administration de l'un des schémas thérapeutiques ci-dessous après 2 mois de traitement antituberculeux : ZDV/3TC/ABC ZDV/3TC/EFZ ZDV/3TC/SQV/r ZDV/3TC/NVP
Tuberculose pulmonaire et nombre de CD4 >200/mm ³ ou nombre total de lymphocytes >1200/mm ³	Traiter la tuberculose. Surveiller le nombre de CD4 si possible. Mettre en route le traitement antirétroviral conformément aux indications des tableaux A ou B après achèvement du traitement antituberculeux.

Les stratégies utilisées pour améliorer l'adhésion sont notamment la réduction du nombre de comprimés à prendre et du nombre de prises ; elles consistent à utiliser de préférence des comprimés associant plusieurs médicaments, à prendre une ou deux fois par jour. On trouve actuellement sur le marché un certain nombre de produits qui sont des associations fixes de deux ou trois antirétroviraux à prendre deux fois par jour. Si un certain nombre d'antirétroviraux sont maintenant approuvés en prise quotidienne unique, les schémas thérapeutiques à administrer en prise quotidienne unique associant trois ou quatre médicaments sont relativement peu nombreux à avoir été rigoureusement testés dans des essais cliniques. D'autres approches pourraient améliorer l'adhésion : obtenir le concours de membres de la famille ou de la communauté pour aider le patient à respecter les moments de prise des médicaments et leur régularité, approfondir le conseil et l'éducation du patient, traiter sous surveillance directe. La situation psychosociale peut aussi contribuer à diminuer l'adhésion au traitement et doit être prise en compte, avec les utilisateurs de drogues injectables et les autres populations vulnérables en particulier.

G. Surveillance de la pharmacorésistance

L'OMS recommande que les pays qui envisagent la mise en œuvre de programmes de traitement antirétroviral mettent simultanément en place un système sentinelle de surveillance de la résistance du VIH aux ARV. Un tel système doit permettre aux pays de déceler une éventuelle résistance à l'échelle de la population et de modifier en conséquence les schémas thérapeutiques recommandés. Un réseau mondial de surveillance de la résistance du VIH est mis en place par l'OMS, en collaboration avec les organisations partenaires pour aider les Etats Membres.

H. Surveillance clinique et biologique des traitements antirétroviraux

25

L'OMS recommande qu'en situation de ressources limitées l'évaluation clinique préalable à la mise en route du traitement antirétroviral comporte : la documentation des antécédents médicaux, l'identification des affections présentes et passées liées au VIH, l'identification de conditions susceptibles d'influer sur le choix du traitement (tuberculose ou grossesse, par exemple) et la recherche des symptômes et des signes physiques présents.

Pour faciliter le développement de l'accès aux antirétroviraux en situation de ressources limitées, l'OMS a classé les tests existants en quatre catégories d'après leur priorité :

- tests strictement indispensables ;
- tests de base recommandés;
- tests souhaitables ;
- tests facultatifs.

Les tests de la première catégorie sont absolument indispensables avant l'introduction des traitements antirétroviraux dans un programme national. Les tests de base recommandés sont des tests biologiques courants en pratique clinique et sont nécessaires pour surveiller de manière efficace la plupart des traitements antirétroviraux. Compte tenu de la nécessité de fournir d'urgence des soins qui peuvent prolonger la vie de millions de personnes, l'OMS souhaite limiter les obstacles au minimum. Les analyses biologiques de base recommandées ne sont pas, en tant que telles, considérées comme absolument indispensables à la mise en route du traitement ; elles doivent cependant pouvoir être réalisées lorsque les ressources le permettent. Les tests souhaitables ont pour but d'améliorer la surveillance et l'efficacité des programmes, tandis que les tests facultatifs peuvent être pratiqués dans les situations de ressources abondantes.

Les analyses biologiques indispensables avant la mise en route du traitement antirétroviral sont la recherche des anticorps anti-VIH et un dosage de l'hémo-

globine ou un hémocrite. Avant de mettre en route le traitement antirétroviral, il s'agit avant tout de prouver la présence de l'infection à VIH et de rechercher une anémie avant de commencer l'administration de traitements contenant de la zidovudine.

Les tests de base recommandés doivent comporter une numération et une formule leucocytaire (pour pouvoir apprécier les effets secondaires sur le nombre de neutrophiles et chiffrer le nombre total de lymphocytes), un dosage des transaminases sériques (aspartate aminotransférase ou alanine aminotransférase) pour évaluer la possibilité de co-infection par un virus de l'hépatite et pour surveiller l'hépatotoxicité, un dosage de la créatinine sérique et/ou de l'urée sanguine pour évaluer la fonction rénale avant traitement, une glycémie et un test de grossesse chez les femmes. Bien que ces analyses ne soient pas absolument indispensables, elles sont fortement recommandées pour pouvoir surveiller la tolérance à ces agents et documenter si nécessaire la décision de changer de traitement.

La surveillance biologique souhaitable comporte le dosage de la bilirubinémie, de l'amylasémie, des lipides sériques et la numération des CD4. S'ils ne sont pas totalement indispensables on estime cependant que ces tests apportent une information importante utile dans la surveillance des traitements antirétroviraux en situation de ressources limitées. La numération des CD4 n'est pas à l'heure actuelle dans la liste des tests de base recommandés. On espère cependant qu'avec la mise sur le marché de méthodes simples et moins coûteuses de numération, ces tests seront plus largement disponibles. L'OMS recommande de considérer le développement de la numération des CD4 comme une priorité, car ce test est le meilleur indicateur de la réponse immunologique au traitement.

La mesure de la charge virale est actuellement considérée comme facultative en raison de la limitation des ressources. La surveillance clinique est indispensable pour que les traitements antirétroviraux administrés soient sûrs et efficaces. Quand la surveillance biologique est limitée, l'importance de la surveillance clinique est encore plus grande. En outre, l'OMS a classé les tests de laboratoire d'après le niveau des services de santé où ils sont susceptibles d'être utilisés. Les tests simples et rapides de diagnostic du VIH et le recueil des prélèvements pour réaliser la numération des CD4 à un niveau supérieur du système de santé doivent être faisables au niveau des soins de santé primaires et au niveau du district. A ce dernier niveau, on doit aussi pouvoir réaliser les tests de grossesse, le dosage de l'hémoglobine, les tests de la fonction hépatique, le dosage de la créatinine et la mesure de la glycémie. Au niveau provincial, on doit, en plus de tous ces tests, pouvoir réaliser la numération de CD4.

La mesure de la charge virale et de la résistance du virus seront pratiquées au niveau central, en fonction des ressources.

APPENDICES

Appendice A. Posologie des antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent^a

Famille thérapeutique/ médicaments	Posologie
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	
Zidovudine (ZDV)	300 mg, deux fois par jour
Stavudine (d4T)	40 mg deux fois par jour (30 mg deux fois par jour si <60 kg)
Lamivudine (3TC)	150 mg, deux fois par jour
Didanosine (ddl)	400 mg, une fois par jour (250 mg une fois par jour si <60 kg)
Abacavir (ABC)	300 mg, deux fois par jour
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse	
Ténofovir (TDF)	300 mg, une fois par jour
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	
Efavirenz (EFZ)	600 mg, une fois par jour
Névirapine (NVP)	200 mg, une fois par jour pendant 14 jours, puis 200 mg deux fois par jour
Inhibiteurs de protéase	
Nelfinavir (NFV)	1250 mg, deux fois par jour
Indinavir/ritonavir (IDV/r)	800 mg/100 mg, deux fois par jour ^{b,d}
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	400 mg/100 mg, deux fois par jour (533 mg/133 mg deux fois par jour si associé à EFZ ou NVP)
Saquinavir/ritonavir (SQV-r)	1000 mg/100 mg, deux fois par jour ^{c,d}

^a Ces doses sont celles utilisées habituellement en clinique. Les doses indiquées dans ce tableau ont été choisies en tenant compte des meilleures observations cliniques disponibles. On a préféré des doses administrables en une ou deux prises quotidiennes de façon à augmenter l'observance des traitements. Les doses indiquées s'entendent en l'absence d'anomalies de la fonction rénale et hépatique. Il convient de consulter la monographie correspondante pour procéder aux ajustements posologiques qui pourraient être indiqués en cas de dysfonctionnement rénal ou hépatique ou d'interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments anti-VIH ou non.

^b Cette dose est la dose utilisée habituellement en clinique. D'autres dosages de l'as-

sociation IDV/r allant de 800 mg/200 mg deux fois par jour, à 400 mg/100 mg deux fois par jour, sont également utilisés en clinique.

^c Quand le saquinavir est associé au ritonavir, on peut utiliser une présentation en gélules ou en capsules.

^d En association avec un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, l'ajustement posologique est indiqué, mais il est impossible à l'heure actuelle de formuler une recommandation officielle. On pourra porter la dose de ritonavir à 200 mg deux fois par jour quand on utilise simultanément EFZ ou NVP. D'autres données concernant les interactions médicamenteuses sont nécessaires.

Appendix B. Summary of pediatric drug formulations and doses

Nom du médicament	Formes et présentations	Données pharmacocinétiques disponibles
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Zidovudine (ZDV)	Sirop : 10 mg/ml Gélules : 100 mg ; 250 mg Comprimés : 300 mg	Indiqué quel que soit l'âge
Lamivudine (3TC)	Solution buvable : 10 mg/ml Comprimés : 150 mg	Indiqué quel que soit l'âge
Association ZDV/ 3TC à dose fixe	Pas de forme liquide disponible Comprimés : ZDV 300 mg plus 3TC150 mg	Adolescents et adultes
Didanosine (ddl, didésoxyinosine)	Poudre pédiatrique pour suspension buvable/eau : 10 mg/ml. Dans de nombreux pays, cette préparation doit être complétée par un antiacide Comprimés à croquer : 25 mg ; 50 mg ; 100 mg ; 150 mg ; 200 mg Granules gastrorésistantes en gélules : 125 mg ; 200 mg ; 250 mg ; 400 mg	Indiqué quel que soit l'âge

Age (POIDS) et POSOLOGIES*	Autres remarques
<p><4 semaines : 4 mg/kg/prise, 2 fois par jour</p> <p>4 semaines - 13 ans : 180 mg/m²/prise, 2 fois par jour</p> <p>Dose maximale : ≥13 ans : 300 mg/prise, 2 fois par jour</p>	<p>L'enfant d'un certain âge supporte mal des volumes importants de sirop</p> <p>Conservation nécessaire en flacon de verre et risque de photodégradation</p> <p>Prise indifférente (avec ou en dehors d'un repas)</p> <p>En cas d'encéphalopathie à VIH : 600 mg/m²/prise 2 fois par jour</p> <p>Ne pas administrer en même temps que la d4T (effet antirétroviral antagoniste)</p>
<p><30 jours : 2 mg/kg/prise, 2 fois par jour</p> <p>≥ 30 jours ou <60 kg : 4 mg/kg/prise, 2 fois par jour</p> <p>Dose maximale : > 60 kg : 150 mg/prise, 2 fois par jour</p>	<p>Bonne tolérance</p> <p>Prise indifférente</p> <p>Conserver la solution à température ambiante (utiliser dans le mois qui suit l'ouverture)</p>
<p>Dose maximale : >13 ans ou >60 kg : 1 comprimé/prise, 2 fois par jour</p>	<p>Ne pas écraser les comprimés</p>
<p><3 mois : 50 mg/m²/prise, 2 fois par jour</p> <p>3 mois-<13 ans : 90 mg/m²/prise, 2 fois par jour ou 240 mg/m²/prise, une fois par jour</p> <p>Dose maximale : ≥13 ans ou >60 kg : 200 mg/prise, 2 fois par jour ou 400 mg, une fois par jour</p>	<p>Conserver la suspension au réfrigérateur ; stable pendant 30 jours ; bien agiter avant emploi</p> <p>Prise de préférence 1 ou 2 heures après l'absorption d'aliments ; pourrait être moins important chez l'enfant</p> <p>Les gélules peuvent être ouvertes et les granules gastrorésistants dispersés sur une petite quantité d'aliments.</p>

<p>Stavudine (d4T)</p>	<p>Solution buvable : 1 mg/ml Gélules : 15 mg ; 20 mg ; 30 mg ; 40 mg</p>	<p>Indiqué quel que soit l'âge</p>
<p>Abacavir (ABC)</p>	<p>Solution buvable : 20 mg/ml Comprimés : 300 mg</p>	<p>A partir de 3 mois</p>
<p>Association ZDV plus 3TC plus ABC en proportion fixe</p>	<p>Pas de forme liquide disponible Comprimés : ZDV 300 mg plus 3TC 150 mg plus ABC 300 mg</p>	<p>Adolescents et adultes</p>

<p>30 kg : 1 mg/kg/prise, 2 fois par jour</p> <p>30-60 kg : 30 mg/prise, 2 fois par jour</p> <p>Dose maximale : >60 kg : 40 mg/prise, 2 fois par jour</p>	<p>Volume important de solution</p> <p>Conserver la solution au réfrigérateur ; stable pendant 30 jours ; bien agiter avant emploi. Conservation nécessaire dans un flacon en verre</p> <p>La tolérance est bonne quand les gélules sont ouvertes et leur contenu mélangé à une petite quantité d'aliments (stable en solution pendant 24 heures si conservé au réfrigérateur)</p> <p>Ne pas administrer en même temps que l'AZT (effet antirétroviral antagoniste)</p>
<p><16 ans ou <37,5 kg : 8 mg/kg/prise, 2 fois par jour</p> <p>Dose maximale : >16 ans ou =37,5 kg : 300 mg/prise, 2 fois par jour</p>	<p>Le sirop est bien toléré ; on peut aussi écraser les comprimés</p> <p>Prise indifférente</p> <p>MISE EN GARDE DES PARENTS CONTRE LA SURVENUE DE REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE</p> <p>Interrompre définitivement le traitement par ABC en cas de réaction d'hypersensibilité</p>
<p>Dose maximale : >40 kg : 1 comprimé/prise, 2 fois par jour</p>	<p>Ne pas écraser les comprimés.</p> <p>MISE EN GARDE DES PARENTS CONTRE LA SURVENUE DE REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE.</p> <p>Le traitement par cette association doit être définitivement interrompu en cas de réaction d'hypersensibilité</p>

<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Névirapine (NVP)	Suspension buvable : 10 mg/ml Comprimés : 200 mg	Indiqué quel que soit l'âge
Efavirenz (EFZ)	Sirop : 30 mg/ml (remarque : la dose doit être plus élevée avec le sirop qu'avec les gélules, voir tableau d'administration) Gélules : 50 mg ; 100 mg ; 200 mg	Uniquement chez l'enfant de plus de 3 ans

<p>15-30 jours : 5 mg/kg/prise, une fois par jour pendant 2 semaines, puis 120 mg/m²/prise, 2 fois par jour pendant 2 semaines, puis 200 mg/m²/prise, 2 fois par jour</p> <p>>30 jours-13 ans : 120 mg/m²/prise, 2 fois par jour pendant 2 semaines, puis 200 mg/m²/prise, 2 fois par jour</p> <p>Dose maximale : >13 ans : 200 mg/prise, une fois par jour pendant les 2 premières semaines, puis 200 mg/prise, 2 fois par jour</p>	<p>En coadministration avec la rifampicine, augmenter la dose de NVP d'environ 30 %, ou éviter l'administration (voir le paragraphe concernant la co-infection tuberculose-VIH)</p> <p>Conserver la suspension à température ambiante ; bien agiter avant emploi</p> <p>Prise indifférente</p> <p>MISE EN GARDE DES PARENTS CONTRE LA SURVENUE D'ÉRUPTIONS CUTANÉES. En cas d'apparition d'une éruption cutanée, ne pas augmenter la dose (si l'éruption est légère/modérée, interrompre l'administration ; quand l'éruption a disparu, reprendre l'administration à la dose initiale ; en cas d'éruption cutanée sévère, arrêter définitivement le traitement)</p> <p>Interactions médicamenteuses</p>
<p>Gélules (liquide), posologie pour >3 ans : 10-15 kg : 200 mg (270 mg = 9 ml), une fois par jour</p> <p>15-<20 kg : 250 mg (300 mg = 10 ml), une fois par jour</p> <p>20-<25 kg : 300 mg (360 mg = 12 ml), une fois par jour</p> <p>25-<33 kg : 350 mg (450 mg = 15 ml), une fois par jour</p> <p>33-<40 kg : 400 mg (510 mg = 17 ml), une fois par jour</p> <p>Dose maximale : ≥40 kg : 600 mg, une fois par jour</p>	<p>Les gélules peuvent être ouvertes et le contenu mélangé avec des aliments, mais le goût est fort ; le goût peut être dissimulé en mélangeant à des aliments sucrés ou de la confiture</p> <p>Prise indifférente (mais éviter la prise après un repas riche en graisses qui augmente l'absorption de 50 %)</p> <p>La prise au coucher est recommandée en particulier pendant les 2 premières semaines, pour réduire les effets secondaires affectant le système nerveux central</p> <p>Interactions médicamenteuses</p>

<i>Inhibiteurs de la protéase virale</i>		
Nelfinavir (NFV)	<p>Poudre pour suspension buvable (mélanger avec un liquide) : 200 mg par cuillère à café rase (50 mg par cuillère-mesure de 1,25 ml) : 5 ml</p> <p>Comprimés : 250 mg (comprimés sécables ; ils peuvent être écrasés et mélangés à des aliments ou dispersés dans l'eau)</p>	<p>Indiqué quel que soit l'âge</p> <p>Cependant, les données pharmacocinétiques sont extrêmement variables chez le nourrisson et les doses nécessaires sont très élevées si <1 an</p>
Association lopinavir/ritonavir (LPV/r)	<p>Solution buvable : lopinavir 80 mg/ml plus ritonavir 20 mg/ml</p> <p>Gélules : lopinavir 133,3 mg plus ritonavir 33,3 mg</p>	A partir de 6 mois

* Calcul de la surface corporelle en m² :
prendre la racine carrée de $\left(\frac{\text{taille en centimètres} \times \text{poids en kilogrammes}}{3600} \right)$

<p><1 an : 40-50 mg/kg/prise, 3 fois par jour ou 65-75 mg/kg/prise, 2 fois par jour</p> <p>>1 an-<13 ans : 55-65 mg/kg/prise, 2 fois par jour</p> <p>Dose maximale : =13 ans : 1250 mg/prise, 2 fois par jour</p>	<p>La poudre est sucrée, légèrement amère, granuleuse elle se disperse difficilement dans un liquide. Elle doit être reconstituée immédiatement avant l'administration, dans de l'eau, du lait, une préparation pour nourrisson, une crème dessert, etc. Ne pas utiliser d'aliments ni de jus de fruits acides (qui augmentent l'amertume)</p> <p>En raison des difficultés d'administration de la poudre, il est recommandé d'utiliser les comprimés écrasés (même chez le nourrisson) si l'administration de la dose appropriée est possible</p> <p>La poudre et les comprimés peuvent être conservés à température ambiante</p> <p>Prise au cours d'un repas</p> <p>Interactions médicamenteuses (moindres qu'avec les inhibiteurs de protéase associés au ritonavir)</p>
<p>>6 mois-13 ans LPV : 225 mg/m²/ ritonavir 57,5 mg/m² 2 fois par jour</p> <p>ou posologie en fonction du poids : 7-15 kg : LPV 12 mg/kg/ritonavir 3 mg/kg/prise, 2 fois par jour</p> <p>15-40 kg : lopinavir 10 mg/kg/ ritonavir 5 mg/kg, 2 fois par jour</p> <p>dose maximale : >40 kg : LPV 400 mg/ritonavir 100 mg (3 gélules ou 5 ml), 2 fois par jour</p>	<p>La solution buvable et les gélules seront de préférence conservées au réfrigérateur ; la conservation est cependant possible à température ambiante jusqu'à 25°C pendant 2 mois</p> <p>La présentation sous forme liquide représente un faible volume mais le goût est amer</p> <p>Conservation au réfrigérateur de préférence</p> <p>Les gélules sont grosses</p> <p>A prendre au cours d'un repas</p> <p>Interactions médicamenteuses</p>

