



ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ



PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DU VIH DE LA MÈRE À L'ENFANT:

CHOIX ET UTILISATION DE LA NÉVIRAPINE

NOTES TECHNIQUES

**PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DU VIH DE LA MÈRE À L'ENFANT :
CHOIX ET UTILISATION DE LA NÉVIRAPINE**
NOTES TECHNIQUES





REMERCIEMENTS

L'OMS exprime sa gratitude aux personnes suivantes qui ont revu le manuscrit et dont les observations et les suggestions lui ont été précieuses :

François Dabis ; Mary Glenn Fowler ; José Martines ; Doreen Mulenga ;
Marie-Louise Newell ; Connie Osborne ; Michael Scholtz ; Daniel Tarantola.

Organisation mondiale de la Santé © 2001.

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé ou cité sans aucune restriction, il ne saurait cependant être reproduit ni traduit, partiellement ou en totalité, pour la vente ou à des fins commerciales. Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

Maquette PAO: rsdesigns.com



TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ACRONYMES	iv
PRÉFACE	v
1. CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES	1
1.1 Ampleur du problème	1
1.2 Risques de transmission	1
1.3 Stratégie pour la prévention de la transmission mère-enfant (TME)	2
1.4 Les composantes d'un programme général de prévention de la TME	2
2. UTILISATION DES ANTIRÉTROVIRAUX POUR LA PRÉVENTION DE LA TME	4
2.1 Efficacité	4
2.2 Innocuité	6
2.3 Choix du ou des schémas prophylactiques antirétroviraux	6
2.4 Utilisation de la névirapine pour la prévention de la TME	7
3. AUTRES INDICATIONS DE LA NÉVIRAPINE	9
3.1 Utilisation de la névirapine dans le traitement au long cours de l'infection à VIH	9
3.2 Utilisation de la névirapine pour la prophylaxie après exposition	11
4. GESTION DES DONS DE NÉVIRAPINE	12
4.1 Principes de base	12
4.2 Considérations particulières relatives aux dons de produits pharmaceutiques d'une même origine	13
4.3 Homologation de la névirapine	13
4.4 Droits relatifs à la propriété industrielle	14
5. BIBLIOGRAPHIE	15



LISTE DES ACRONYMES

ACTG	AIDS Clinical Trials Group (Groupe pour les essais cliniques des thérapeutiques anti-SIDA)
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARV	Antirétroviral
DITRAME	Diminution de la transmission mère-enfant du VIH en Afrique
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy (Thérapie antirétrovirale hautement active)
HIVNET	HIV Network Prevention Study
INNTI	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
IP	Inhibiteurs de protéases
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA
PACTG	Pediatric AIDS Clinical Trials Group (Groupe d'essais cliniques sur le SIDA pédiatrique)
PETRA	Perinatal Transmission Study (Étude sur la transmission périnatale)
PHPT	Perinatal HIV Prevention Trial (Essai sur la prévention de la transmission périnatale du VIH)
SAINT	South Africa Intrapartum Nevirapine Trial
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
TME	Transmission mère-enfant
UNICEF	Fonds des Nations Unies pour l'Enfance
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine



PRÉFACE

Une consultation technique sur la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (TME) a été organisée à Genève du 11 au 13 octobre 2000 par l'OMS pour le compte de l'Équipe spéciale interinstitutions des Nations Unies sur la transmission mère-enfant de l'infection à VIH. Les participants ont examiné les données existantes relatives à l'efficacité et à l'innocuité des schémas prophylactiques antirétroviraux utilisés pour la prévention de la TME dans des situations où les ressources sont limitées. Leur conclusion a été que tous les schémas prophylactiques qui se sont révélés efficaces lors d'essais cliniques contrôlés peuvent être recommandés dans les programmes de prévention de la TME en pareilles situations.¹ Ces schémas comprennent l'administration de zidovudine seule, de zidovudine et de lamivudine ou de névirapine seule. Les experts sont convenus qu'il n'y avait désormais plus aucune justification à restreindre l'utilisation de ces schémas prophylactiques à des projets pilotes ou à la recherche.

Le recours à la névirapine pour la prévention de la TME suscite beaucoup d'intérêt actuellement en raison du faible coût et de la simplicité de ce schéma thérapeutique. En outre, un producteur a annoncé qu'il fournirait gratuitement de la névirapine pendant cinq ans aux pays en développement aux fins de prévenir la transmission mère-enfant de l'infection à VIH.²

Les notes techniques qui suivent visent à éclairer les décideurs, les directeurs de programmes et les praticiens qui envisagent de recourir à la névirapine dans le cadre de programmes de prévention de la TME. Elles donnent des informations de base sur :

- la conception d'un programme général de prévention de la TME ;
- le choix d'un schéma prophylactique antirétroviral pour la prévention de la TME ;
- l'efficacité et l'innocuité de la névirapine dans la prévention de la TME ;
- l'efficacité et l'innocuité de la névirapine pour la prévention et le traitement du VIH/SIDA ;
- la gestion des dons de névirapine.



1. CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

1.1 AMPLEUR DU PROBLÈME

La TME est à l'origine de la majorité des infections à VIH chez les enfants de moins de 15 ans. Depuis qu'a commencé la pandémie, on estime que 5,1 millions d'enfants ont contracté l'infection dans l'ensemble du monde, presque toujours par transmission mère-enfant. En 2000, plus de 600 000 enfants ont contracté l'infection, dont 90 % en Afrique.³

1.2 RISQUES DE TRANSMISSION

Une mère infectée peut transmettre le VIH à son enfant au cours de la grossesse, pendant le travail ou l'accouchement, ou encore durant l'allaitement au sein. Lorsque la mère n'allait pas, la contamination se produit la plupart du temps au cours du travail et de l'accouchement (Tableau 1). Les taux de transmission observés vont de 13 à 32 % dans les pays industrialisés et de 25 à 48 % dans les pays en développement.⁴ Dans les populations où les femmes ont coutume d'allaiter au sein, le nombre de nourrissons nés de mères porteuses du VIH et susceptibles de contracter l'infection lors de l'allaitement peut atteindre 20 %, selon la durée de cet allaitement et en fonction d'autres facteurs de risque tels que la présence d'une mastite, d'un abcès du sein ou d'autres facteurs locaux.⁵

Tableau 1. Risque estimé et moment de survenue de la transmission du VIH de la mère à l'enfant

Moment de survenue	Taux de transmission (%)		
	Pas d'allaitement au sein	Allaitement au sein pendant 6 mois	Allaitement au sein pendant 18 à 24 mois
Au cours de la grossesse	5 à 10	5 à 10	5 à 10
Au cours du travail	10 à 20	10 à 20	10 à 20
A cours de l'allaitement			
Précocement (2 premiers mois)		5 à 10	5 à 10
Tardivement (après 2 mois)		1 à 5	5 à 10
Globalement	15 à 30	25 à 35	30 à 45

Source : De Cock KM et al. 2000.⁵



1.3 STRATÉGIE POUR LA PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT

Les organisations du système des Nations Unies recommandent une stratégie à trois volets pour prévenir la transmission du VIH à l'enfant :

- la prévention primaire de l'infection à VIH chez les futurs parents ;
- la prévention des grossesses non désirées chez les femmes infectées par le VIH ;
- la prévention de la transmission du VIH d'une femme infectée à son enfant en administrant des antirétroviraux aux femmes enceintes infectées et à leur enfant, en utilisant des techniques d'accouchement sûres et enfin, en apportant conseils et soutien pour faire adopter des pratiques plus sûres en matière d'alimentation du nourrisson.

1.4 LES COMPOSANTES D'UN PROGRAMME GÉNÉRAL DE PRÉVENTION DE LA TME

L'utilisation d'un schéma prophylactique antirétroviral n'est que l'une des composantes d'un programme de prévention de la TME (Tableau 2). S'il est vrai que l'accent qui est mis sur l'utilisation de ce type de schéma prophylactique permet au public de prendre davantage conscience de la possibilité d'éviter la transmission du VIH aux nourrissons, et crée par là des conditions favorables à l'action, il ne faut pas pour autant oublier les autres composantes du programme. Les programmes de prévention de la TME se limitent souvent à des interventions données au cours de la grossesse et au moment de l'accouchement aux femmes infectées par le VIH. Pour que ces mesures aient un impact sensible et durable, il n'y a d'autre alternative que de mettre en œuvre la totalité des composantes de ce programme général. En outre, nombre de ces composantes constituent par elles-mêmes des stratégies fondamentales de l'action de prévention générale contre l'infection à VIH.



Tableau 2. Les composantes des programmes de prévention de la TME et leur part dans la stratégie à trois volets

	Prévention primaire de l'infection à VIH chez les futurs parents	Prévention des grossesses non désirées chez les femmes infectées par le VIH	Prévention de la transmission du VIH des femmes infectées par le VIH à leur enfant
■ Information, éducation et conseil relatifs à la prévention de l'infection à VIH et aux soins correspondants, y compris les méthodes de prévention de la TME	✓	✓	✓
■ Action en faveur de l'usage du préservatif	✓	✓	✓
■ Conseil et test volontaires	✓	✓	✓
■ Services de planification familiale		✓	
■ Traitement des infections sexuellement transmissibles	✓		
■ Soins prénatals			✓
■ Prévention de la transmission au moyen de schémas prophylactiques antirétroviraux			✓
■ Techniques d'accouchement sûres			✓
■ Conseil et soutien en vue de l'adoption de pratiques plus sûres pour l'alimentation du nourrisson			✓
■ Action communautaire en vue de faire reculer la stigmatisation et la discrimination et d'accroître l'appui sur le plan de la prévention et des soins	✓	✓	✓

Il importe également d'assurer des soins et un soutien, ou le cas échéant de les améliorer, aux personnes et à leur famille, notamment :

- des soins à l'attention des mères infectées par le VIH ;
- un soutien psychosocial destiné aux mères et à leur famille ;
- une planification des soins et du soutien à long terme à l'intention des enfants de la famille infectés ou affectés par le VIH.

On ne peut sans doute pas obtenir dans l'immédiat l'intégration dans les services de santé maternelle et infantile de toutes les interventions de bases pour la prévention de la TME, ainsi que les liens avec des interventions dans un contexte plus large, mais il faut s'efforcer d'y parvenir à long terme afin d'améliorer l'efficacité et la pérennité du programme.



2. UTILISATION DES ANTIRÉTROVIRAUX POUR LA PRÉVENTION DE LA TME

Assurer la prévention primaire de l'infection à VIH chez les futurs parents et éviter aux femmes infectées par le VIH les grossesses non désirées constituent des stratégies à long terme qui sont fondamentales pour la prévention de la transmission du VIH à l'enfant. Toutefois, nombreuses sont les femmes qui ont une grossesse alors qu'elles sont infectées par le VIH, et d'autres peuvent contracter l'infection alors qu'elles sont déjà enceintes. On a montré que l'administration d'antirétroviraux au cours de la grossesse et de l'accouchement réduit efficacement la transmission du virus de la mère à l'enfant. Ces traitements réduisent le risque de TME d'une part en diminuant la réplication du virus chez la mère et, d'autre part, en assurant une prophylaxie chez le nourrisson pendant et après son exposition au virus.

Dans la présente section sont passées en revue les données dont on dispose aujourd'hui au sujet de l'efficacité et de l'innocuité des schémas prophylactiques antirétroviraux destinés à la prévention de la TME, notamment ceux qui sont basés sur l'administration de névirapine.

2.1 EFFICACITÉ

C'est à partir de 1994 que l'on a observé une réduction remarquable du taux d'infections pédiatriques à VIH dans les pays industrialisés, lorsque le Protocole 076 du Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) a montré que l'administration de zidovudine à des femmes à partir de la quatorzième semaine de la grossesse et pendant le travail ainsi qu'à leur nouveau-né avait pour effet de réduire le risque de TME de près de 70 % en l'absence d'allaitement au sein.⁶ Associé à une césarienne programmée, ce schéma prophylactique a ramené le taux de transmission à 2 % voire moins, en l'absence d'allaitement au sein.^{7,8} Appliquée à des femmes enceintes, l'association de thérapie antirétrovirale connue sous le nom de thérapie antirétrovirale de haute activité (désignée en anglais par le sigle HAART) et utilisée pour traiter les sujets infectés par le VIH, a permis de ramener le taux de transmission verticale à des valeurs tout aussi faibles.⁹

Le coût et la complexité de ces schémas thérapeutiques en ont restreint l'usage en milieu défavorisé. Cependant, depuis 1998, il existe un schéma plus court, basé sur l'administration de zidovudine seule à partir de la 36^e semaine de grossesse, dont on a montré qu'il réduit le risque de transmission du VIH à 6 mois de 50 % en l'absence d'allaitement maternel¹⁰ et de 37 % en cas d'allaitement maternel.^{11,12} D'autres essais cliniques ont montré que des schémas antirétroviraux de courte durée basés sur une association zidovudine plus lamivudine¹³ ou sur la névirapine seule¹⁴ pouvaient également réduire sensiblement le risque de transmission du VIH (Tableau 3).

**Tableau 3. Utilisation des schémas prophylactiques antirétroviraux pour la prévention de la TME**

Schéma (Référence)	Posologie	Coût	Efficacité	Commodité	Efficacité*/Taux de transmission/Observations
EN L'ABSENCE D'ALLAITEMENT AU SEIN					
Traitements commençant en début de grossesse					
ACTG076/ANRS024⁶ ZDV	Grossesse : dès 14 sem 100 mg 5 fois par j Intra-partum : 2 mg/kg IV pendant 1h, puis IV continu 1mg/kg/h Post-partum (enfant) : 2 mg/kg ttes les 6h pendant 6 sem	+++	++++	+	Efficacité à 18 mois: 68 % Taux de transmission à 18 mois: 8 % Schéma prophylactique original. Demande des ressources importantes.
Traitements commençant en fin de grossesse					
Traitement thaïlandais bref¹⁰ ZDV	Grossesse : dès 36 sem 300 mg 2 fois par j Intra-partum : 300 mg ttes les 3h	++	+++	+++	Efficacité à 6 mois: 50 % Taux de transmission à 6 mois: 9 %
PHPT, Thaïlande¹⁷ ZDV	Long-court, long-long Grossesse : dès 28 sem 300 mg 2 fois par j Intra-partum : 300 mg ttes les 3h Post-partum (enfant) : 2 mg/kg ttes les 6 h pendant 3j ou 6 sem	++	+++	++	Taux de transmission à 6 mois: 6 % Peut-être un peu meilleur que le «traitement thaïlandais bref»
	Court-long Grossesse : dès 35 sem 300 mg 2 fois par j Intra-partum : 300 mg ttes les 3h Post-partum (enfant) : 2 mg/kg ttes les 6h pendant 6 sem	++	+++	+++	Taux de transmission à 6 mois: 8 % Analogue au «traitement thaïlandais bref»
AVEC ALLAITEMENT AU SEIN					
Traitements commençant en fin de grossesse					
CDC, Afrique de l'Ouest¹² ZDV	Grossesse : dès 36 sem 300 mg 2 fois par j Intra-partum : 300 mg ttes les 3h	++	++	+++	Efficacité à 6 mois: 37 % Taux de transmission à 3 mois: 17 %
DITRAME/ANRS 049a ZDV	Grossesse : dès 36 sem 300 mg 2 fois par j Intra-partum : 600 mg Post-partum (mère) : 300 mg 2 fois par j pendant 1 sem	++	++	++	Efficacité à 6 mois: 38 % Taux de transmission à 6 mois: 18% Ensemb le des données de l'Afrique de l'Ouest à 24 mois CDC+DITRAME : efficacité: 28%
PETRA Arm A¹³ ZDV + 3TC	Grossesse : dès 36 sem ZDV + 3TC 2 fois par j Intra-partum : ZDV ttes les 3h/3TC 2 fois par j Post-partum (mère) : ZDV + 3TC 2 fois par j pendant 1 sem Post-partum (enfant) : ZDV + 3TC 2 fois par j pendant 1 sem	++	+++	++	Taux de transmission: 22 % Efficacité à 6 sem: 54 % Taux de transmission à 6 sem: 7 %
Traitements commençant pendant le travail					
PETRA Arm B¹³ & SAINT¹⁸ ZDV + 3TC	Intra-partum : ZDV ttes les 3h+3TC 2 fois par j Post-partum (mère) : ZDV + 3TC 2 fois par j pendant 1 sem Post-partum (enfant) : ZDV + 3TC 2 fois par j pendant 1 sem	++	++	+++	PETRA : efficacité à 6 sem: 39 % Taux de transmission à 6 sem: 10 % SAINT : Taux de transmission à 6 sem 10 % Intéressant pour les programmes en raison de sa simplicité et de son coût relativement faible
HIVNET 012¹⁴ & SAINT¹⁸ NVP	Intra-partum : 200 mg au début du travail (HIVNET) ou à l'hôpital pendant l'accouchement (SAINT) Post-partum (mère) : 200 mg en dose unique (SAINT uniquement) Post-partum (enfant) : 2 mg/kg dose unique dans les 48h (SAINT) ou dans les 72h (HIVNET 012)	+	++	++++	HIVNET 012 : Efficacité à 14-16 sem: 47 %; Taux de transmission à 6 sem: 12 % Efficacité à 12 mois: 42 %; Taux de transmission à 12 mois: 16 % SAINT: Taux de transmission à 8 sem: 13 % Très intéressant pour les programmes en raison de sa simplicité et de son très faible coût. Pourrait poser des problèmes de pharmacorésistance chez les femmes qui ont accès à une thérapie ARV.

* **Efficacité** : Réduction en pourcentage du taux de transmission du VIH dans le bras actif de l'essai par comparaison avec le bras placebo, sauf dans le cas de la NVP qui a été comparée dans le HIVNET012 avec un schéma thérapeutique probablement inefficace consistant à administrer de la ZDV à la mère pendant l'accouchement puis, pendant une semaine à son nouveau-né.

ZDV : Zidovudine **3TC** : Lamivudine **NVP** : Névirapine **ARV** : Antirétroviral

Adapté de : Efficacy of Antiretroviral Regimens for the Prevention of Mother to Child Transmission of HIV and Some Programmatic Issue: Farley T, Buysse D, Gaillard P, Perriens J. Documents d'information pour la consultation technique de l'OMS, octobre 2000.¹



L'efficacité à court terme des schémas prophylactiques courts, c'est-à-dire la présence ou l'absence d'infection chez le nourrisson de 6 à 8 semaines de vie, a été mise en évidence dans le cas des schémas constitués de zidovudine seule, de zidovudine plus lamivudine ou de névirapine seule. L'efficacité à long terme, c'est-à-dire la présence ou l'absence d'infection chez l'enfant a été évaluée dans le cas du schéma court à base de zidovudine à l'âge de 24 mois et dans le cas du schéma à base de névirapine à l'âge de 18 mois, avec allaitement au sein.^{15,16}

Selon les données disponibles, la proportion des enfants contaminés par le VIH présent dans le lait maternel s'est révélée comparable pour ces deux schémas prophylactiques et la différence constatée au début dans la réduction de la transmission du VIH s'est maintenue malgré la poursuite de l'exposition au virus contenu dans le lait maternel. L'évaluation de l'efficacité à long terme du schéma zidovudine plus lamivudine dans ces populations est en cours.

Tous ces schémas prophylactiques comportent l'administration d'antirétroviraux pendant l'accouchement, la durée de la prophylaxie avant et après l'accouchement étant variable. Si l'efficacité des schémas les plus complexes qui comportent une prophylaxie avant, pendant et après l'accouchement est un peu meilleure, le schéma consistant dans l'administration d'une dose unique de névirapine à la mère pendant le travail et au nourrisson après l'accouchement, s'est également révélé efficace et il est plus commode.

2.2 INNOCUITÉ

Dans le cas des femmes et des nourrissons à qui l'on donne la possibilité de bénéficier d'une prophylaxie antirétrovirale aux fins de prévention de la TME, il faut peser le risque que comporte l'exposition à un ou plusieurs médicaments par rapport à l'avantage que constitue un moindre risque de transmission d'une infection mortelle au nourrisson. Tous les essais cliniques contrôlés portant sur la prévention de la TME ont montré que ces prophylaxies antirétrovirales étaient sans danger et bien tolérées à court terme. On procède actuellement au recueil de données sur l'innocuité à long terme et sur les modes de résistance aux antirétroviraux.

2.3 CHOIX DU OU DES SCHÉMA (S) PROPHYLACTIQUE (S) ANTIRÉTROVIRAUX

Le choix d'un ou plusieurs schémas prophylactiques à inclure dans un programme de prévention de la TME doit se faire sur la base de leur faisabilité, de leur efficacité, de leur acceptabilité et de leur coût. Cependant, il convient de noter que le coût des médicaments peut ne représenter qu'une fraction du coût des services nécessaires pour le fonctionnement efficace d'un programme de prévention de la TME.



Considérations pratiques pour le choix d'un schéma prophylactique antirétroviral destiné à la prévention de la TME

- Possibilité de conseil et de test volontaires
- Proportion de femmes porteuses du VIH qui ont connaissance de leur statut sérologique aux différents stades de la grossesse
- Modalités d'entrée dans le système de soins prénatals
- Fréquence des visites prénatales
- Qualité des soins prénatals
- Proportion de naissances qui ont lieu dans des établissements de soins
- Accès aux soins postnatals précoces
- Acceptabilité et commodité de différents régimes
- Accessibilité et coût des médicaments

2.4 UTILISATION DE LA NÉVIRAPINE POUR LA PRÉVENTION DE LA TME

Depuis quelques années, le recours à la névirapine suscite beaucoup d'intérêt du fait que, comme l'ont montré les essais cliniques, elle réduit efficacement la TME, elle est bon marché et d'une utilisation commode dans les programmes de prévention de la TME. On trouvera dans ce qui suit de plus amples renseignements sur son utilisation à cette fin.

La névirapine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) qui, par fixation directe à la transcriptase inverse du VIH-1, ralentit la synthèse de l'ADN viral et inhibe par conséquent la réplication du virus. Chez l'adulte, la névirapine est rapidement absorbée après administration par voie orale et elle possède une longue demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) égale à environ 40 heures. Administrée en prise unique de 200 mg par voie orale à la mère au début du travail, la névirapine franchit efficacement la barrière placentaire. Chez le nourrisson, les valeurs médianes de la $t_{1/2}$ vont de 45 à 72 heures en ce qui concerne l'élimination du produit administré à la mère et de 37 à 46 heures en ce qui concerne l'élimination d'une dose unique de 2 mg/kg administrée au nouveau-né.¹⁹

Les essais cliniques ont montré qu'une dose unique de névirapine présentait une bonne innocuité et une bonne tolérance à court terme. D'après les données relatives à 38 couples femmes/nourrissons recrutés pour les essais initiaux de phase I PACTG 250 et HIVNET 006, il n'y a pas eu d'éruption cutanée ni de manifestations indésirables graves attribuables à la névirapine qui soient mises en évidence soit par des examens de laboratoire soit par observation de symptômes cliniques chez les femmes ou les enfants. Parmi les 960 couples femmes/nourrissons qui ont été exposés à la névirapine soit pendant l'accouchement, soit à la naissance dans le cadre des essais HIVNET 012¹⁴ et SAINT,¹⁸ il n'y a pas eu de différence significative en ce qui concerne les effets toxiques graves, la présence d'éruption cutanée,



d'anémie, d'anomalies hépatiques ou la mortalité entre ceux qui étaient dans le groupe ayant reçu la prophylaxie par la névirapine et ceux ayant reçu la prophylaxie de courte durée par la zidovudine ou par l'association zidovudine + lamivudine. Dans le cadre de l'essai PACTG 316, 1506 femmes soumises à une thérapie antirétrovirale (généralement une association de plusieurs médicaments) ont été réparties de manière aléatoire en deux groupes recevant au moment de l'accouchement, l'un une dose supplémentaire de névirapine et l'autre, un placebo. On n'a pas constaté de différence dans les effets toxiques observés chez les mères ou les nourrissons entre les sujets des deux bras de cette étude.²⁰ Le recueil des données sur l'innocuité à long terme de la névirapine en prise unique est en cours.

8

Chez un certain nombre de femmes et de nourrissons qui recevaient une dose unique de névirapine^{21,22} ou de lamivudine^{22,23} aux fins de prévention de la TME, on a observé la sélection de virus résistants. Ces virus résistants vont redevenir des souches sauvages sensibles aux antirétroviraux dans les 12 à 24 mois suivant l'arrêt du traitement par la névirapine. On ignore encore quelle peut être la portée clinique, pour les programmes de prévention de la TME, de l'apparition d'une résistance aux antirétroviraux, notamment en ce qui concerne les futures options thérapeutiques pour la mère ou l'enfant ou les résultats de la prophylaxie au cours d'une grossesse ultérieure, si l'on utilise le même produit. Au cours de la consultation technique de l'OMS qui s'est tenue en octobre 2000, on a examiné avec soin les données disponibles à ce sujet et la conclusion a été que la réduction de la transmission du VIH de la mère à l'enfant grâce à ces schémas prophylactiques antirétroviraux constituait un avantage compensant largement les craintes que l'on peut nourrir au sujet de l'apparition d'une pharmacorésistance.¹

La névirapine et la zidovudine ont été incluses en 1999 dans la liste modèle OMS des médicaments essentiels avec pour seule indication la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant.²⁴ Le schéma prophylactique HIVNET 012 à base de névirapine utilisé pour la prévention de la TME consiste dans la prise par la mère d'un comprimé de 200 mg par voie orale au début du travail, une dose unique de névirapine de 2 mg par kg étant ensuite administrée par voie orale au nouveau-né dans les 72 heures suivant la naissance.

D'après l'expérience acquise dans ce domaine, la mère peut prendre le comprimé par voie orale à son domicile au début du travail. En revanche, il est essentiel que l'enfant soit conduit dans un établissement de soins dans les 72 heures qui suivent sa naissance pour y recevoir sa dose orale de névirapine en suspension.



3. AUTRES INDICATIONS DE LA NÉVIRAPINE

Les directeurs de programme qui envisagent d'acquérir la névirapine pour leur programme de lutte contre le VIH/SIDA ainsi que les praticiens qui peuvent être amenés à prescrire la névirapine pour ce genre d'indications trouveront dans la présente section des données de base sur l'utilisation de ce médicament dans le traitement au long cours des malades infectés par le VIH et la prophylaxie après exposition.

3.1 UTILISATION DE LA NÉVIRAPINE DANS LE TRAITEMENT AU LONG COURS DE L'INFECTION A VIH

Il existe actuellement un certain nombre de thérapies antirétrovirales utilisables pour le traitement au long cours des adultes porteurs du virus (Tableau 4).

Tableau 4. Antirétroviraux existants

Inhibiteurs de la transcriptase inverse		Inhibiteurs de protéase
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	
Zidovudine (AZT, ZDV)	Névirapine (NVP)	Saquinavir (SQV)
Didanosine (ddI)	Efavirenz (EFV)	Ritonavir (RTV)
Zalcitabine (ddC)	Delavirdine (DLV)	Indinavir (IDV)
Stavudine (d4T)		Nelfinavir (NFV)
Lamivudine (3TC)		Amprenavir (APV)
Abacavir (ABC)		Lopinavir/ritonavir

Pour le traitement au long cours de l'infection à VIH chez l'adulte et l'enfant, on ne doit utiliser la névirapine qu'en association avec d'autres antirétroviraux efficaces. Chez les patients pour lesquels une thérapie antirétrovirale est instaurée pour la première fois, l'association de névirapine avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) constitue un schéma thérapeutique efficace. Pour les schémas thérapeutiques initiaux à base de névirapine, on peut envisager les associations suivantes :

- névirapine/zidovudine/lamivudine ;
- névirapine/stavudine/didanosine ;
- névirapine/stavudine/lamivudine.



On peut également utiliser la névirapine dans un certain nombre d'associations thérapeutiques de seconde intention. Ces associations de seconde intention sont utilisées lorsque le schéma thérapeutique initial basé sur des produits appartenant aux deux autres classes de médicament se révèle inefficace ou qu'il est mal toléré.²⁵

Les malades sous thérapie antirétrovirale comprenant la névirapine doivent faire l'objet d'une surveillance attentive à la recherche d'effets indésirables éventuels. L'effet indésirable le plus fréquent provoqué par la névirapine consiste en une éruption cutanée qui se produit chez 16 % des sujets qui entament un traitement au long cours. Ce risque d'éruption secondaire au traitement par la névirapine est maximal au cours des six premières semaines de traitement et diminue par la suite. Dans la plupart des cas, l'éruption est bénigne à modérée et elle est soit spontanément résolutive, soit traitable sans interruption de la thérapie antirétrovirale.²⁶ Les praticiens doivent se familiariser avec les fiches d'information destinées aux prescripteurs et apprendre à évaluer la gravité de l'éruption cutanée.

On a établi l'existence d'un lien entre l'administration de névirapine et d'INTI (comme la zidovudine, la didanosine et la stavudine) et certains effets toxiques sur le foie. L'anomalie la plus souvent révélée par les examens de laboratoire au cours d'une thérapie par la névirapine consiste dans une augmentation des transaminases hépatiques. Un certain nombre de cas d'hépatite patente, parfois mortelle, ont également été attribués à la thérapie par la névirapine et les INTI. D'après les résultats d'essais cliniques comparatifs portant sur divers schémas prophylactiques antirétroviraux, l'incidence des hépatites dues à la prise de névirapine est de 1 %. La plupart de ces cas d'hépatite se sont produits au cours des huit premières semaines de traitement.

Tous les schémas thérapeutiques antirétroviraux sont susceptibles de sélectionner des populations virales pharmacorésistantes déjà présentes chez le malade ou d'entraîner de nouvelles mutations du virus. Toutefois, cette sélection sera vraisemblablement plus rapide dans le cas des médicaments pour lesquels la pharmacorésistance est liée à une mutation unique ; il s'agit notamment de la névirapine et de la lamivudine, en particulier lorsqu'on les utilise en monothérapie. La névirapine sélectionne des mutations de pharmacorésistance d'un type analogue à celles qu'induisent les INNTI, mais qui se distinguent de celles qu'entraînent les INTI et les inhibiteurs de protéase.



3.2 UTILISATION DE LA NÉVIRAPINE POUR LA PROPHYLAXIE APRÈS EXPOSITION

Bien que l'utilisation de la névirapine ne soit pas homologuée pour la prophylaxie après exposition, on l'utilise malgré tout à cette fin depuis quelques années avec d'autres antirétroviraux après exposition professionnelle ou sexuelle au VIH. Il a été récemment fait état de manifestations indésirables graves (notamment des lésions hépatiques et des réactions cutanées) attribuées à l'administration de doses multiples de névirapine prises pendant plusieurs jours ou semaines à titre de prophylaxie après exposition.²⁷ Lorsqu'on envisage de prescrire de la névirapine pour une prophylaxie après exposition, il faut peser le risque de transmission du VIH que représente l'exposition par rapport à la toxicité éventuelle des médicaments prescrits. Bien souvent, les risques que comporte l'administration de doses multiples de névirapine dans le cadre d'une prophylaxie après exposition l'emportent sur les avantages qu'on espère en tirer. Il convient donc d'éviter de prescrire de la névirapine pour une prophylaxie après exposition, d'autant plus qu'il existe actuellement d'autres thérapies antirétrovirales efficaces pour ce genre d'indication.



4. GESTION DES DONNS DE NEVIRAPINE

Il est recommandé de constituer un groupe de travail chargé d'évaluer la nécessité d'utiliser la névirapine dans les programmes de prévention de la TME et, le cas échéant, de faciliter les demandes de dons de névirapine et la coordination de ces dons. Toutes les parties susceptibles de bénéficier de ces dons doivent être représentées. Il peut s'agir non seulement d'organisations gouvernementales ou d'établissements publics, mais également d'organisations non gouvernementales ou caritatives ainsi que d'institutions universitaires. Le groupe de travail devra se pencher sur des questions telles que la politique pharmaceutique nationale, l'existence éventuelle dans le pays de brevets ou d'une homologation de la névirapine, les principes directeurs à l'intention des programmes de prévention de la TME, les circuits de distribution des médicaments, le suivi et l'évaluation des activités programmatiques et autres problèmes pratiques.

4.1 PRINCIPES DE BASE

Des principes directeurs interinstitutions pour les dons de médicaments²⁸ ont été établis afin d'améliorer la qualité des programmes de dons de médicaments. En se basant sur ce document, il importe, dans le cas des dons de névirapine, de s'assurer avec une attention toute particulière que les conditions suivantes sont remplies :

- le don de médicament doit répondre à un besoin explicite et les produits ne doivent pas être expédiés sans l'accord préalable du pays destinataire ;
- l'usage de la névirapine doit être autorisé pour la prévention de la TME dans le pays destinataire ; elle doit figurer sur la liste nationale de médicaments essentiels (toutefois, en l'absence de liste nationale, il suffit que le produit figure sur la Liste modèle de médicaments essentiels de l'OMS, ce qui est le cas de la névirapine) ;
- à l'arrivée dans le pays destinataire, les produits constituant le don doivent avoir une durée de validité d'au moins un an ;
- l'étiquette de chaque produit doit être rédigée d'une manière facilement compréhensible par les professionnels de la santé du pays destinataire ;
- l'emballage des produits constituant le don doit satisfaire à la réglementation internationale en la matière et être accompagné d'une liste détaillée qui précise le contenu de chaque carton numéroté en indiquant : la dénomination commune internationale (DCI) ou le nom générique, la forme galénique, la quantité, le numéro du lot, la date de péremption, le volume, le poids et toutes conditions de stockage particulières.



4.2 CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES RELATIVES AUX DONS DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES D'UNE MÊME ORIGINE

Comme les dons de névirapine constituent des dons de même origine (c'est-à-dire émanant d'une seule et même firme pharmaceutique), le bénéficiaire de ces dons doit veiller à un certain nombre de points supplémentaires afin d'éviter tout malentendu inutile et tout risque de perturbation du marché :^{29,30}

- le programme de dons doit avoir pour but d'aider les pays dans leur effort de parvenir à assurer un accès équitable et durable aux soins de santé essentiels, et notamment aux médicaments essentiels ;
- le programme ne doit avoir aucun caractère promotionnel ni offrir de meilleures perspectives de marché à telle ou telle entreprise commerciale au détriment des autres ;
- le don doit être fondé sur l'analyse sérieuse des besoins du pays destinataire, et le choix et la distribution de la névirapine doivent s'inscrire dans le cadre des politiques et des directives existantes en matière de prévention de la TME ; il faut améliorer le niveau du programme de prévention de la TME ; les agents de santé doivent recevoir une formation et il faut mettre en place un système de supervision, de suivi et d'évaluation ;
- les circuits ou systèmes d'approvisionnement, de distribution, de prescription, de délivrance et de notification relatifs à la névirapine doivent être définis à l'avance ;
- les coûts supplémentaires pour le pays destinataire doivent être calculés à l'avance et des dispositions doivent être prises pour en assurer le financement ;
- il faut établir les mécanismes de financement qui permettent d'assurer un accès durable à la névirapine une fois passés les cinq ans du programme de dons.

4.3 HOMOLOGATION DE LA NÉVIRAPINE

On entend par homologation le système par lequel tous les produits pharmaceutiques sont soumis à une évaluation avant commercialisation, à des autorisations de mise sur le marché et à une surveillance après commercialisation afin de s'assurer qu'ils sont conformes aux normes exigées en matière de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Cette homologation incombe à l'autorité nationale de contrôle des produits pharmaceutiques et elle est entreprise à la suite d'une demande spécifique de la firme en cause et sur la base de la documentation qu'elle fournit.

L'OMS conseille de n'exempter aucun produit pharmaceutique de ce processus d'homologation, encore que dans certaines circonstances exceptionnelles un produit puisse être dispensé d'homologation ou soumis à une homologation simplifiée.^{31,32} Dans le cas présent, il est préférable que la névirapine soit homologuée pour l'indication de prévention de la TME, même si elle l'a déjà été pour le traitement des maladies liées au VIH.



4.4 DROITS RELATIFS A LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Le prix d'un médicament dépend souvent du fait qu'il peut y avoir un brevet qui le couvre dans un pays donné.³³ Lorsqu'ils procèdent au choix des thérapies antirétrovirales destinées à être utilisées pour les programmes de prévention de la TME, qu'ils envisagent d'acquérir des médicaments essentiels et qu'ils ont à décider s'ils déposeront des demandes de dons de névirapine aux fins de la prévention de la TME, les pays doivent accorder une attention toute particulière au coût des médicaments. Même si son prix unitaire est faible, le coût de la névirapine est néanmoins à prendre en considération si l'on envisage de l'utiliser ultérieurement dans un vaste programme de prévention de la TME ou dans des programmes de traitement au long cours du VIH/SIDA.

14

4. GESTION DES DONNS DE NÉVIRAPINE

Comme on vient de le dire, le prix d'un produit pharmaceutique est souvent conditionné par l'existence d'un brevet qui le couvre dans un pays donné. Si le médicament n'est pas protégé par un brevet dans le pays, on peut procéder à l'homologation d'un générique importé d'ailleurs ou produit dans le pays. La demande de brevet pour le principe actif de la névirapine a été déposée en Europe le 16 novembre 1990 par Boehringer Ingelheim, sous le N° 90121954.3. Lorsqu'on cherche à savoir quelles sont les possibilités d'obtenir de la névirapine par les voies légales dans un pays donné, il convient de vérifier auprès de l'Office des Brevets local s'il existe un brevet couvrant ce produit. La névirapine est désormais disponible en Inde sous la forme de générique et elle sera bientôt produite au Brésil. Un service d'information sur le marché des médicaments a été mis en place par l'ONUSIDA, l'UNICEF, l'OMS et Médecins sans Frontières ; il peut être consulté pour obtenir des renseignements sur les sources des produits génériques, les prix et les possibilités d'approvisionnement.³⁴



5. BIBLIOGRAPHIE

1. WHO. New data on the prevention of mother-to-child transmission of HIV and their policy implications : conclusions and recommendations. October 2000. Available at <http://www.who.int/reproductive-health/RTIs>. Accessed March 8, 2001.
2. Boehringer Ingelheim offers Viramune[®] (nevirapine) free of charge to developing economies for the prevention of HIV-1 mother-to-child transmission. 7 July 2000. Available at <http://www.boehringer-ingelheim.com/corporate/home>. Accessed October 26, 2000.
3. UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update : December 2000. UNAIDS/00.44E – WHO/CDS/CSR/EDC/2000.9.
4. Dabis F, Msellati P, Dunn D, et al. Estimating the rate of mother-to-child transmission of HIV. Report of a workshop on methodological issues Ghent (Belgium), 17-20 February 1992. The Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. *AIDS*. 1993 ; 7 (8) : 1139-48.
5. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries : translating research into policy and practice. *JAMA*. 2000 ; 283 (9) : 1175-1182.
6. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*. 1994 ; 331 (18) : 1173-1180.
7. Kind C, Rudin C, Siegrist CA, et al. Prevention of vertical HIV transmission : additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis. Swiss Neonatal HIV Study Group. *AIDS*. 1998 ; 12 (2) : 205-10.
8. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, et al. Perinatal HIV-1 transmission : interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA*. 1998 ; 280 (1) : 55-60.
9. Cooper ER, Charurat M, Burns DN, Blattner W, Hoff R. Trends in antiretroviral therapy and mother-infant transmission of HIV. *J Acq Immune Defic Syndr*. 2000 ; 24 : 45-47.



10. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand : a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999 ; 353 : 773-780.
11. Dabis F, Msellati P, Meda N, et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso : a double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Lancet*. 1999 ; 353 : 786-792.
12. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, et al. Short course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire : a randomised trial. *Lancet*. 1999 ; 353 : 781-785.
13. Gray G. Early and late efficacy of three short ZDV/3TC combination regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV-1, Abstract LbOr5, 13th International AIDS Conference, Durban, South Africa, 9-14 July 2000.
14. Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda : HIVNET 012 randomised trial. *Lancet*. 1999 ; 354 : 795-802.
15. Wiktor SZ, Leroy V, Ekpini ER, et al. 24-month efficacy of short-course maternal zidovudine for the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission in a breast feeding population : A pooled analysis of two randomized clinical trials in West Africa, Abstract TuOrB354, 13th International AIDS Conference, Durban, South Africa, 9-14 July 2000.
16. Owor M, Deseyve M, Duefield C, et al. The one year safety and efficacy data of the HIVNET 012 trial. Abstract LbOr1, 13th International AIDS Conference Durban, South Africa, 9-14 July 2000.
17. Lallemand M, Jourdain G, LeCoeur S, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 2000 ; 343 (14) : 982-991.
18. Moodley D, on behalf of the SAINT Investigators Team. The SAINT trial : Nevirapine (NVP) versus zidovudine (ZVD) + lamivudine (3TC) in prevention of peripartum HIV transmission. Abstract LbOr 2, 13th International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
19. Bardsley-Elliot A and Perry CM. Nevirapine : a review of its use in the prevention and treatment of paediatric HIV infection. *Paediatric Drugs*. 2000 ; 2 (5) : 373-407.



20. Dorenbaum A. for the PACTG 316 Study Team. Report of results of PACTG 316 : An international phase III trial of standard antiretroviral (ARV) prophylaxis plus nevirapine (NVP) for prevention of perinatal HIV transmission. Abstract LB7, 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2001, Chicago, USA.
21. Jackson JB, Mracna M, Guay L, et al. Selection of Nevirapine (NVP) resistance mutations in Ugandan women and infants receiving NVP prophylaxis to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET-012). Abstract LbOr 13, 13th International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
22. Cunningham CK, Britto P, Gelber R, et al. Genotype resistance analysis in women participating in PACTG 316 with HIV-1 RNA > 400 copies/ml. Abstract 712, 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2001, Chicago, USA.
23. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. for the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS) 075 Study Group. Lamivudine-Zidovudine Combination for Prevention of Maternal-Infant Transmission of HIV-1. *JAMA*. 2001 ; 285 (16) ; 2083-2093.
24. WHO. Essential drugs : WHO model list (revised December 1999). WHO Drug Information. 1999 ; 13 (4) : 249-262.
25. WHO. Safe and effective use of antiretroviral treatment in adults with particular references to resource limited countries (Revised edition). WHO/HSI/2000.04.
26. Pollard RB et al. Safety profile of nevirapine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Clin Ther*. 1998 ; 20 : 1071-1092.
27. CDC. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures - worldwide, 1997-2000. *MMWR*. 2001 ; 49 (51) : 1153-1156.
28. WHO. Interagency guidelines : guidelines for drug donations (Revised edition). WHO/EDM/PAR/99.4. Available at <http://www.who.int/medicines>.
29. WHO. Interagency Pharmaceutical Coordination Group. Draft interagency statement : "Guidelines for accepting or endorsing preferential prices or donations of single-source pharmaceuticals". WHO/EDM. December 2000.



30. WHO. Guidelines on interaction with commercial enterprises to achieve health outcomes (Annex to Guidelines on working with the private sector to achieve health outcomes).

EB107/20. 30 November 2000. Available at

http://www.who.int/wha-1998/EB_WHA/PDF/EB107/ee20.pdf

31. WHO. 31st Report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Annex 6 : Guiding Principles for Small Drug Regulatory Authorities. WHO. 1990.

32. WHO. Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products : a manual for drug regulatory authorities.

WHO/DMP/RGS/98.5.

33. WHO. WHO Policy Perspective on Medicines : Globalization, TRIPS and Access to Pharmaceuticals. No.3 March 2001. WHO Geneva. Available at

<http://www.who.int/medicines/>.

34. UNAIDS/UNICEF/WHO/MSF. Prices and Sources of Selected Drugs and Diagnostic for People Living With HIV/AIDS. Joint UNAIDS-UNICEF-WHO-HTP-MSF Project, May 2001. Available at <http://www.who.int/medicines/>.

Sur Internet:

http://www.who.int/HIV_AIDS/

http://www.who.int/Reproductive_health/

Commandes :

Organisation mondiale de la Santé

Département du VIH/SIDA

20 Avenue Appia , CH-1211 Genève 27, Suisse

Tél.: +41 22 791 4654

Télécopie: +41 22 791 4834

Mél: hiv-aids@who.int