



**AMÉLIORER L'ACCÈS AUX TRAITEMENTS
ANTIRÉTROVIRAUX DANS LES PAYS
À RESSOURCES LIMITÉES:
RECOMMANDATIONS POUR UNE APPROCHE
DE SANTÉ PUBLIQUE**

RÉVISION 2003



ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
GENÈVE
2004

Ce document n'aurait pu voir le jour sans la contribution d'experts qui ont participé aux consultations ayant conduit à la formulation de ces recommandations de traitement.

L'Organisation mondiale de la Santé tient tout particulièrement à exprimer ses remerciements aux membres du Comité de rédaction qui ont conçu ce document. Au nombre des membres du Comité de rédaction, présidé par le **Professeur Scott Hammer** (*Columbia University, New York, USA*), figuraient : **Diane Havlir** (*University of California, San Francisco, USA*), **Elise Klement** (*Médecins Sans Frontières, France*), **Fabio Scano** (*WHO/IHTMISTB, Suisse*), **Jean-Ellie Malkin** (*ESTHER, France*), **Jean-François Delfraissy** (*CHU BICETRE, ANRS Paris FRANCE*), **Joep Lange** (*International AIDS Society, Suède*), **Lydia Mungherera** (*GNP+, Ouganda*), **Lynne Mofenson** (*National Institute of Health, NICHD, USA*), **Mark Harrington** (*Treatment Action Group, New York, USA*), **Mauro Schechter** (*Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brésil*), **N. Kumarasamy** (*YRG Centre for AIDS Research and Education, Inde*), **Nicolas Durier** (*Médecins Sans Frontières, Thaïlande*), **Papa Salif Sow** (*Université de Dakar, Sénégal*), **Shabir Banoo** (*Medicines Control Council, Afrique du Sud*) et **Thomas Macharia** (*Nazareth Hospital, Kenya*).

Le présent document est le fruit d'un processus de consultations d'experts, où l'on a pris en considération les données scientifiques les plus récentes et l'état des pratiques en matière de traitement du VIH/SIDA, en se focalisant spécialement sur le contexte des pays aux ressources limitées. Une fois le projet de guide élaboré par le Comité de rédaction en octobre 2003, ce document a été adressé à plus de 200 institutions et organisations partenaires à travers le monde entier pour être mis à la disposition du public qui a pu le consulter du 28 octobre au 14 novembre 2003 sur les sites web de l'OMS et de l'ITAC.

L'Organisation mondiale de la Santé tient à remercier les personnes dont les noms suivent pour leurs observations et contributions durant le processus de consultation publique : **Alexandra Calmy** (*Suisse*), **Andrew Hill** (*USA*), **Annabel Kanabus** (*Royaume-Uni*), **Anthony Amoroso** (*USA*), **Anthony Harries** (*Malawi*), **Artur Kalichman** (*Brésil*), **Bernard Taverne** (*Sénégal*), **Beverley Snell** (*Australie*), **Bess Miller** (*USA*), **Brian Eley** (*Afrique du Sud*), **Carrie Jeffries** (*USA*), **Charles Gilks** (*OMS-Suisse*), **Chris Duncombe** (*Thaïlande*), **Chris Green** (*Indonésie*), **Clement Malau** (*Australie*), **David Cohn** (*USA*), **Diana Gibb** (*Royaume-Uni*), **Emanuele Pontali** (*Italie*), **Emilia Rivadeneira** (*USA*), **Eric Van Praag** (*USA*), **Fionuala Mcculagh** (*Cameroun*), **Francis Onyango** (*WHO AFRO*), **Francois Dabis** (*France*), **Gray Sattler** (*Philippines*), **Guido Levi** (*Brésil*), **Heloisa Marques** (*Brésil*), **Herbert Peterson** (*OMS-Suisse*), **Isabelle Girault** (*Royaume-Uni*), **Jaimie Uhrig** (*Myanmar*), **Jeffrey Sturchio** (*USA*), **Joia Mukherjee** (*Haïti*), **Jonathan Cohn** (*USA*), **Jose Zuniga** (*USA*), **Karin Timmermans** (*Indonésie*), **Karyaija Barigye** (*USA*), **Keith Alcorn** (*Royaume-Uni*), **Kenji Tamura** (*OMS-Suisse*), **Kulkanaya Chokephaibulkit** (*Thaïlande*), **Lali Khotenashvili** (*WHO-EURO*), **Leon Levin** (*Afrique du Sud*), **Márcia Dal Fabbro** (*Brésil*), **Marga Vitgnes** (*Afrique du Sud*), **Marcia Rachid** (*Brésil*), **Maria Vigneau** (*OMS-Suisse*), **Marinella de la Negra** (*Brésil*), **Marta Segu** (*Espagne*), **Monica Beg** (*OMS-Suisse*), **Mukadi Ya-Diul** (*USA*), **Olavo Munhoz** (*Brésil*), **Paul Jareg** (*Norvège*), **Paula Fujiwara** (*IUATLD, France*), **Peter Anton** (*Afrique du Sud*), **Peter Godfrey-Faussett** (*Royaume-Uni*), **Pier Angelo Todo** (*Italie*), **Praphan Pranuphak** (*Thaïlande*), **Ricardo Marins** (*Brésil*), **Richard Laing** (*OMS-Suisse*), **Robin Gray** (*OMS-Suisse*), **Rosana Del Bianco** (*Brésil*), **Sailesh Upadhyay** (*Népal*), **Stephen Spector** (*USA*), **Sudarshan Kumari** (*Inde*), **Taimor Nawaz** (*Bangladesh*), **Thurma Goldman** (*USA*), **Vincent Habiyambere** (*OMS-Suisse*), **William Burman** (*Denver, USA*) et **Wladimir Queiroz** (*Brésil*). Leurs contributions ont été discutées par le Comité de rédaction, le 26 octobre 2003, et, le cas échéant, le projet de guide a été amendé en tenant compte de leurs suggestions.

L'Organisation mondiale de la Santé souhaite remercier également l'Agence Nationale de Recherche contre le SIDA, Paris (France), d'avoir accueilli la réunion du Comité de rédaction du 15 au 17 octobre 2003.

Marco Vitoria et **Jos Perriëns**, du bureau OMS/HTM/HIV de Genève (Suisse), ont assuré la coordination des travaux.

Table des matières

Abréviations _____	4
Introduction _____	5
Objectifs de ces recommandations _____	7
Quand débiter le traitement antirétroviral chez l'adulte et l'adolescent? _____	9
Schémas thérapeutiques de première intention recommandés chez l'adulte _____	11
Pourquoi changer le traitement antirétroviral chez l'adulte et l'adolescent? _____	21
Surveillance clinique et biologique _____	24
Choix des schémas thérapeutiques antirétroviraux dans le cas des échecs thérapeutiques après un traitement de première intention chez l'adulte et l'adolescent _____	27
Catégories spécifiques de patients _____	29
- Femme en âge de procréer ou enceinte _____	29
- Enfants _____	31
- Co-infections tuberculose - VIH _____	40
- Utilisateurs de drogues injectables _____	43
Adhésion au traitement antirétroviral _____	44
Surveillance de la résistance _____	46
Conclusions _____	47
Annexe A : Posologie des antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent _____	48
Annexe B : Système de classement du déficit immunitaire en pédiatrie basé sur la numération et le taux * de CD4+ en fonction de l'âge _____	49
Annexe C : Résumé des formes et doses pédiatriques de médicaments _____	50
Annexe D : Associations fixes d'antirétroviraux disponibles pour l'utilisation chez l'adulte et l'adolescent infectés par le VIH+ fin 2003 _____	60
Annexe E : Système de classement des stades de l'OMS pour l'infection et la maladie VIH chez l'adulte et l'adolescent _____	61
Annexe F : Système de classement des stades de l'OMS pour l'infection et la maladie VIH chez l'enfant _____	62
Références _____	63

Abréviations

ABC	Abacavir	NFV	Nelfinavir
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise	ONG	Organisation non-gouvernementale
ALT	Alanine aminotransférase	INNRT	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
ARV	Antirétroviral	INRT	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
ART	Traitement antirétroviral	IntRT	Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse
ATV	Atazanavir	NVP	Névirapine
BID	Deux fois par jour	PCR	Amplification génique
d4T	Stavudine	QD	Dose quotidienne
ddl	Didanosine	IP	Inhibiteur de la protéase virale
EFZ	Efavirenz	PLWH	Personnes vivant avec le HIV/SIDA
ENF (T-20)	Enfuvirtide	RTV, r	Ritonavir
NFS	Numération/formule sanguine	RTV-IP	Inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir
FTC	Emtricitabine	SQV	Saquinavir
FDC	Association à dose fixe	RT	Transcriptase inverse
HAART	Traitement antirétroviral hautement actif	TB	Tuberculose
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine	TDF	Ténofovir disoproxil fumarate
VIH ab	Anticorps anti-virus de l'immunodéficience humaine	TLC	Taux total lymphocytes
IDU	Utilisateurs de drogues injectables	ONU	Organisation des Nations Unies
IDV	Indinavir	ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA
LPV	Lopinavir	WBC	Globule blanc
TMF	Transmission mère-enfant du VIH	OMS	Organisation Mondiale de la Santé
NAM	Mutation d'analogue de nucléoside	ZDV	Zidovudine ou AZT

INTRODUCTION

L'apparition en 1996 d'un traitement antirétroviral actif (ART) a révolutionné la manière dont sont soignées les personnes vivant avec le VIH/SIDA dans les pays développés. Ces traitements ne permettent pas de guérir de la maladie et posent aux personnes vivant avec le VIH/SIDA de nouveaux problèmes spécifiques liés aux effets secondaires et à la résistance aux médicaments. Néanmoins, ils ont considérablement réduit les taux de mortalité et de morbidité, 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 ¹.

Malheureusement, la majeure partie des 40 millions de personnes qui vivent actuellement avec le VIH/SIDA habitent dans les pays en développement, où elles ne bénéficient pas de ce pronostic nettement amélioré ³⁵. L'OMS estime que fin 2003, près de 6 millions de personnes vivant dans les pays en développement ont un besoin immédiat d'un traitement antirétroviral indispensable à leur survie. En revanche, seulement 400 000 personnes parmi celles-ci ont accès à ces traitements alors que plus d'un tiers d'entre elles habitent dans un même pays : le Brésil.

Lors de la session extraordinaire de l'Assemblée générale des Nations Unies sur le VIH/SIDA, le 22 septembre 2003, l'Organisation Mondiale de la Santé a déclaré urgence sanitaire mondiale le manque d'accès au traitement antirétroviral. L'OMS appelle donc à une action sans précédent pour garantir que, d'ici à la fin 2005, 3 millions de personnes au moins auront accès au traitement antirétroviral dont elles ont besoin.

Pour atteindre cet objectif des « 3 millions d'ici 2005 », l'OMS va développer un cadre stratégique reposant sur les piliers suivants :

- une autorité globale, un partenariat et un plaidoyer solides,
- un soutien en urgence au niveau national,
- des outils normalisés simplifiés pour délivrer le traitement antirétroviral actif,
- une fourniture efficiente et fiable des médicaments et des diagnostics,
- une identification et une ré-application rapides des nouveaux savoirs et succès.

Les recommandations de traitement simplifiées et mises à jour constituent la pierre angulaire de l'objectif « 3 millions d'ici 2005 » de l'OMS. Plus directives que les précédentes recommandations en ce qui concerne les traitements de première et deuxième intention, elles tiennent compte non seulement des résultats des essais cliniques et des études d'observation sur l'efficacité et les effets secondaires des schémas thérapeutiques discutés, mais encore de l'expérience acquise par les programmes de traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées ainsi

que du coût et de l'accessibilité aux médicaments dans ces pays. Par cette approche, l'OMS souhaite aider ces pays et ces régions en relevant le défi majeur posé par la fourniture du traitement antirétroviral aux millions d'individus qui sont en attente d'un traitement immédiat ou imminent. Ce document s'attache uniquement aux recommandations pour le traitement et la surveillance des antirétroviraux ; il est toutefois l'une des composantes d'un ensemble de soins globaux diffusés au niveau national, réunissant la prévention et le traitement de l'infection opportuniste, des programmes nutritionnels, une aide psychosociale pour les personnes contaminées. Le traitement du VIH, facilité par ces recommandations, vient compléter, au niveau national, toute la série d'efforts en matière de prévention du VIH pour les personnes non contaminées.

Voici un rappel des progrès les plus récents qui ont été réalisés dans le domaine des traitements antirétroviraux et qui sont pris en compte dans l'élaboration de la présente révision :

- les nouvelles données d'essai clinique dont certaines suggèrent l'infériorité de l'efficacité virologique de l'association nucléosidique triple, AZT/3TC/abacavir (ABC) comparée au schéma de la trithérapie ou de la quadrithérapie basée sur l'éfavirenz ;
- la mise à disposition d'un nucléotidique analogue, le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) ;
- les problèmes de toxicité en ce qui concerne le composant nucléosidique double de stavudine (d4T)/didanosine (ddl) ;
- la reconnaissance croissante de l'étendue de la résistance croisée aux classes de médicaments parmi les analogues nucléosidiques et nucléotidiques ;
- l'approbation d'un nouvel analogue nucléosidique, l'emtricitabine (FTC) et d'un inhibiteur de la protéase, l'atazanavir (ATV), ainsi que les progrès de la mise à disposition et de l'expérience clinique se rapportant aux préparations d'antirétroviraux génériques de qualité supérieure, notamment dans les associations à dose fixe et les emballages rigides. (on ne prendra toutefois pas en compte l'enfuvirtide ou ENF dans la suite de ce document en raison de son coût et des exigences de son administration parentérale, qui rendent ce médicament actuellement inadapté pour les pays aux ressources limitées).

Ces recommandations de traitement font partie de l'engagement permanent de l'Organisation Mondiale de la Santé pour le traitement des personnes vivant avec le VIH/SIDA (PLWH/AIDS). La première édition de ces recommandations a été publiée et diffusée en avril 2002. Elle reflétait les meilleures pratiques de l'époque et s'appuyait sur la révision des preuves existantes. Dans ce domaine en constante évolution, l'OMS a reconnu dès le départ que ces recommandations devraient être mises à jour de manière régulière. La présente mise à jour a été effectuée afin de refléter les nouvelles données scientifiques et la réalité de l'amélioration de l'accès aux traitements antirétroviraux dans de nombreux pays.

II. OBJECTIFS DE CES RECOMMANDATIONS

Actuellement, moins de 5% des personnes qui ont besoin d'un traitement antirétroviral peuvent avoir accès à ces médicaments dans les pays en voie de développement. L'OMS estime qu'au moins 3 millions de personnes nécessitant des soins devraient pouvoir obtenir les médicaments d'ici 2005, soit une multiplication par près 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. Les impératifs de cette approche sont les suivants :

- 1) améliorer les programmes de traitements rétroviraux, avec l'objectif d'un « accès universel », c'est-à-dire que ceux qui en ont besoin, en fonction de critères médicaux, y auront accès ;
- 2) standardiser et simplifier les schémas thérapeutiques pour permettre une mise en œuvre efficace des programmes de traitement dans les pays à ressources limitées ;
- 3) veiller à ce que les programmes de traitement antirétroviral s'appuient sur les preuves scientifiques pour éviter l'utilisation de combinaisons thérapeutiques de faible qualité qui compromettent l'issue du traitement à l'échelon individuel et créent un risque d'émergence de virus résistants aux médicaments. Cependant, il est également important de considérer les réalités en termes de disponibilité des ressources humaines, d'infrastructure des systèmes de santé et de contexte socio-économique, si l'on veut élaborer des recommandations claires et réalistes.

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 dans les pays à ressources limitées. Ces recommandations s'érigent en cadre pour structurer le choix du schéma thérapeutique antirétroviral à activité et faisabilité maximales, dans la perspective d'une réponse nationale étendue pour les soins des individus contaminés par le VIH. Ce cadre vise à «standardiser» et à simplifier le traitement antirétroviral, comme on l'a fait pour le traitement antituberculeux dans les programmes nationaux de lutte contre cette maladie, sans méconnaître la relative complexité du traitement contre le VIH. Différents schémas thérapeutiques de première et de deuxième intention sont présentés, sans oublier le besoin de renforcer les systèmes de santé souvent dépourvus de moyens humains et de moyens de surveillance sophistiqués, en tentant d'optimiser la qualité et l'issue des traitements proposés.

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

III. QUAND DÉBUTER LE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT ?

Dans le cadre des programmes de traitement antirétroviral en situation de ressources limitées, l'OMS recommande de débiter le traitement chez l'adolescent et l'adulte, si leur contamination par le VIH a été confirmée et s'ils entrent dans l'un des cas suivants :

- Stade clinique avancé
 - ▶ Maladie à VIH de stade IV (stade OMS - SIDA clinique), quel que soit le nombre de CD4
 - ▶ Maladie à VIH de stade III (stade OMS) avec un nombre de cellules CD4 < 350/mm³ pour la prise de décision.
- Maladie à VIH de stade I ou II (stade OMS) avec un nombre de cellules CD4 < 200/mm³ (voir tableau A).

Ces recommandations reposent sur la justification suivante : le traitement des patients ayant une maladie à VIH de stade IV (SIDA clinique) ne doit pas intervenir uniquement en fonction de la numération des CD4, mais lorsque ce test de numération est disponible, il peut être utile pour classer les patients de stade III conformément à leurs besoins de traitement immédiat. Par exemple, la tuberculose pulmonaire peut se déclarer quel que soit le nombre de cellules CD4 ; si le nombre de CD4 se maintient à un bon niveau (par ex. : supérieur à 350/mm³), il est raisonnable de reporter le traitement et de continuer à surveiller le patient. Pour les malades de stade III, on a choisi un seuil de 350/mm³, au-dessous duquel le déficit immunitaire est clairement présent, de sorte que les patients soient choisis pour recevoir le traitement lorsque leur état clinique présage une progression rapide de la maladie. Un niveau de 350/mm³ est également conforme aux recommandations énoncées dans les autres documents généraux²⁻³. Pour les patients atteints d'une maladie à VIH de stade I ou II, la présence d'un nombre de cellules CD4 inférieur à 200/mm³ constitue une indication décisive pour le traitement.

Si la numération des CD4 est impossible, on pourra la remplacer par une numération des lymphocytes totaux et prendre un seuil égal ou inférieur à 1200/mm³ comme indicateur de la décision thérapeutique en présence d'un VIH symptomatique. Même si la corrélation entre le nombre total de lymphocytes et le nombre de CD4 est peu pertinente chez les personnes asymptomatiques, cette numération, associée par ailleurs au stade clinique, représente un indicateur utile pour le pronostic et la survie⁴⁻⁹. 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. Etant donné le coût et la complexité des tests de la charge virale, l'OMS ne recommande actuellement pas de l'utiliser en tant que test de routine pour faciliter la prise de décision de mise en route du traitement dans les pays à ressources extrêmement limitées. On espère toutefois qu'en devenant plus abordables, les méthodes de détermination de la charge virale seront rendues disponibles afin que ce complément à la surveillance du traitement soit plus facilement mis à disposition.

Il est important de noter que le système de définition de stades de l'OMS pour les maladies et infections à VIH chez l'adulte et l'adolescent a été développé il y a plusieurs années et qu'il comporte, par conséquent, des limites. A cet effet, on peut envisager des mises à niveau des programmes au plan national. Néanmoins, la présente révision se réfère à ces stades, qui constituent encore un outil privilégié pour faciliter la définition des paramètres afin de mettre en route un traitement dans les pays à ressources limitées.

TABLEAU A : RECOMMANDATIONS POUR LA MISE EN ROUTE D'UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT ATTEINTS D'UNE INFECTION À VIH DOCUMENTÉE.

Si la numération des CD4 est possible, il est recommandé de faire la numérotation initiale des CD4 et mettre en route le traitement antirétroviral chez les patients qui présentent :

- **Maladie de stade IV (stade OMS),** quel que soit le nombre de CD4
- **Maladie de stade III (stade OMS)** (y compris, sans s'y limiter, syndrome cachectique dû au VIH, diarrhée chronique d'étiologie inconnue, fièvre prolongée d'étiologie inconnue, tuberculose pulmonaire, épisodes infectieux invasifs récurrents ou épisodes de candidose buccale récurrents ou persistants) **si le nombre de CD4 est inférieur à 350/mm³ pour faciliter la prise de décision** ⁽¹⁾
- **Maladie de stade I ou II (stade OMS) avec un nombre de CD4 ≤ 200/mm³** ⁽²⁾

Si la numération des CD4 est impossible, il est recommandé de mettre en route le traitement antirétroviral chez les patients qui présentent :

- **Maladie de stade IV (stade OMS),** quel que soit le nombre total de lymphocytes
- **Maladie de stade III (stade OMS)** (y compris, sans s'y limiter, syndrome cachectique dû au VIH, diarrhée chronique d'étiologie inconnue, fièvre prolongée d'étiologie inconnue, tuberculose pulmonaire, épisodes infectieux invasifs récurrents ou épisodes de candidose buccale récurrents ou persistants) quel que soit le nombre total de lymphocytes ⁽³⁾
- **Maladie de stade II (stade OMS),** avec un nombre total de lymphocytes ≤ 1200/mm³ ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Numération de CD4 conseillée pour faciliter la prise de décision pour un traitement immédiat. Par exemple, la tuberculose pulmonaire peut se déclarer

avec n'importe quel niveau de CD4 et d'autres états peuvent être imités par des étiologies non-VIH (par exemple, diarrhée chronique, fièvre prolongée).

(2) Aucun niveau précis de CD4 $200/\text{mm}^3$ à partir duquel un traitement antirétroviral doit être mis en route n'a été défini.

(3) La recommandation de mettre en route le traitement ARV chez les patients qui présentent une maladie de stade III (stade OMS) quel que soit le nombre total de lymphocytes a été faite de façon consensuelle par des experts. Elle tient compte du besoin d'avoir une recommandation pragmatique qui permet la mise en route du traitement ARV dans les services cliniques et aux programmes antituberculeux des pays à ressources limitées. Comme certains adultes et adolescents qui présentent une maladie de stade III auront des CD4 $>200/\text{mm}^3$, ils recevront le traitement ARV

avant que le seuil de CD4 $<200/\text{mm}^3$ soit atteint. Cependant, ceci ne cause pas de problème tant que la numération des CD4 est impossible.

(4) Un nombre total de lymphocytes $\leq 1200/\text{mm}^3$ peut être pris 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 souffrant d'une infection asymptomatique par le VIH (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.

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

Les pays sont invités à employer une démarche de type santé publique pour faciliter l'extension de l'utilisation des antirétroviraux en situation de ressources limitées, comme le définit l'OMS dans sa stratégie des « 3 millions d'ici 2005 ». Cela signifie que des programmes de traitement antirétroviral devraient être mis au point pour toucher le plus possible de personnes qui en ont besoin et que le traitement antirétroviral devrait être standardisé. Il est suggéré, en particulier, que les pays sélectionnent, en vue de l'usage à grande échelle, un seul traitement de première intention et un nombre limité de traitements de deuxième intention, en sachant que les personnes réfractaires ou en échec thérapeutique avec les protocoles de première et deuxième intention devront être adressées à des médecins spécialisés qui définiront un traitement individualisé. L'utilisation de schémas thérapeutiques standardisés est une composante essentielle de l'objectif « 3 millions d'ici 2005 » qui facilitera la tâche de l'OMS dans son soutien aux pays membres pour qu'ils parviennent à réaliser ces objectifs. Telle est donc la démarche adoptée dans le présent document quant au choix des schémas thérapeutiques antirétroviraux.

Les éléments suivants doivent être pris en compte dans le choix des schémas thérapeutiques antirétroviraux, tant au niveau des programmes qu'au niveau de chaque patient : la puissance antirétrovirale du traitement, le type des effets secondaires, les exigences de la surveillance biologique, le maintien des options

futures de traitement, l'adhésion anticipée des patients, les conditions médicales co-existantes (co-infections, anomalies métaboliques, par exemple), la grossesse ou la possibilité de grossesse, les traitements concomitants (en raison des risques d'interactions), le risque de primo-infection due à des souches virales résistantes à un ou plusieurs antirétroviraux (y compris à la suite d'une exposition aux antirétroviraux donnés en prophylaxie ou en traitement), et, points capitaux, la disponibilité et le coût.

L'emploi d'antirétroviraux de qualité garantie* dans des associations à dose fixe de médicaments (FDC)** ou dans des emballages rigides*** est une autre considération majeure censée améliorer l'adhésion du patient et, par ricochet, limiter la survenue de la résistance. Cela faciliterait également le stockage des antirétroviraux et la logistique de distribution. D'autres éléments méritent une attention particulière dans les pays en développement : l'accès à un nombre limité d'antirétroviraux, la faiblesse des infrastructures sanitaires (y compris au niveau des ressources humaines), la nécessité de faire parvenir les médicaments dans les zones rurales, l'incidence élevée de la tuberculose (TB) et de l'hépatite B et/ou C et enfin la présence de plusieurs groupes et sous-types de VIH.

Dans la dernière version (avril 2002) des présentes recommandations de traitement, l'OMS demandait aux pays de choisir un schéma thérapeutique de première intention parmi plusieurs schémas thérapeutiques identifiés, composés de 2 nucléosides, associés soit à un inhibiteur non-nucléosidique, soit à de l'abacavir ou bien à un inhibiteur de protéase. Depuis la publication des recommandations d'avril 2002, de nombreux pays ont lancé les programmes antirétroviraux ; ils ont alors choisi leurs schémas thérapeutiques de première intention en tenant compte de la manière dont les facteurs énoncés ci-dessus agiraient dans leurs situations respectives. La majorité des programmes de traitement dans les pays en voie de développement ont opté pour un schéma thérapeutique composé de deux inhibiteurs nucléosidiques et d'un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse. Les schémas thérapeutiques à composants nucléosidiques triples comprenant l'abacavir n'ont pratiquement jamais été choisis en raison du coût et des problèmes d'hypersensibilité. Les schémas thérapeutiques contenant des inhibiteurs de protéase sont passés en second choix, principalement en raison de leur coût, malgré une baisse des prix. Cependant, la complexité de la logistique (certains médicaments nécessitant une chaîne du froid), le nombre élevé de comprimés et leurs effets secondaires ont été également pris en compte.

*/** Les médicaments de qualité garantie rassemblés dans des associations à dose fixe (FDC), dans le contexte du présent document, incluent des produits individuels censés satisfaire ou dépasser les normes internationales en matière de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Dans le cas d'associations médicamenteuses dont les ingrédients proviendraient de fabricants différents, les normes internationales imposent une exigence d'analyses de bioéquivalence clinique afin d'établir l'interchangeabilité thérapeutiques de ces composants. Au sujet des travaux de préqualification des antirétroviraux de

l'OMS, consulter : <http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/pilotproc/proc.shtml>.

** Les associations à dose fixe sont fondées sur le principe de l'inclusion de deux ou de plusieurs produits pharmaceutiques actifs dans une même pilule, capsule, tablette ou solution.

*** L'emballage rigide est l'inclusion de deux ou de plusieurs pilules, capsules ou tablettes sous un même emballage rigide en plastique ou en aluminium.

Si l'on examine les schémas thérapeutiques d'inhibiteurs non-nucléosidiques, le comité qui a élaboré ce projet de recommandations a pris en compte, à la fois, l'expérience clinique acquise au sujet de l'efficacité et de la toxicité des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse, la disponibilité des associations fixes (voir annexe D), le caractère non obligatoire de la chaîne du froid ainsi que la disponibilité des médicaments et de leur coût. Il a ensuite conclu que les 4 schémas thérapeutiques énumérés dans le tableau B constituent des schémas thérapeutiques antirétroviraux de première intention appropriés chez l'adulte et l'adolescent. Ces schémas thérapeutiques sont composés d'un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse analogue à la thymidine (INRT) [stavudine (d4T) ou zidovudine (ZDV)], d'un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse de la thiacytidine [lamivudine (3TC)] et d'un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNRT) [névirapine (NVP) ou éfavirenz (EFZ)].

Le choix entre la stavudine et la zidovudine devrait intervenir au niveau national, en s'inspirant de considérations locales. Il est néanmoins recommandé que les deux médicaments soient disponibles. Initialement mieux tolérée que la zidovudine, la stavudine ne nécessite pas de surveillance au niveau de l'hémoglobine. Cependant, parmi les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, elle est essentiellement associée aux cas de lipoatrophie et à d'autres troubles du métabolisme, dont l'acidose lactique [notamment en association avec la didanosine (ddl)] dans les pays développés. Elle peut aussi provoquer une neuropathie périphérique et une pancréatite. La zidovudine a également été impliquée dans des complications métaboliques mais dans une moindre mesure que la stavudine. Les effets initiaux secondaires liés au médicament sont plus fréquents avec la zidovudine (céphalées, nausées) et le médicament peut entraîner une anémie et une neutropénie aiguës, ce qui nécessite un contrôle minimal de l'hémoglobine avant et durant le traitement à la zidovudine. La stavudine peut remplacer la zidovudine en cas d'intolérance à cette dernière et vice versa (sauf dans les cas suspectés d'acidose lactique pour lesquels aucun médicament ne doit être prescrit). Toutefois, le besoin initial d'une surveillance en laboratoire moins importante pourrait favoriser, actuellement, la stavudine en tant que nucléoside choisi pour la majorité des patients bénéficiant des programmes de traitement antirétroviral des pays à ressources extrêmement limitées, cherchant à accroître rapidement l'accès au traitement.

Le 3TC est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse actif doté d'un excellent rapport d'efficacité, d'innocuité et de tolérance. Pouvant être administré une ou deux fois par jour, on le trouve incorporé dans un certain nombre d'associations fixes. L'Emtricitabine (FTC), médicament récemment autorisé, est un analogue aux éléments nucléosidiques, structurellement lié au 3TC. Partageant son profil de résistance, il peut être administré une fois par jour¹⁰. Il est actuellement à l'essai comme produit co-formulé avec du Ténofovir disoproxil fumarate (TDF). En raison de sa récente autorisation dans un nombre limité de pays, FTC n'est pas inclus dans les schémas thérapeutiques de première intention recommandés par l'OMS ; mais cela peut évoluer si l'on se réfère à l'expérience future à acquérir avec ce médicament ainsi qu'à sa disponibilité et à son coût.

Le composant nucléosidique double associant d4T/ddl n'est plus recommandé comme élément d'un schéma thérapeutique de première intention en raison de

son profil de toxicité, notamment chez les femmes enceintes¹¹. Il est également important de souligner que l'association AZT/d4T ne doit jamais être utilisée en raison de l'antagonisme prouvé entre ces deux médicaments¹².

Le TDF a une demi-vie intracellulaire longue et peut ainsi être utilisé comme élément d'une trithérapie une fois par jour. Il a été démontré que le TDF est un composant efficace des schémas thérapeutiques de première intention en association avec le 3TC et l'émtravirine (EFZ)^{13, 14}. De manière générale, il est bien toléré malgré l'apparition de possible de signes d'insuffisance rénale chez les patients recevant le TDF¹⁵⁻¹⁷. Cependant, l'expérience acquise avec ce médicament à l'échelle mondiale est relativement limitée. En outre, sa disponibilité limitée et ses coûts relativement élevés dans les pays en développement constituent toujours un problème. Par conséquent, pour les besoins des présentes recommandations thérapeutiques, son utilisation sera réservée à un traitement de seconde intention. Lorsque l'expérience, la disponibilité et les questions de coût auront été clarifiées dans les pays à ressources limitées, on pourra reconsidérer l'inclusion du TDF dans les schémas thérapeutiques de première intention recommandés par l'OMS.

Les schémas thérapeutiques à base d'inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse comptent désormais comme les associations de traitement initial prescrites les plus répandues dans le monde. Puissants et relativement simples, ils demeurent toutefois inactifs contre le VIH-2 et le VIH-1, groupe O. L'émtravirine (EFZ) et la névirapine (NVP) sont tous deux de puissants inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse. Ils ont démontré leur efficacité clinique, lorsqu'ils sont administrés dans des schémas thérapeutiques d'association appropriés. Cependant les différences de profils de toxicité, le potentiel d'interaction médicamenteuse et de coût, permettent de formuler des recommandations à la fois positives et négatives quant à leur utilisation^{13, 18-24}. La névirapine (NVP) a une incidence plus élevée de survenue d'éruptions cutanées, pouvant atteindre une certaine gravité et avoir des conséquences fatales; en outre, son risque supérieur d'hépatotoxicité peut également s'avérer fatal. Le médicament est donc moins approprié pour traiter les patients qui utilisent d'autres médicaments hépatotoxiques ou qui peuvent provoquer des éruptions cutanées, comme la rifampicine. Les principales toxicités associées à l'EFZ sont liées au système nerveux central (SCN), à la tératogénicité et aux éruptions cutanées (les éruptions cutanées, sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, restent généralement bénignes et ne requièrent, normalement, aucune interruption du traitement). Les symptômes au niveau du SNC disparaissent après 10 à 14 jours chez la plupart des patients mais pas chez tous les patients. Il convient d'éviter d'administrer l'EFZ aux personnes ayant des antécédents psychiatriques graves et aux femmes en cas de risque de grossesse ou durant leur grossesse. L'EFZ peut être considéré comme l'inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse privilégié pour les patients ayant une tuberculose. Quant à la NVP, elle peut constituer le meilleur choix pour la femme enceinte ou en âge de procréer. L'EFZ n'est pas recommandé chez la femme en âge de procréer, à moins qu'une contraception efficace ne soit garantie. Il convient cependant de souligner que l'EFZ risque d'interférer avec des pilules contraceptives à base d'œstrogène. Ce traitement pourrait être employé dès que l'on disposera de compositions à la bioéquivalence prouvée dont la qualité soit garantie.

En faisant appel à la démarche de la « formulation » à 5 médicaments du genre : (d4T ou AZT) + 3TC + (NVP ou EFZ), on obtient 4 schémas thérapeutiques possibles (cf. Tableau B) et des options pour les substitutions de médicaments en raison de leur toxicité (cf. Tableau C). Chaque schéma est considéré comme un schéma thérapeutique puissant, servant de norme thérapeutique en ce qui concerne l'efficacité; c'est pourquoi, d'autres facteurs devraient déterminer quel schéma thérapeutique un pays devrait adopter comme schéma thérapeutique principal. Le tableau B énumère certains des facteurs qui devraient être pris en compte dans la prise de décision. Les antirétroviraux administrés en FDC ou sous emballage rigide possèdent un avantage potentiel par rapport aux emballages thérapeutiques conventionnels : ils sont de bons outils pour simplifier le traitement et promouvoir l'adhésion des patients. En outre, ils peuvent minimiser les risques d'erreur de prescription, **améliorer l'adhésion des personnels** de santé aux normes de traitement, réduire les erreurs au niveau de l'administration des médicaments, optimiser la gestion des médicaments (grâce à la présence d'un nombre de produits réduit et d'une date d'expiration unique), simplifier les prévisions en matière thérapeutique, la fourniture, la distribution et le stockage des médicaments, en raison d'un besoin plus faible de produits et de volumes, et réduire le risque de mauvaise utilisation des médicaments sous forme séparée. Les FDC posent encore des défis au niveau de l'individualisation du dosage de chaque composés des individuels, du traitement des enfants et des demi-vies comparées des médicaments après l'interruption du traitement. Les exigences de surveillance biologique doivent également constituer l'un des facteurs de décision (voir section VI).

Lorsque l'association d4T/3TC/NVP ou AZT/3TC/NVP est choisie comme schéma thérapeutique de première intention, la disponibilité de l'association des deux médicaments (d4T/3TC ou AZT/3TC) est également un facteur primordial pour pouvoir utiliser un dosage réduit de la NVP durant les deux premières semaines de traitement et pour gérer certaines toxicités liées à la NVP (voir annexe D). Des médicaments supplémentaires devraient être disponibles au niveau des hôpitaux de district (niveau 2) ou des hôpitaux régionaux (niveau 3). Cette approche progressive de la disponibilité du schéma thérapeutique ARV peut être mise en parallèle avec une stratégie de surveillance du système de santé à plusieurs niveaux (voir section VI).

TABLEAU B : SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ANTIRÉTROVIRAUX DE PREMIÈRE INTENTION CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT ET CARACTÉRISTIQUES POUVANT INFLUER SUR LE CHOIX

Schéma thérapeutique ARV	Effets toxiques majeurs	Utilisation chez les femmes (en âge de procréer ou enceintes)
d4T/3TC/NVP	neuropathie liée à la stavudine, pancréatite et lipoatrophie ; hépatotoxicité liée à la NVP et éruptions cutanées graves.	Oui
AZT/3TC/NVP	intolérance GI, anémie et neutropénie liées à la zidovudine ; hépatotoxicité liée à la NVP et éruptions cutanées graves.	Oui
d4T/3TC/EFZ	neuropathie liée à la stavudine, pancréatite et lipoatrophie ; toxicité SNC liée à l'EFZ et potentiel de tératogénicité.	Non (2)
AZT/3TC/EFZ	intolérance GI, anémie et neutropénie liées à la zidovudine ; toxicité SNC liée à l'EFZ et potentiel de tératogénicité.	Non (2)

(1) Voir Section VIII.C (personnes avec tuberculose et co-infection VIH).

(2) Voir Section VIII.A (femmes en âge de procréer ou enceintes)

(3) Ces associations médicamenteuses n'ont pas été préqualifiées par l'OMS mais peuvent

être employées si des compositions de qualité garantie dont la bioéquivalence est prouvée sont disponibles.

(4) Source : Les sources et les prix des médicaments choisis et des diagnostics chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA, juin 2003 (www.who.int/HIV_AIDS)

Utilisation en cas de co-infection TB (1)	Disponibilité en association fixe de trithérapie	Surveillance biologique nécessaire	Prix pour les pays en développement dès juin 2003 (U\$/année) ⁴
Oui en phase de continuation hors rifampicine du traitement de TB. A utiliser avec précaution dans les schémas thérapeutiques à base de rifampicine (1)	Oui	Non	281-358
Oui en phase de continuation hors rifampicine du traitement de TB. A utiliser avec précaution dans les schémas thérapeutiques à base de rifampicine (1)	Oui (3)	Oui	383-418
Oui, mais l'EFZ ne devrait pas être prescrite aux femmes enceintes ou en âge de procréer, en l'absence d'une contraception effective.	Non. L'EFZ n'est pas disponible comme élément de la FDC. Cependant, une FDC partielle est disponible avec l'association d4T/3TC. (3)	Non	350-1086
Oui, mais l'EFZ ne devrait pas être prescrite aux femmes enceintes ou en âge de procréer, en l'absence d'une contraception effective.	Non. L'EFZ n'est pas disponible comme élément de la FDC. Cependant, une FDC partielle est disponible avec l'association d4T/3TC.	Oui	611-986

AUTRES POSSIBILITÉS POUR LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION Y COMPRIS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS DES VIH-2 ET VIH-1 DE GROUPE O

Schémas thérapeutiques à base d'inhibiteurs de protéase.

Alors que les schémas thérapeutiques à base d'inhibiteurs de protéase constituent des standards acceptés pour les schémas thérapeutiques initiaux dans les pays du Nord, leur coût élevé par rapport aux schémas thérapeutiques à base d'inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse rend leur utilisation problématique dans les pays à ressources limitées qui cherchent à accroître rapidement l'accès au traitement. Les avantages des schémas thérapeutiques à base d'inhibiteurs de protéase (ex. : inhibiteurs de protéase plus deux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse), sont leur efficacité clinique prouvée et des toxicités bien décrites. Leurs inconvénients consistent dans le nombre plus important de comprimés, dans les besoins en alimentation et en eau dans certains cas, dans les graves interactions médicamenteuses qui empêchent ou entraînent des complications durant le traitement contre la tuberculose utilisant la rifampicine, dans les anomalies du métabolisme et dans la nécessité d'une chaîne du froid pour les schémas thérapeutiques comportant du ritonavir. Ainsi, dans les présentes recommandations, les schémas thérapeutiques à base d'inhibiteurs de protéase sont principalement réservés au traitement de deuxième intention (voir Section VII). Ces mêmes schémas doivent être considérés en vue d'un traitement de première intention, dans les cas où on soupçonne une éventuelle résistance aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (ex. : prévalence dans la communauté >5-10%²⁵, types viraux avec insensibilité connue aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (ex. : VIH-2 ou VIH-1, groupe O) ou mauvaise tolérance à la classe d'inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse des agents. Ces considérations incluent les formulations de (d4T ou AZT) + 3TC associés soit au lopinavir/ritonavir (LPV/r), au saquinavir/ritonavir (SQV/r), à l'indinavir/ritonavir (IDV/r) ou au nelfinavir (NFV) en fonction du ou des choix dicté(s) par les priorités des programmes nationaux. On préférera les inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir en raison de leur activité élevée²⁶ et de leur faible quantité de comprimés ; mais les exigences d'une chaîne du froid et la surveillance biologique fréquente seront source de problèmes pour les pays à faibles ressources. Le LPV/r, administré selon un schéma thérapeutique bi-quotidien, est relativement bien toléré, bien qu'il provoque fréquemment une augmentation des niveaux de lipides dans le plasma. Le SQV/r peut être administré une fois par jour. Il est connu pour sa tolérance chez la femme enceinte et sa co-administration avec la rifampicine est envisageable. Un nombre élevé de médicaments figurent cependant dans les formulations actuellement disponibles et les effets secondaires gastro-intestinaux sont fréquents. Le NFV, bien que considéré comme moins efficace que le LPV/r, est une alternative acceptable qui est utilisé fréquemment chez la femme enceinte. Il ne nécessite pas d'installation de chaîne du froid. Toutefois, il est moins efficace contre le VIH-2 que d'autres inhibiteurs de la protéase virale³⁶. L'IDV/r, qui peut également être considéré comme une alternative, est, en revanche, associé à une incidence non négligeable d'effets secondaires rénaux (notamment néphrolithiase) et nécessite une hydratation importante.

Le rôle d'un nouvel IP, comme l'atazanavir (ATV), qui vient récemment d'être approuvés, reste flou à ce jour dans les pays à ressources limitées. Ce médicament présente l'avantage d'une administration quotidienne unique et ne provoque pas d'hyperlipidémie lorsqu'il est administré sans dose de rappel de ritonavir. Il peut également être accompagné d'une faible dose de ritonavir pour accroître son efficacité²⁷⁻²⁹. Il présente une alternative raisonnable mais l'expérience avec les autres inhibiteurs de protéase est plus vaste. Lorsque le coût, l'expérience et la disponibilité de l'ATV deviendront plus précis, on pourra émettre des recommandations plus précises sur ce médicament.

Schémas thérapeutiques basés sur un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse triple.

Dans l'édition de 2002 des présentes recommandations, le schéma thérapeutique AZT/3TC/abacavir (ABC) était considéré comme le plus « convivial », tant au niveau du patient que du point de vue du programme (2 comprimés par jour, sans autres interactions médicamenteuses importantes). Les principaux inconvénients rapportés concernaient l'efficacité non garantie quand la charge virale est très élevée chez des patients à un stade très avancé de la maladie, l'incertitude que les médicaments, notamment ABC, seraient disponibles à un coût abordable et le risque de réactions d'hypersensibilité mortelles à ABC. Les données récemment publiées provenant de l'étude A5095 du « AIDS Clinical Trials Group » ont démontré que l'association AZT/3TC/ABC présente un taux d'échec virologique supérieur au taux d'échec des autres associations qui lui étaient comparées (AZT/3TC/EFZ ou AZT/3TC/ABC/EFZ) : 21% par rapport à 10%, respectivement, avec une moyenne de suivi de 32 semaines³⁰. Il importe de noter que des différences importantes de résultat virologique ont été observées chez des personnes ayant des charges virales supérieures ou inférieures à 100 000 copies d'ARN VIH /ml. Cette étude en aveugle a été appliquée conformément aux deux schémas comportant l'EFZ. L'intégration de ces constatations dans la pratique clinique et la politique de recommandations doit cependant tenir compte des avantages perçus d'un schéma thérapeutique nucléosidique triple, mais, de son intérêt dans le traitement de la co-infection par la tuberculose. Il convient aussi de noter que l'efficacité de l'association AZT/3TC/ABC dans l'étude A5095 était comparable aux études préalablement rapportées de ce schéma thérapeutique pour des personnes qui n'ont jamais suivi de traitement^{85,86} et que dans l'A5095 le nombre de CD4 était comparable aux schémas contenant l'EFZ. Elle doit toutefois être sérieusement prise en compte, même si son infériorité virologique par rapport aux schémas thérapeutiques basés sur l'éfavirenz, est prouvée dans un essai directement comparatif qui place l'association d'un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse triple à un rang inférieur. Elle peut être utile, lorsque, par exemple, les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse ne peuvent pas être utilisés en raison d'une intolérance ou d'une résistance médicamenteuse et que des schémas thérapeutiques à base d'inhibiteurs de protéase ne sont pas disponibles. En particulier, ce schéma thérapeutique constitue une alternative viable pour la gestion des patients atteints de tuberculose lorsque des traitements antirétroviraux et anti-tuberculeux sont co-administrés. Pour les besoins des présentes recommandations, une alternative secondaire est prise en compte pour le traitement initial dans des situations spécifiques (ex. : co-infection TB active, infection VIH-2). Il faut également noter que l'essai en cours du DART fournira des informations supplémentaires essentielles en ce qui concerne la sécurité de AZT/3TC/ABC par rapport à AZT/3TC/TDF et AZT/3TC/NVP chez 3000 patients naïfs traités en Afrique⁸⁴.

Il ne faut pas considérer que tout schéma thérapeutique à base d'inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse triple est comparable à n'importe quel autre et l'association d'inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse triple a besoin d'être évaluée pour chaque schéma. Preuve en est l'étude récemment présentée sur l'association TDF/3TC/ABC administrée une fois par jour. Cette étude a mis en évidence un taux d'échec virologique important (49%) et une forte incidence de mutation de K65R, une mutation qui confère une résistance croisée aux analogues non-nucléosidiques AZT³¹. Sur la base de ces données, cette association spécifique devrait être évitée. De la même manière, dans une étude pilote portant sur 24 patients, l'association TDF/ddI/3TC à une dose quotidienne a abouti à un taux d'échec virologique de 91% et à une incidence élevée de mutation de K65R³². Une autre étude récente a rapporté une faible efficacité et une fréquence élevée d'évènements indésirables avec d4T/ddI/ABC³³. Il convient donc d'éviter ces associations.

V. POURQUOI CHANGER LE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT ?

On peut être amené à changer le traitement antirétroviral, soit en raison de sa toxicité, soit à cause de l'échec du traitement.

TOXICITÉ.

La toxicité est liée à l'incapacité de tolérer les effets secondaires associés aux médicaments et à un dysfonctionnement important des organes qui peut en résulter. La surveillance de ces manifestations peut être clinique, d'après l'interrogatoire du patient et l'examen physique, et peut aussi inclure un petit nombre d'analyses biologiques correspondant aux associations thérapeutiques utilisées et en fonction des possibilités locales.

Si un changement du schéma thérapeutique est nécessaire en raison d'un échec, il faut avoir recours à une nouvelle combinaison de deuxième intention. Si la toxicité est liée à un médicament particulier présent dans le schéma thérapeutique, on peut remplacer le médicament responsable par un autre qui n'a pas les mêmes effets secondaires [par exemple : substitution de la stavudine par la zidovudine (pour l'anémie) ou de la NVP par l'EFZ (pour la toxicité SNC ou pour la femme enceinte)]. Etant donné le nombre limité de possibilités d'associations ARV disponibles dans les pays à ressources limitées, il est préférable de privilégier la substitution de médicaments lorsque cela est possible, de façon à ce que le passage prématuré à des schémas thérapeutiques totalement nouveaux soit minimisé. Le tableau C dresse la liste des options de changements de médicaments de première intention pour la toxicité des quatre associations thérapeutiques énumérées dans le tableau B. Pour les situations mettant en jeu le pronostic vital ou des situations cliniques plus complexes, il est recommandé de se référer aux centres hospitaliers régionaux ou de district.

ÉCHEC DU TRAITEMENT.

L'échec thérapeutique peut être défini soit cliniquement par la progression de la maladie, soit au plan immunologique en mesurant le nombre de CD4 et/ou virologique en mesurant la charge virale. La progression clinique de la maladie doit être différenciée du syndrome de reconstitution immunitaire, phénomène rapidement observé à la mise en place des ARV (cf. réf.). Ce syndrome est caractérisé par l'apparition de signes et de symptômes évoquant une maladie opportuniste quelques semaines après la mise en place du traitement antirétroviral dans le cas d'une immunodéficience avancée, correspondant à une réponse inflammatoire à une infection opportuniste sous-clinique préalable. Il est également possible que cette reconstitution immunologique conduise au développement de manifestations atypiques de certaines infections opportunistes.

TABEAU C : EFFETS TOXIQUES MAJEURS DES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ANTIRÉTROVIRAUX DE PREMIÈRE INTENTION ET DES SUBSTITUTIONS DE MÉDICAMENTS RECOMMANDÉES

Schéma thérapeutique	Toxicité	Substitution de médicament
d4T/3TC/NVP	<ul style="list-style-type: none"> • neuropathie ou pancréatite liée à la stavudine • lipoatrophie liée à la stavudine • hépatotoxicité grave liée à la NVP • éruptions cutanées graves liées à la NVP (mais non mortelle) • éruptions cutanées graves liées à la NVP (syndrome de Stevens-Johnson) 	<ul style="list-style-type: none"> • Changement stavudine par zidovudine • Changement stavudine par TDF ou ABC ⁽²⁾ • Changement NVP par EFZ (sauf chez la femme enceinte) • Changement NVP par EFZ • Changement NVP par PI ⁽¹⁾
AZT/3TC/NVP	<ul style="list-style-type: none"> • intolérance gastro-intestinale persistante associée à la zidovudine ou toxicité hématologique grave • hépatotoxicité grave liée à la NVP • éruptions cutanées graves liées à la NVP (mais non mortelle) • éruptions cutanées graves liées à la NVP (syndrome de Stevens-Johnson) 	<ul style="list-style-type: none"> • Changement zidovudine par stavudine • Changement NVP par EFZ (sauf chez les femmes enceintes. En pareille situation, changement par NFV, LPV/r ou ABC.) • Changement NVP par EFZ • Changement NVP par PI ⁽¹⁾
d4T/3TC/EFZ	<ul style="list-style-type: none"> • neuropathie ou pancréatite liée à la stavudine • lipoatrophie liée à la stavudine • toxicité CNS persistante liée à l'EFZ 	<ul style="list-style-type: none"> • Changement stavudine par zidovudine • Changement stavudine par TDF ou ABC ⁽²⁾ • Changement EFZ par NVP
AZT/3TC/EFZ	<ul style="list-style-type: none"> • Intolérance gastro-intestinale persistante relative à la zidovudine ou toxicité hématologique grave • toxicité CNS persistante liée à l'EFZ 	<ul style="list-style-type: none"> • Changement zidovudine par stavudine • Changement EFZ par NVP

⁽¹⁾ IP peut être LPV/r ou SQV/r. IDV/r ou NFV peut être considéré comme des alternatives (voir texte).

⁽²⁾ L'arrêt de la stavudine ne fait généralement pas regresser la lipoatrophie mais peut ralentir sa progression. TDF et ABC peuvent être considérés comme des alternatives mais leur disponibilité est actuellement réduite en situation de ressources limitées. En l'absence de TDF ou d'ABC, la ddl ou l'AZT représentent des alternatives thérapeutiques à ne pas négliger.

Les définitions de l'échec de traitement lié aux critères cliniques et aux CD4 sont indiquées dans le Tableau D. Les charges virales n'étant généralement pas disponibles dans les pays à ressources limitées, il est recommandé que les programmes utilisent principalement les critères cliniques et la numération des CD4 lorsqu'ils sont disponibles pour définir l'échec thérapeutique. De la même manière, les tests de résistance médicamenteuse ne faisant pas encore partie de la routine du suivi médical dans les pays à ressources limitées, ils ne sont pas pris en compte dans ces recommandations. On admet que dans les pays en développement l'échec thérapeutique sera reconnu plus tard (fonction uniquement de critères cliniques et/ou de numération des CD4). Cette attitude peut entraîner une plus grande fréquence de mutations de résistance médicamenteuse avant le changement de schéma thérapeutique. Cela peut compromettre l'inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse du nouveau schéma thérapeutique par le biais de la résistance croisée à la classe de médicaments. (Voir Section VII).

TABLEAU D : DÉFINITION DES CRITÈRES CLINIQUES ET DE LA NUMÉRATION DES T-CD4+ DE L'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT VIH+

Signes cliniques d'un échec thérapeutique	Critère de numération des CD4 en cas d'échec thérapeutique
<ul style="list-style-type: none"> • Apparition d'une nouvelle infection opportuniste ou d'une pathologie maligne signifiant une progression clinique de la maladie. Cela doit être différencié du syndrome de reconstitution immunitaire qui peut se produire dans les trois premiers mois de la mise en place d'ART.⁽¹⁾ Ce dernier ne signifie par un échec thérapeutique et l'infection opportuniste doit être traitée de manière habituelle, sans modifier le schéma thérapeutique antirétroviral. • Récidive d'une infection opportuniste antérieure.⁽²⁾ • Apparition ou récidive de condition de stade III de l'OMS (y compris, sans s'y limiter, syndrome cachectique dû au VIH, diarrhée chronique d'étiologie inconnue, fièvre prolongée d'étiologie inconnue, épisodes infectieux invasifs récurrents ou épisodes de candidose buccale). 	<ul style="list-style-type: none"> • Retour des lymphocytes CD4 à la valeur de pré-traitement ou une valeur inférieure en l'absence d'une infection concomitante pouvant expliquer une baisse transitoire de CD4.⁽³⁾ • Chute de 50% par rapport à la valeur maximale de CD4 sans traitement sans autre infection concomitante pouvant expliquer la baisse transitoire de CD4.⁽³⁾

¹ Le Syndrome de Reconstitution Immunitaire (SIR) est caractérisé par l'apparition de signes et de symptômes d'une maladie opportuniste quelques semaines après la mise en place du traitement antirétroviral dans le cas d'une immunodéficience avancée, correspondant à une réponse inflammatoire à une infection opportuniste sous-clinique préalable. Il est également possible que cette reconstitution immunologique conduise au développement de présentations atypiques de certaines infections opportunistes.

² La récurrence de tuberculose (TB) peut ne pas représenter une progression de la maladie VIH car une réinfection peut se produire. Evaluation clinique nécessaire.

³ Si le patient souffre d'une forme asymptomatique de la maladie, l'échec thérapeutique est défini par le critère de numération de CD4 uniquement. Il convient de prendre en compte une numération CD4 si les ressources le permettent.

VI. SURVEILLANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

L'OMS recommande que dans les pays à ressources limitées, l'évaluation clinique de base avant la mise en place des antirétroviraux prenne en compte les points suivants : antécédents médicaux, identification des infections liées au VIH actuelles et passées, identification des conditions médicales co-existantes (tuberculose ou grossesses par exemple), qui peuvent interférer sur le début de la mise en place et sur le choix de l'antirétroviral, examen clinique et symptômes et signes physiques présents. La tuberculose active devra être traitée conformément aux programmes nationaux de contrôle de la tuberculose.

Afin de faciliter l'accès aux antirétroviraux dans les pays à ressources limitées, l'OMS a échelonné sur plusieurs niveaux ses recommandations de surveillance en commençant par le centre de soins de la communauté principal (niveau 1), l'hôpital de district (niveau 2) et les niveaux de centre hospitalier régional (niveau 3) (Tableau E). L'OMS reconnaît l'importance de la surveillance biologique pour mesurer l'efficacité et l'innocuité des ARV mais ne souhaite pas recommander la mise en place d'infrastructures biologiques restreintes pour ces tests (ce qui pourrait créer des freins excessifs dans l'amélioration de l'accès aux ARV.

TABLEAU E : NIVEAUX DES LABORATOIRES POUR LA SURVEILLANCE DES ANTIRÉTROVIRAUX DANS LES PAYS À RESSOURCES LIMITÉES ⁽¹⁾

Niveau du centre de soins principal (niveau 1)	Niveau de l'hôpital de district (niveau 2)	Niveau de centre hospitalier régional (niveau 3)
Test rapide Ac anti VIH	Test rapide Ac anti VIH	Test rapide Ac anti VIH
Hémoglobine (si AZT est prescrite) ⁽²⁾	Confirmation d'un test rapide Ac anti VIH indéterminé via une deuxième méthode sérologique	NFS
Test de grossesse ⁽⁴⁾	NFS	T-CD4+ ⁽³⁾
Transfert au frottis d'expectoration pour la tuberculose (si analyse microscopique non disponible).	T-CD4+ ⁽³⁾	Tests biochimiques (y compris, mais sans s'y limiter, électrolytes, fonction rénale, enzymes du foie, lipides)
	ALT	Test de grossesse ⁽⁴⁾
	Test de grossesse ⁽⁴⁾	Frottis d'expectoration pour la tuberculose
	Frottis d'expectoration pour la TB	Test de la charge virale ⁽⁵⁾

¹ Ce tableau ne tient compte que des tests qui sont souhaitables pour une surveillance correcte de la toxicité, de l'efficacité des antirétroviraux, et de deux

conditions concomitantes importantes (grossesse et tuberculose). Il n'est pas destiné à être exhaustif en ce qui concerne l'ampleur totale des capacités de

diagnostic dans le traitement complet des personnes contaminées par le VIH. D'autres ressources sont disponibles pour ces considérations.

² Dans les centres de soins principaux, où des laboratoires ne sont pas disponibles, ou en l'absence d'hémoglobinométrie en laboratoire, l'échelle colorimétrique de l'hémoglobine de l'OMS peut être utilisée conjointement avec les signes cliniques pour évaluer l'anémie (voir pour plus de détails www.who.int/bct/).

³ L'amélioration de l'accès aux antirétroviraux dans le cadre de la stratégie de l'objectif « 3 millions d'ici 2005 » de l'OMS ne nécessite pas de disponibilité uniforme de test des CD4 (cf. les présentes recommandations). Toutefois l'OMS coopèrera avec

les pays membres pour en faire une réalité, étant donné l'utilité de ce test dans la surveillance des patients .

⁴ L'EFZ ne devrait pas être prescrite aux femmes en âge de procréer sans la garantie d'une contraception appropriée ni aux femmes enceintes au cours du premier trimestre de leur grossesse.

⁵ Étant donné le coût et les problèmes techniques liés au test de la charge virale, ce test n'est pas actuellement recommandé comme partie intégrante des présentes recommandations ; grâce à des technologies moins complexes et moins coûteuses, les centres régionaux seront en mesure à moyen terme d'acquérir ces dispositifs vu leur efficacité dans l'évaluation de l'échec thérapeutique.

Cette section s'intéresse à la surveillance clinique et biologique de base indiquée pour les schémas thérapeutiques de première intention recommandés par l'OMS et décrits dans le tableau B. Ces recommandations sont destinées à être mises en place dans les centres de soins communautaires et/ou au niveau des hôpitaux de district, de concert avec le soutien des centres hospitaliers régionaux. Les responsables des programmes nationaux travaillant avec l'OMS pour mettre en place l'objectif « „3 millions d'ici 2005 » », auront besoin de définir des politiques spécifiques à leur pays respectif, en tenant compte de la manière dont le traitement sera mis en place pour chaque patient, en fonction de chaque région. De la même façon, il restera des décisions à prendre au niveau du programme national au sujet des interactions spécifiques des niveaux de systèmes de fourniture de soins permettant d'optimiser l'efficacité et l'innocuité des antirétroviraux.

Les évaluations cliniques et biologiques sont nécessaires avant la mise sous traitement ARV et durant le traitement. De nombreuses études conduites dans les pays développés et en développement ont démontré une forte corrélation entre le chiffre total de lymphocytes et Hgb avec le niveau de CD4 chez les patients présentant des symptômes 4-9 (cf. réf.). Cela signifie que même si le test de numération des CD4 n'est pas disponible, des outils simples, comme la mesure de l'hémoglobine et le chiffre total de lymphocytes, peuvent être utilisés en guise de marqueurs de substitution laboratoire pour débiter les ARV dans les pays à ressources limitées. Pour les quatre schémas thérapeutiques de première intention, l'évaluation clinique de base est la même et doit inclure :

- ▶ les stades de la maladie VIH
- ▶ la détermination des conditions médicales concomitantes (par exemple TB, grossesse, maladie psychiatrique majeure)
- ▶ le détail des médicaments concomitants y compris les traitements traditionnels
- ▶ le poids
- ▶ l'évaluation de l'adhésion des patients au traitement

L'évaluation clinique, une fois le traitement commencé, devrait inclure :

- ▶ l'évaluation des signes/symptômes des effets toxiques des médicaments (voir tableau D)
- ▶ l'évaluation de l'adhésion
- ▶ l'évaluation de la réponse au traitement
- ▶ le poids

les considérations relatives à la surveillance biologique de base sont énumérées dans le tableau F.

TABLEAU F : ÉVALUATION BIOLOGIQUE DE BASE POUR LES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES DE PREMIÈRE INTENTION ANTIRÉTROVIRAUX AU NIVEAU DES CENTRES DE SOINS COMMUNAUTAIRES PRINCIPAUX (NIVEAU 1) ET DES CENTRES HOSPITALIERS DE DISTRICT (NIVEAU 2)

Schéma thérapeutique	Évaluation biologique de base (pré-traitement)	Évaluation biologique du traitement
d4T/3TC/NVP	Souhaitable mais non nécessaire : T-CD4	Détermination dirigée sur le symptôme de l'ALT pour la toxicité Si CD4 disponible quotid. pendant 6 à 12 mois, pour efficacité du traitement
AZT/3TC/NVP	Recommandé : Hgb Souhaitable mais non nécessaire : NFS, CD4	Détermination dirigée sur le symptôme de Hgb, NFS, ALT pour la toxicité Si CD4 disponible quotid. pendant 6 à 12 mois, pour efficacité du traitement
d4T/3TC/EFZ	Test de grossesse (obligatoire) Souhaitable mais non nécessaire : T-CD4	Test dirigé sur le symptôme mais pas nécessaire en routine pour la toxicité Si CD4 disponible quotid. pendant 6 à 12 mois, pour efficacité du traitement
AZT/3TC/EFZ	Test de grossesse (obligatoire) Recommandé : Hgb Souhaitable mais non nécessaire : NFS, CD4	Détermination dirigée sur le symptôme de Hgb, NFS pour la toxicité Si CD4 disponible quotid. pendant 6 à 12 mois, pour efficacité du traitement

Nécessité d'améliorer les dispositifs laboratoires

L'OMS reconnaît les limites actuelles sur les dispositifs laboratoires dans les pays à ressources limitées et le plan d'amélioration de l'accès objectif « 3 millions d'ici 2005 » est conçu pour faire avancer les conditions actuelles sur place. L'OMS coopèrera avec les pays membres et les responsables des programmes biologiques pour améliorer l'infrastructure des laboratoires au niveau national afin d'obtenir une disponibilité uniforme du test des CD4, une plus large disponibilité de l'hématologie automatisée et des tests chimiques et la disponibilité régionale de la charge virale. Cela nécessitera de choisir des méthodologies rentables et uniformes au niveau national et d'assurer des fournitures et une maintenance d'équipement réactives.

VII. CHOIX DES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ANTIRÉTROVIRAUX DANS LE CAS DES ÉCHECS THÉRAPEUTIQUES EN ASSOCIATION DE PREMIÈRE INTENTION CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT

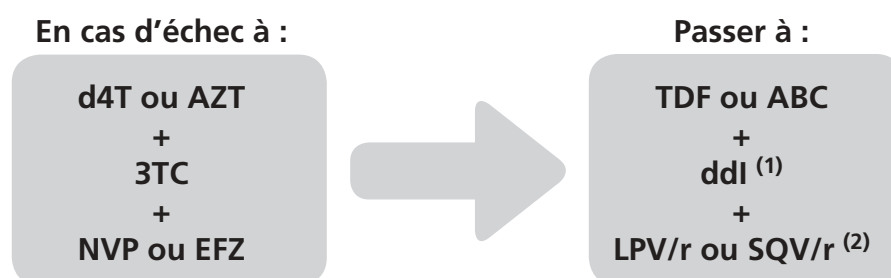
L'OMS recommande que le schéma thérapeutique complet passe d'un schéma thérapeutique d'association de première intention à une association de deuxième intention en cas d'échec thérapeutique. Le nouveau schéma thérapeutique devra employer des médicaments qui conservent leur activité vis-à-vis de la souche virale présente chez le patient. Pour bien faire, il devra 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.

La figure 1 indique le schéma thérapeutique de deuxième intention envisageable chez l'adolescent ou l'adulte pour chacun des traitements de première intention identifié dans le tableau B. Lorsque l'association (d4T ou AZT) + 3TC est utilisée comme partie du schéma thérapeutique de première intention, la résistance croisée entre analogues nucléosidiques peut compromettre l'action d'autres composants nucléosidiques doubles dans le schéma thérapeutique de deuxième intention, notamment en cas d'échec virologique ancien. Dans ce cas, il faut faire des choix empiriques basés sur les tests pour obtenir une activité antivirale puissante. Étant donné la résistance croisée qui existe entre la stavudine et la zidovudine, les schémas thérapeutiques de deuxième intention qui peuvent offrir plus d'activité comprennent l'association TDF/ddl ou ABC/ddl. Les problèmes de coût ou d'hypersensibilité médicamenteuse avec l'ABC sont un problème important et une co-résistance à AZT/3TC de haut niveau confère une susceptibilité réduite à l'ABC. L'activité antivirale au TDF peut être compromise par de multiples mutations aux analogues nucléosidiques (NAM) mais conserve son activité par rapport aux souches virales résistantes à un nucléosidique. Il est administré une fois par jour, comme le ddl, et a donc un intérêt certain. Le TDF augmentant les niveaux de concentration de la ddl, la dose de ce dernier devrait être réduite lorsque les deux médicaments sont administrés ensemble, afin de réduire le risque de toxicité dû à ddl (ex. : neuropathie et pancréatite).

Compte tenu de la diminution de l'activité de la plupart des composants nucléosidiques de deuxième intention, un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir (IP/r) [lopinavir (LPV)/r, saquinavir (SQV)/r, ou indinavir (IDV)/r,] est préféré

au nelfinavir (NFV) dans les schémas thérapeutiques de deuxième intention étant donné leur efficacité ²⁶. Le NFV seul peut être considéré comme une alternative si un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir n'est pas disponible, si la chaîne du froid ne peut pas être respectée ou s'il y a une contre-indication clinique à l'utilisation d'un autre inhibiteur de protéase. Bien qu'elle constitue une option efficace, l'association IDV/r a des effets secondaires rénaux non négligeables et ne devrait donc être considérée que comme une alternative. Comme indiqué plus haut, le rôle et la disponibilité de l'association ATV/r dans les pays en développement ne peuvent pas être entièrement précisés à l'heure actuelle.

FIGURE 1 : SCHEMAS THERAPEUTIQUES DE DEUXIEME INTENTION RECOMMANDÉS CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT EN CAS D'ÉCHEC DES SCHEMAS THERAPEUTIQUES ARV DE PREMIERE INTENTION



(1) La dose de ddl doit être réduite de 400 mg à 250 mg lorsque ce médicament est co-administré avec du TDF.

(2) Les associations LPV/r et SQV/r nécessitent une chaîne du froid fiable. Le NFV peut être considéré comme une alternative en situation de ressources limitées sans chaîne du froid.

En cas d'échec thérapeutique en première intention d'un schéma thérapeutique avec un inhibiteur de protéase, le choix d'un autre schéma thérapeutique dépend de la raison du choix initial du traitement avec un inhibiteur de protéase. Si la raison suspectée est la résistance aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse ou une infection VIH-2, le choix d'un autre schéma thérapeutique n'est pas systématique. Ainsi, les options dépendent ici des contraintes posées par l'état clinique du patient et les prises antérieures d'ARV, par le manque de tests évaluant la résistance aux ARV (génotype) pour une gestion individualisée et par les différentes combinaisons d'ARV disponibles propres à un d'un pays donné.

L'échec thérapeutique d'un traitement à base d'inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse triple est plus simple à gérer, d'autant que deux classes majeures de médicaments (inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse et inhibiteurs de protéase) auront été épargnées. On pourra donc encore considérer une alternative de INNRT, IP/r-IP + INNRT +/- (par exemple : ddl et/ou TDF), si le médicament est disponible.

VIII. CATÉGORIES SPÉCIFIQUES DE PATIENTS

A. FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER OU ENCEINTE

Comme principe de base pour le traitement d'une femme en âge de procréer ou enceinte, on partira de décisions thérapeutiques exclusivement basées sur le fait que cette femme a besoin d'un traitement antirétroviral et répond aux critères pour recevoir un tel traitement, comme cela est mentionné à la section III. La grossesse ou l'allaitement posent des questions supplémentaires concernant la toxicité pour la mère et l'enfant et le choix de l'antirétroviral ainsi que celle de la transmission mère-enfant du VIH. Toutes ces questions doivent être abordées dans l'objectif d'assurer un traitement optimal afin de préserver la santé de la mère. Le schéma thérapeutique de première intention recommandé par l'OMS est donc le suivant :

- ▶ **(d4T ou AZT) + 3TC + NVP** 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. L'EFZ doit donc être évité chez ces femmes en raison de son risque tératogène. Les femmes sous traitement antirétroviral qui ne souhaitent pas être enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace et appropriée qui diminue la probabilité de grossesse non désirée. Quand une contraception efficace peut être garantie, le schéma thérapeutique peut comporter EFZ comme inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.
- ▶ Les femmes qui reçoivent un traitement antirétroviral et qui sont enceintes doivent poursuivre leur traitement, à l'exception d'EFZ qui doit être arrêté et remplacé par NVP si la femme considérée est dans le premier trimestre de sa grossesse et si EFZ faisait partie du schéma thérapeutique.
- ▶ En cas de grossesse, si la femme n'était pas traitée auparavant et justifie pour elle même un traitement, 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 malgré tout sur les risques potentiels pour le fœtus et le traitement doit alors être mis en route.
- ▶ L'association d'inhibiteurs nucléosidiques d4T + ddl doit être évitée pendant la grossesse et ne doit être utilisée que si aucun autre traitement n'est possible, en raison des risques accrus d'acidose lactique qu'elle présente chez la femme enceinte. Les cas symptomatiques d'hépatotoxicité et d'éruptions cutanées graves associés à NVP, bien que rares, sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme et plus fréquents chez la femme avec un nombre de CD4 plus élevé ($>250/\text{mm}^3$)⁵⁴⁻⁵⁷. On ne sait pas si la grossesse prédispose la femme à ce type de toxicité, mais des cas ont été signalés chez des femmes enceintes^{58,59}.

Une question importante, qui s'est posée ces deux dernières années, concerne l'impact potentiel du traitement prophylactique par NVP, administré en prévention de la TMF, sur le traitement ultérieur de la mère et de son enfant contaminé. Cette question se pose en raison de l'association d'une mutation ponctuelle unique avec une résistance à NVP. Des mutations associées à une résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ont été détectées dans les virus plasmatiques chez 20 % environ des femmes après un traitement prophylactique par une dose unique de NVP, 6 semaines après l'accouchement; des taux plus élevés de virus mutants ont été détectés 6 semaines après l'accouchement (67 %) lorsque les femmes avaient reçu deux doses au lieu d'une dose unique de NVP au cours de l'accouchement pour la prévention de la transmission^{60,62}. En outre, une résistance à NVP peut se développer, y compris chez les femmes traitées par des antirétroviraux complémentaires si elles présentent une répllication virale détectable au moment de l'administration de la dose unique de NVP; une résistance génotypique à NVP a été détectée 6 semaines après l'accouchement chez 15 % des femmes ayant reçu une dose unique de NVP ainsi que chez celles ayant reçu l'AZT administrée soit dans le cadre d'associations d'antirétroviraux pendant la grossesse soit au cours de l'accouchement^{63,64}. De même, une résistance à 3TC est également associée à une mutation unique. Dans une étude au cours de laquelle 3TC a été ajoutée au traitement par l'AZT, à 32 semaines de grossesse chez des femmes enceintes en France, la mutation de résistance à 3TC, M184V, a été observée 6 semaines après l'accouchement chez 39 % des femmes⁶¹; une résistance à 3TC a également été détectée une semaine après l'accouchement chez 12 % des femmes ayant reçu 4 semaines de traitement par AZT /3TC pour la prévention de la TMF dans l'étude PETRA⁶⁵. Aucune résistance à l'AZT ou au 3TC n'a été observée en cas d'administration de AZT /3TC pendant l'accouchement/une semaine après l'accouchement dans l'étude SAINT conduite en Afrique du Sud^{62,65}.

Les conséquences cliniques de la sélection de ces mutations de résistance en termes de réponse de la femme ou de l'enfant infecté au traitement antirétroviral futur sont inconnues. Si ces mutations s'atténuent avec le temps, elles restent sans doute archivées dans des sous-populations virales mineures et elles sont susceptibles de ré-émerger en cas d'introduction d'un schéma thérapeutique ultérieur contenant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ou 3TC. Des études sont en cours et d'autres sont prévues pour répondre à la question de savoir si un traitement prophylactique par une dose unique de NVP compromet le traitement antirétroviral hautement actif ultérieurement par des schémas thérapeutiques à base d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Il s'agit de l'une des questions les plus importantes à laquelle la recherche doit répondre.

Dans l'attente de données permettant de répondre de manière certaine à ces questions, les femmes qui ont reçu précédemment un traitement prophylactique par une dose unique de NVP ou par 3TC pour la prévention de la TMF, doivent être considérées comme éligibles pour des schémas thérapeutiques à base d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et ne doivent pas se voir refuser l'accès à un traitement leur permettant de rester en vie.

Plusieurs programmes nationaux envisagent déjà d'utiliser de courtes cures de tri-thérapie pour la prévention de la TMF, chez les femmes qui n'ont pas encore besoin de traitement pour leur propre infection à VIH, et d'arrêter le traitement après

l'accouchement si la femme ne souhaite pas poursuivre le traitement pour se soigner elle-même. L'utilisation d'associations thérapeutiques hautement actives dans ce type de situation devrait empêcher l'émergence d'une résistance aux médicaments et également être très efficace en termes de réduction de la transmission périnatale du VIH au nourrisson. Néanmoins, cette intervention expose également la mère et le fœtus à des toxicités médicamenteuses potentielles dans des situations où le traitement n'est pas nécessaire à la santé maternelle. Des études sont en cours pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de cette approche pour la femme et son enfant, en particulier au regard de la prévention de la TMF chez les femmes qui allaitent leur enfant.

Pour rappel : si l'on préfère une option à base d'inhibiteur de la protéase virale à un schéma thérapeutique à base d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse pendant la grossesse, SQV/r ou NFV sont des choix raisonnables compte tenu des données d'innocuité disponibles dans la grossesse.

Il est à noter que les ARV peuvent accroître ou diminuer la biodisponibilité des hormones stéroïdes présentes dans les contraceptifs hormonaux. Les quelques données disponibles donnent à penser que les interactions potentielles entre de nombreux ARV (notamment certains inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et antiprotéases (IP)) et contraceptifs hormonaux peuvent modifier l'innocuité et l'efficacité des uns comme des autres. On ne sait pas si l'efficacité des contraceptifs injectables à base de progestatifs exclusivement (tels que l'acétate de médroxyprogestérone-retard et l'éthanalate de noréthystérone) serait compromise. En effet, ils entraînent une augmentation de la concentration hormonale dans le sang plus élevée que d'autres contraceptifs à seul progestatif ou que les oestroprogestatifs oraux. Des études sont en cours pour examiner les interactions potentielles entre l'acétate de médroxyprogestérone-retard et certains IP et INNTI. Donc, si une femme traitée par ARV décide d'entamer ou de poursuivre une contraception hormonale, elle ne doit pas avoir de rapports sexuels sans préservatif, pour éviter la transmission du VIH et aussi pour compenser une perte éventuelle d'efficacité de la contraception hormonale.

B. ENFANTS

Quand débiter le traitement antirétroviral chez le nourrisson et l'enfant ?

Compte tenu des difficultés à établir un diagnostic biologique d'infection à VIH chez le nourrisson de moins de 18 mois en raison de la persistance d'anticorps maternels (d'où la nécessité d'une recherche virologique afin d'établir le diagnostic définitif d'infection à VIH dans ce groupe d'âge), l'OMS recommande de débiter le traitement antirétroviral chez les enfants en fonction de catégories d'âge et de la possibilité d'une recherche virologique à visée diagnostique (Tableau G). Lorsque la numération des CD4 est disponible, la décision thérapeutique concernant la mise en route du traitement antirétroviral chez l'enfant s'appuiera sur le pourcentage de CD4 plutôt que sur le nombre absolu de CD4, puisque le pourcentage varie moins avec l'âge que la numération (Annexe B) ⁴¹⁻⁴³. L'OMS encourage fortement le développement de tests virologiques applicables en situation de ressources limitées, permettant un diagnostic précoce de l'infection par le VIH chez le nourrisson ; l'existence de tels tests est essentielle pour permettre d'améliorer les recommandations relatives à la mise en route du traitement chez le jeune enfant.

- ▶ Pour les nourrissons séropositifs pour le VIH (Ac anti VIH+) de moins de 18 mois, l'OMS recommande la mise en route du traitement antirétroviral dans les cas suivants :
 - ▶ Le nourrisson a une infection virologiquement prouvée (par la recherche de l'ADN du VIH par PCR, le dosage de l'ARN du VIH ou la recherche de l'antigène p24 du VIH après dissociation des complexes immunitaires) et il a :
 - ▶ une maladie pédiatrique à VIH de stade III (stade OMS) (SIDA clinique) (Annexe E), quel que soit le pourcentage de CD4 ; ou
 - ▶ une maladie pédiatrique de stade II (stade OMS) (Annexe E), avec possibilité d'appuyer la décision thérapeutique sur un pourcentage de CD4 < 20 % ; ou
 - ▶ une maladie pédiatrique de stade I (stade OMS) (asymptomatique) (Annexe E) et un pourcentage de CD4 < 20 % : (les enfants asymptomatiques [stade OMS I] ne devraient être traités qu'en cas d'accès à la numération des CD4).
 - ▶ Lorsque les tests virologiques permettant de confirmer l'infection au VIH ne sont pas disponibles, mais que la numération des CD4 est possible, l'OMS recommande la mise en route du traitement antirétroviral chez le nourrisson séropositif ayant un VIH de stade II ou III (stade OMS) et un pourcentage de CD4 < 20 %. Dans ce cas, le sérodiagnostic du VIH doit être répété à 18 mois pour obtenir un diagnostic définitif d'infection par le VIH ; seuls les enfants ayant une infection confirmée doivent poursuivre le traitement antirétroviral.
 - ▶ Chez l'enfant séropositif par le VIH (Ac anti VIH+) et âgé ≥ 18 mois et donc infecté, l'OMS recommande la mise en route du traitement antirétroviral si l'enfant a :
 - ▶ une maladie pédiatrique à VIH de stade III (stade OMS) (SIDA clinique) (Annexe E), quel que soit le pourcentage de CD4 ; ou
 - ▶ une maladie pédiatrique de stade II (stade OMS) (Annexe E), avec possibilité d'appuyer la décision thérapeutique sur un pourcentage de CD4 < 15 % ; ou
 - ▶ une maladie pédiatrique de stade I (stade OMS) (asymptomatique) (Annexe E) et un pourcentage de CD4 < 15 %.

Il faut noter que l'allaitement des enfants comporte un risque d'infection par le VIH pour toute la durée de l'allaitement et qu'un test virologique ou d'anticorps négatif effectué à un âge déterminé n'exclut nullement le risque d'une infection postérieure pour l'enfant qui continue à être allaité. Comme chez l'adulte contaminé par le VIH, le nombre total de lymphocytes est fortement corrélé au risque de mortalité chez les enfants contaminés par le VIH ^{44,45}. Le risque de mortalité à 12 mois est > 20 % chez l'enfant de moins de 18 mois ayant un nombre total de lymphocytes < 2 500/mm³ et chez l'enfant de 18 mois et plus ayant un nombre total de lymphocytes < 1 500/mm³. Par conséquent, si la numération des CD4 est impossible, le nombre total de lymphocytes peut être utilisé comme indicateur de la

décision thérapeutique chez les nourrissons ou les enfants avec une infection à VIH documentée en présence d'une maladie symptomatique (stades pédiatriques II ou III de l'OMS). Idéalement, un nombre total anormal de lymphocytes ou un nombre/pourcentage anormal de CD4 doit être confirmé par une seconde analyse avant la prise de la décision thérapeutique, mais on admet que cela n'est pas toujours possible.

L'OMS admet que le système actuel de classification de l'infection par le VIH chez l'enfant a été élaboré il y a plusieurs années et qu'un grand nombre de symptômes cliniques dans les stades pédiatriques II et III de l'OMS ne sont pas spécifiques de l'infection par le VIH et, en situation de ressources limitées, sont retrouvés en grand nombre chez l'enfant dépourvu d'infection à VIH. Compte tenu de cette limite, l'OMS envisage de réaliser une consultation avec des experts en pédiatrie afin de réviser le système de classification en 2004. En attendant, toutefois, l'utilisation de cette classification de la maladie selon l'OMS (voir Annexe F) peut être utile pour aider à définir les paramètres pour la mise en route du traitement dans les pays à ressources limitées, même si une adaptation individuelle aux programmes nationaux peut s'imposer.

Le passage des antirétroviraux dans le lait maternel humain chez la femme qui allaite n'a pas été quantifié pour la plupart des antirétroviraux. Même si l'on sait que certains antirétroviraux, comme la névirapine, sont présents dans le lait maternel, la concentration et la quantité de médicament susceptible d'être ingérés par le nourrisson seraient inférieures à celles nécessaires pour atteindre les taux thérapeutiques. Par conséquent, si un enfant nourri au sein est suffisamment malade pour nécessiter un traitement antirétroviral (Tableau G), il convient de débiter l'administration d'antirétroviraux aux doses pédiatriques habituelles, que la mère reçoive ou pas un traitement antirétroviral. Les nourrissons contaminés nourris au sein, dont les mères reçoivent un traitement antirétroviral, peuvent ingérer des taux infra-thérapeutiques de certains antirétroviraux et cela pourrait conduire au développement d'une résistance du virus du nourrisson aux médicaments. On ne sait pas s'il convient, au cours de l'allaitement, d'administrer un traitement antirétroviral aux nourrissons qui ont une infection documentée à VIH et qui ne nécessitent pas eux-mêmes de traitement antirétroviral, mais dont les mères reçoivent un traitement antirétroviral; des recherches supplémentaires sont nécessaires pour répondre à cette question.

TABLEAU G : 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
<i>Si la numération des CD4 est possible</i>	< 18 mois	Test virologique du VIH impossible, mais enfant séropositif par VIH (Remarque : le sérodiagnostic du VIH doit être répété à 18 mois pour obtenir un diagnostic définitif)
		Test virologique du VIH positif ^{(2) 4}
	≥ 18 mois	Enfant séropositif par VIH
<i>Si la numération des CD4 est impossible</i>	< 18 mois	Test virologique du VIH impossible, mais enfant séropositif par VIH
		Test virologique du VIH positif ¹
	≥ 18 mois	Enfant séropositif par VIH

¹ Un pourcentage de CD4 inférieur à 20 % correspond à une numération absolue de CD4 inférieure à 1000/mm³ pour des enfants de moins de <12 mois et inférieure à 750/mm³ pour des enfants âgés de 12 mois à 18 mois ; un pourcentage de CD4 inférieur à 15 % correspond à une numération inférieure à 500/mm³ pour des enfants âgés de 1 à 5 ans et inférieure à 200/mm³ pour des enfants de plus de 6 ans.

² Recherche de l'ADN du VIH ou numération de l'amplification génique de l'ARN du VIH ou recherche de l'antigène p24 après dissociation des complexes immuns.

³ Il est conseillé d'utiliser le pourcentage de CD4 pour aider à déterminer la nécessité d'administrer d'un traitement immédiat.

⁴ Si un enfant est asymptomatique, alors que son traitement a été mis en place en se fondant sur des critères de CD4, il conviendrait d'envisager une analyse de confirmation de la numération des CD4, dans les limites des ressources disponibles.

⁵ 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 par le VIH et, en situation de ressources limitées, sont retrouvés en grand nombre chez l'enfant dépourvu d'infection par

Recommandations de traitement

- Stades pédiatriques II et III (stades OMS), avec CD4 < 20 %⁽¹⁾
- Stade pédiatrique III (stade OMS) (SIDA) (Annexe F), quel que soit le pourcentage de CD4
- Stade pédiatrique II (stade OMS), avec possibilité d'appuyer la décision thérapeutique sur un pourcentage de CD4 < 20%^(1, 3)
- Stade pédiatrique I (stade OMS) (à savoir : asymptomatique) (Annexe F), avec CD4 < 20 %^(1, 4)
- Stade pédiatrique III (stade OMS), quel que soit le pourcentage de CD4
- Stade pédiatrique II (stade OMS), avec possibilité d'appuyer la décision thérapeutique sur un pourcentage de CD4 < 15 %^(1, 3)
- Stade pédiatrique I (stade OMS), avec CD4 < 15%^(1, 4)
- Le traitement n'est pas recommandé⁽⁵⁾
- Stade pédiatrique III (stade OMS), quel que soit le nombre total de lymphocytes
- Stade pédiatrique II (stade OMS), avec possibilité d'appuyer la décision thérapeutique sur un nombre total de lymphocytes < 2 500/mm³⁽⁶⁾
- Stade pédiatrique III (stade OMS), quel que soit le nombre total de lymphocytes
- Stade pédiatrique II (stade OMS), avec possibilité d'appuyer la décision thérapeutique sur un nombre total de lymphocytes < 1 500/mm³⁽⁶⁾

le VIH; par conséquent, si la mise en évidence virologique et la numération des CD4 ne sont pas possibles, le traitement antirétroviral ne devra être envisagé chez l'enfant séropositif à VIH symptomatique de moins de 18 mois que dans des circonstances exceptionnelles (par exemple chez un enfant avec une infection opportuniste classique caractérisant le SIDA, telle que le sarcome de Kaposi, la pneumopathie à *Pneumocystis carinii* ou la méningite à cryptocoques). Lorsque des antirétroviraux sont administrés à un enfant séropositif à VIH symptomatique en l'absence de diagnostic virologique définitif, le sérodiagnostic du VIH doit être répété à 18 mois pour confirmer l'infection; seuls les enfants ayant une infection par le VIH confirmée doivent poursuivre le traitement antirétroviral.

⁶ Un nombre total de lymphocytes < 2 500/mm³ chez les enfants de moins de 18 mois ou < 1 500/mm³ chez les enfants de 18 mois et plus peut remplacer le pourcentage de CD4 lorsque celui-ci n'est pas disponible et en présence de symptômes liés au VIH. L'utilité du nombre total de lymphocytes chez les enfants atteints d'une forme asymptomatique n'est pas connue. Par conséquent, en l'absence de numération des CD4, les enfants souffrant d'infection asymptomatique par le VIH (stade I pédiatrique de l'OMS) ne doivent pas être traités car on ne dispose pas actuellement d'un autre marqueur fiable en situation de ressources très limitées.

Associations d'antirétroviraux recommandées en première intention chez l'enfant et le nourrisson

D'après les études concernant l'administration d'antirétroviraux hautement actifs chez l'enfant, l'amélioration de la morbidité, de la mortalité et des marqueurs de substitution est comparable avec des schémas thérapeutiques antirétroviraux puissants très divers ^{46,47}.

Les doses de médicaments doivent être ajustées à mesure que l'enfant grandit, sinon il existe un risque de sous-dosage et de développement d'une résistance; par conséquent, le dosage chez l'enfant est basé sur la surface ou le poids corporel. La standardisation est importante pour que des personnels non experts puissent administrer les bonnes doses en toute sécurité; il est par conséquent souhaitable de fournir aux personnels de santé un tableau des doses de médicaments qui peuvent être administrées en fonction d'intervalles de poids; ces tableaux peuvent varier entre localités en fonction des antirétroviraux et des formulations d'antirétroviraux disponibles dans le pays concerné. En vue d'optimiser l'adhésion, les traitements choisis pour les enfants devraient prendre en compte ceux qui sont appliqués à leurs parents, afin d'éviter les problèmes au niveau des horaires et, si possible, de permettre l'emploi de médicaments identiques. L'OMS admet la nécessité d'aider les pays à élaborer ce type de tableaux dans le cadre de manuels de formation à la mise en œuvre des programmes de traitement antirétroviral sur le terrain. En attendant la réalisation d'un consensus sur ces tableaux dans le courant de l'année 2004, des modèles des tableaux utilisés par certains pédiatres sont disponibles sur demande.

Certains antirétroviraux disponibles pour l'adulte existent également pour l'enfant sous forme pédiatrique adaptée. Cependant, les posologies pouvant s'adresser aux jeunes enfants qui ne peuvent pas avaler de comprimés entiers ou de gélules ne sont pas actuellement courantes dans les pays à ressources limitées. Pour certains antirétroviraux, il existe des gélules et des comprimés à dose suffisamment faible pour permettre un dosage précis chez l'enfant (par exemple gélules de d4T de 15, 20 et 30 mg, ou comprimés sécables de NFV pouvant être coupés en deux et écrasés) et la pharmacocinétique des comprimés écrasés ou du contenu dissous des gélules a été évaluée chez l'enfant. Cependant, de nombreux médicaments n'ont pas de formulation solide (comprimés) à des doses adaptées à l'utilisation chez l'enfant et, dans certaines formulations solides, tous les principes actifs contenus ne sont pas distribués de manière uniforme dans les comprimés (c'est le cas de l'association AZT /3TC à dose fixe). L'utilisation de comprimés qui doivent être coupés, en particulier lorsqu'il s'agit de comprimés qui ne sont pas sécables, peut aboutir à un sous-dosage ou un surdosage chez l'enfant, avec pour conséquence un risque accru de résistance ou de toxicité et l'impossibilité d'ajuster facilement la dose lorsque l'enfant grandit. L'OMS reconnaît toutefois que tant que des formulations appropriées ne seront pas plus largement disponibles, la division des formes solides des antirétroviraux réservées à l'adulte, si elle n'est pas idéale, est parfois la seule façon pour un enfant gravement malade de recevoir actuellement un traitement et cette possibilité doit être envisagée lorsqu'il n'y a pas d'autres alternatives. Les prestataires de soins de santé doivent savoir que les formulations des associations à doses fixes actuellement disponibles peuvent ne pas contenir les doses de chacun des médicaments qui les composent, appropriées aux enfants en fonction de leur poids (il s'agit d'un problème spécifique pour la composante NVP de l'association fixe AZT /3TC/NVP, qui fait qu'il peut s'avérer nécessaire

d'administrer un complément de NVP en cas d'utilisation de ces comprimés pour traiter des enfants en bas âge) (voir Annexe FB). L'OMS encourage fortement le développement de formulations adaptées à l'usage pédiatrique, en particulier des formes solides à des doses pouvant être utilisées par les enfants (par exemple des comprimés qu'il est possible d'écraser ou des gélules qu'il est possible d'ouvrir), car les formes liquides pourraient également avoir une durée de validité plus limitée que les formes solides, être plus coûteuses, plus difficiles à conserver et nécessiter l'utilisation de seringues pour permettre une administration fiable.

Le traitement de première intention privilégié chez l'enfant comporte l'association (d4T ou AZT) + 3TC plus un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (NVP ou EFZ) (Tableau H) pour les mêmes raisons que celles mentionnées pour les associations initiales d'antirétroviraux chez l'adulte. L'EFZ ne peut pas actuellement être administré à l'enfant de moins de 3 ans par manque d'information sur la formulation et la posologie appropriées, même si des études sont en cours à ce sujet; ainsi, chez l'enfant de moins de 3 ans ou pesant moins de 10 kg, NVP doit être l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse de choix. L'utilisation de l'association AZT /3TC/ABC en traitement de première intention est désormais considérée comme une alternative secondaire compte tenu des résultats de l'ACTG A5095 (à vérifier) chez l'adulte (voir la section sur les Schémas thérapeutiques de première intention recommandés chez l'adulte et l'adolescent); d'autres données sont attendues.

L'EFZ est néanmoins l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse privilégié pour l'enfant qui a besoin d'un traitement antirétroviral mais qui nécessite ou reçoit également un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine. Chez l'enfant de moins de 3 ans qui a besoin d'un traitement antirétroviral avant la fin du traitement antituberculeux, l'utilisation de l'association AZT /3TC/ABC doit être envisagée pendant l'administration du traitement antituberculeux, car il n'existe pas de forme de SQV/r adaptée à l'utilisation chez des enfants de cet âge. Il faudra alors assurer la surveillance d'une possible hypersensibilité à ABC. SQV/r peut également être envisagé chez l'enfant plus âgé pouvant recevoir les doses de médicaments réservées à l'adulte (poids ≥ 25 kg).

TABLEAU H : ASSOCIATIONS D'ANTIRÉTROVIRAUX RECOMMANDÉES EN PREMIÈRE INTENTION CHEZ LE NOURRISSON ET L'ENFANT

Schéma thérapeutique de première intention	Remarques
d4T ou AZT	Choix de l'INNRT :
+ 3TC	• Si âge < 3 ans ou poids < 10 kg, NVP
+ NVP ou EFZ	• Si âge > 3 ans ou poids > 10 kg, NVP ou EFZ

Si une mère a reçu des antirétroviraux pendant sa grossesse, soit pour réduire la transmission mère-enfant du VIH (TMF) soit pour soigner sa propre maladie, il est possible que son bébé soit contaminé par un virus résistant. En outre, une résistance peut être induite de novo chez le nourrisson si le nourrisson contaminé est exposé à un antirétroviral utilisé à titre prophylactique avant que l'infection du nourrisson ne soit connue. Il s'agit d'un problème particulier en cas d'utilisation de NVP ou

de 3TC, soit seule soit dans le cadre d'une bithérapie, pour la prévention de la TMF, car une mutation ponctuelle unique est associée à une résistance à ces deux médicaments ^{48,49}. Après l'administration d'une dose unique de NVP, 46 % des nourrissons infectés ont des mutations associées aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (principalement la mutation Y181C, qui n'est pas toujours associée à une résistance croisée à EFZ). Comme il a été remarqué chez les mères, ces mutations s'atténuent avec le temps, mais elles demeurent sans doute présentes sous forme de sous-populations virales mineures ⁴⁸. On ne sait pas si le choix des antirétroviraux doit être modifié chez les nourrissons qui ont été exposés à des antirétroviraux utilisés pour la prévention de la TMF. Des études sont en cours ou sont prévues chez l'enfant, de même que chez les mères, pour déterminer si le traitement prophylactique par une dose unique de NVP compromet l'efficacité d'un traitement antirétroviral hautement actif ultérieur à base d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. L'OMS admet l'urgence de telles études. Toutefois, dans l'attente de données permettant de répondre de manière certaine à ces questions, les enfants qui ont besoin d'un traitement antirétroviral et qui ont reçu précédemment un traitement prophylactique, soit par une dose unique de NVP soit par 3TC pour la prévention de la TMF, doivent être considérés comme éligibles pour des schémas thérapeutiques à base d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et ne doivent pas se voir refuser l'accès à un traitement leur permettant de rester en vie.

Evaluation clinique du nourrisson et de l'enfant recevant un traitement aux antirétroviraux

Les signes cliniques majeurs en réponse au traitement aux antirétroviraux chez les enfants comprennent : l'amélioration de la croissance chez les enfants qui ne grandissent pas ; l'amélioration des symptômes neurologiques et du développement chez les enfants qui affichent un retard dans les étapes du développement ou de l'encéphalopathie ; et/ou une fréquence réduite des infections (infections bactériennes, du muguet buccal et/ou d'autres infections opportunistes).

Les évaluations biologiques des enfants suivant un traitement antirétroviral sont les mêmes que celles recommandées pour les adultes (tableau G). En plus des évaluations cliniques recommandées chez les adultes, la surveillance clinique du traitement antirétroviral chez les enfants doit porter sur :

- ▶ la nutrition et l'état nutritionnel
- ▶ le poids et la croissance
- ▶ les étapes du développement
- ▶ les symptômes neurologiques.

Motifs de changement d'un traitement antirétroviral chez l'enfant et le nourrisson

Les principes sur lesquels sont basés le changement de traitement chez les enfants sont similaires à ceux appliqués pour les adultes et la gestion de la toxicité du médicament est la même. Le médicament incriminé peut être remplacé par un autre qui ne comporte pas les mêmes effets secondaires. Chez les enfants, les signes cliniques importants d'échec d'un médicament comprennent : une absence

de croissance chez des enfants qui montrent une réponse initiale au traitement ou une baisse de la croissance chez des enfants qui montrent une réponse initiale au traitement; une perte des étapes du développement neurologique ou le développement d'une encéphalopathie; et la récurrence d'infections, telle que la candidose buccale, qui est réfractaire au traitement ⁵⁰⁻⁵³ (Tableau I). Avant d'établir qu'un schéma thérapeutique aux ARV est un échec selon des critères cliniques, l'enfant doit être soumis à un essai suffisamment long de traitement aux ARV (ex. : le schéma thérapeutique aura dû lui être administré pendant au moins 24 semaines).

En raison du déclin du nombre absolu de CD4 dû à l'âge, lorsque l'enfant atteint ses 6 ans, où l'on relève des niveaux quasi-adultes, il est difficile d'utiliser la numération des CD4 pour évaluer l'échec du traitement chez les jeunes enfants. Cependant, chez les enfants de 6 ans ou plus, on appliquera des critères similaires à ceux utilisés dans la numération des CD4 (tableau E). Etant donné que le pourcentage de CD4 varie moins avec l'âge, il peut être utilisé pour évaluer la réponse au traitement quel que soit l'âge. Les données sur l'utilisation du nombre total de lymphocytes pour évaluer la réponse au traitement aux ARV ne sont pas disponibles.

TABLEAU I : DÉFINITIONS DES CRITÈRES CLINIQUES ET DE LA NUMÉRATION DES CD4 EN CAS D'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE CHEZ LE NOURRISSON ET L'ENFANT

Signes cliniques d'un échec thérapeutique	Critère de numération des CD4 en cas d'échec thérapeutique ¹
<ul style="list-style-type: none"> Absence de croissance chez des enfants qui montrent une réponse initiale au traitement ou baisse de la croissance chez des enfants qui montrent une réponse initiale au traitement. 	<ul style="list-style-type: none"> Retour en pourcentage des CD4 (ou pour les enfants > 6 ans, nombre absolu de CD4) en base de pré-traitement ou inférieur, en l'absence d'autre infection concurrente pour expliquer une baisse transitoire des CD4.
<ul style="list-style-type: none"> Perte des étapes du développement neurologique ou le développement d'une encéphalopathie. 	<ul style="list-style-type: none"> Chute de plus de 50% du niveau crête de traitement du pourcentage CD4 (ou pour les enfants > 6 ans, nombre absolu de CD4), en l'absence d'autre infection concurrente pour expliquer une baisse transitoire des CD4.
<ul style="list-style-type: none"> Apparition d'une nouvelle infection opportuniste ou d'une forme maligne signifiant une progression clinique de la maladie. ² 	
<ul style="list-style-type: none"> Récurrence d'infections antérieures, telle que la candidose buccale qui est réfractaire au traitement. 	

¹ Si un enfant développe une forme asymptomatique et que l'échec thérapeutique est défini par le critère des CD4 uniquement, il faut envisager d'effectuer une numération de confirmation des CD4 si les ressources le permettent.

² Il faut faire la distinction avec le syndrome de reconstitution immunitaire, qui peut se produire dans les trois premiers mois de la mise en place de l'HAART et ne signifie pas un échec thérapeutique.

Schémas thérapeutiques antirétroviraux de deuxième intention recommandés chez l'enfant et le nourrisson

Le traitement de deuxième intention chez les enfants en cas d'échec thérapeutique de première intention comprend en général le changement de l'association nucléosidique de base basé sur les mêmes principes (ex. : de AZT + 3TC à ABC + ddl) plus un inhibiteur de protéase (Tableau J). L'utilisation d'inhibiteurs de la protéase autres que LPV/r et NFV est plus problématique chez les enfants en raison du manque de formes de médicaments pédiatriques appropriés pour IDV et SQV et le manque d'information sur le dosage approprié d'inhibiteurs de protéase potentialisé par le ritonavir autres que LPV/r. Cependant, l'utilisation de SQV/r peut être considérée comme une alternative chez les enfants qui peuvent avaler des gélules et pèsent ≥ 25 kg et sont donc susceptibles de recevoir un dosage d'adulte.

Actuellement, le TDF ne peut pas être recommandé pour le traitement pédiatrique en raison des données limitées sur le dosage approprié chez les enfants en dessous de 8 ans et les problèmes concernant la toxicité pour les os qui peut être plus problématique et/ou fréquente chez un enfant en pleine croissance.

TABLEAU J : TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX RECOMMANDÉS CHEZ LE NOURRISSON ET L'ENFANT EN CAS D'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE

Schéma thérapeutique de première intention	Schéma thérapeutique de deuxième intention
d4T ou AZT	ABC
+	+
3TC	ddl
+	+
NNRT: NVP ou EFZ	Inhibiteur de protéase : LPV/r ou NFV, ou SQV/r si poids ≥ 25 kg

C. CO-INFECTION TUBERCULOSE - VIH

La tuberculose sera, pour une part importante de patients éligibles aux ARV, un point d'entrée dans un traitement antirétroviral. Le traitement antirétroviral est recommandé pour tous les patients avec TB avec une numération CD4 < 200 cellules/mm³ et doit être considéré chez les patients avec CD4 < 350 cellules/mm³. En l'absence de numération de CD4, le traitement antirétroviral est recommandé pour tous les patients souffrant de tuberculose, en reconnaissant que cela aura pour résultat le traitement des individus avec un nombre de CD4 supérieur à 350 qui autrement n'auraient pas droit aux antirétroviraux. Le traitement de la tuberculose reste une priorité centrale pour la gestion des patients et ne doit pas être compromis par les antirétroviraux⁶⁶⁻⁶⁹.

Les patients qui souffrent de tuberculose nécessitent une prise en compte spécifique car la co-gestion de VIH et de la tuberculose est compliquée par les interactions de la rifampicine avec les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de protéase, le nombre de comprimés, l'adhésion et la toxicité du

médicament. Les données venant à l'appui des recommandations de traitement spécifique sont incomplètes et une recherche clinique active est attendue d'urgence dans ce domaine⁷⁰⁻⁷³. En tenant compte de ces données, la recommandation de traitement de première intention chez les patients souffrant de co-infection Tuberculose - VIH est l'association (AZT ou d4T) + 3TC + EFZ (600 ou 800 mg/jour). La dose de 800 mg de l'EFZ entraîne des niveaux plasmatiques d'EFZ qui sont comparables à ceux constatés en l'absence de rifampicine ; ils peuvent ainsi réduire le risque d'une résistance médicamenteuse, tout en risquant d'augmenter le risque de toxicité. Deux prises par jour de 400/400 mg de SQV/RTV, une prise quotidienne de 1600/200 mg de SQV/r (prescrit en gélules de gélatine souple = « sgc ») ou deux prises par jour de 400/400 mg de LPV/RTV en association avec la base d'inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse constituent une alternative à l'EFZ, bien que la tolérance, la surveillance clinique et le risque de résistance puissent représenter un problème. Pour être validés, ces schémas thérapeutiques à base d'inhibiteur de la protéase virale nécessitent davantage de données. L'ABC constitue une autre alternative à EFZ avec l'avantage d'un nombre plus limité de comprimés, sans interaction avec la rifampicine. En outre, il peut être administré aux enfants pesant 25 kg ou moins pour lesquels l'information sur le dosage EFZ n'est pas encore disponible. Les problèmes que pose ce schéma comprennent la surveillance du syndrome d'hypersensibilité et l'efficacité virologique. Les données sur l'utilisation de l'association NVP + rifampicine sont limitées et conflictuelles. Les niveaux de NVP sont réduits en présence de rifampicine, et des doses plus élevées de NVP n'ont pas été évaluées. Bien que l'expérience clinique indique une réponse virale et immunologique adéquate et une toxicité acceptable, ce schéma thérapeutique ne devrait être envisagé que si aucune autre option n'est possible. Pour les femmes en âge de procréer (sans contraception efficace), les femmes enceintes et les enfants souffrant de tuberculose, on recommandera donc soit l'association SQV/r ou ABC + (d4T ou AZT) + 3TC. Pour les enfants pesant 25 kg ou moins, l'association (d4T ou AZT)/3TC/ABC est recommandée comme alternative⁷⁴⁻⁸¹.

Le moment optimal pour mettre en place un traitement antirétroviral chez les patients souffrant de tuberculose n'est pas connu. D'une part, les taux de mortalité chez de nombreux patients souffrant de tuberculose durant les deux premiers mois du traitement contre la tuberculose sont élevés, notamment lorsque le stade de la maladie VIH est avancé et que les ARV dans cette région peuvent garantir la survie. D'autre part, il faut tenir compte du nombre important de comprimés, de l'interaction entre médicaments, de la toxicité potentielle et du syndrome de reconstitution immunitaire quand on décide du meilleur moment pour mettre en place le traitement^{70,71,82,83}. La gestion des patients atteints par le VIH et la tuberculose pose de nombreux problèmes, dont l'acceptation par le patient des deux diagnostics. En attendant les résultats des études en cours, l'OMS recommande que les antirétroviraux chez les patients avec une numération CD4 <200/mm³ soient mis en place 2 semaines à 2 mois APRES le début du traitement contre la tuberculose, lorsque l'état du patient s'est stabilisé grâce au traitement de cette maladie. Cette recommandation provisoire est destinée à encourager le lancement rapide du traitement chez les patients qui pourraient avoir un taux de mortalité élevé. Cependant, le report de la mise en place d'antirétroviraux peut être raisonnable dans une variété de scénarios cliniques. Par exemple, les patients ayant un nombre de CD4 plus élevé peuvent attendre avant de débiter les antirétroviraux même après l'achèvement de l'introduction de la phase de tuberculose, afin de simplifier la gestion de leur traitement.

TABLEAU L : RECOMMANDATIONS RELATIVES AUX ANTIRÉTROVIRAUX POUR LES INDIVIDUS SOUFFRANT DE TUBERCULOSE ET DE CO-INFECTION AU VIH

Numération CD4	Schéma thérapeutique recommandé	Remarques
CD ₄ < 200 mm ³	Débuter le traitement contre la tuberculose. Débuter le traitement aux antirétroviraux dès que le traitement contre la tuberculose est toléré (entre 2 semaines et 2 mois) ⁽¹⁾ ; Schémas thérapeutiques contenant l'EFZ ^(2,3,4)	Recommander les antirétroviraux. L'EFZ est contre-indiqué chez la femme enceinte ou en âge de procréer sans une contraception effective
CD ₄ entre 200/mm ³ et 350/mm ³	Débuter le traitement contre la tuberculose. Débuter l'un des schémas thérapeutiques ci-dessous après la phase de mise en place (si cela est gravement compromis, débiter plus tôt) : Schémas thérapeutiques contenant l'EFZ ⁽²⁾ ou schémas thérapeutiques contenant la NVP en cas de traitement contre la tuberculose en phase de consolidation sans la rifampicine.	Envisager les antirétroviraux.
CD ₄ > 350 mm ³	Débuter le traitement contre la tuberculose	Reporter les antirétroviraux ⁽⁵⁾ .
CD ₄ non disponible	Débuter le traitement contre la tuberculose	Envisager les antirétroviraux ^(1,6) .

¹ La détermination du moment de lancement du traitement antirétroviral doit reposer sur le jugement clinique basé sur d'autres signes d'immunodéficience (voir tableau A). Pour la tuberculose extrapulmonaire, il faudrait débiter le traitement antirétroviral dès que le traitement de la tuberculose est toléré, quelle que soit la numération des CD4.

² Les alternatives à la part d'éfavirenz dans le schéma thérapeutique comprennent SQV/RTV (400/400 mg, 2 fois/jour ou SQV/r 1600/200 mg quotid. en « sgc »), LPV/RTVr (400/400 mg, 2 fois/jour) et ABC (300 mg, 2 fois/jour).

³ La NVP (200 mg, quotid. pendant 2 semaines suivis par 200 mg, 2 fois/jour) peut être utilisée à la place d'EFZ en l'absence d'autres options possibles. Les schémas thérapeutiques contenant la NVP comprennent l'association d4T/3TC/NVP ou ZDV/3TC/NVP.

⁴ Les schémas thérapeutiques contenant l'EFZ comprennent l'association d4T/3TC/EFZ ou AZT/3TC/EFZ.

⁵ Sauf en présence de conditions de stade IV non tuberculeuses (voir tableau A). Sinon, débiter le traitement antirétroviral une fois le traitement de la tuberculose achevé.

⁶ En l'absence de tous autres signes d'immunodéficience et en cas d'amélioration de l'état du patient grâce au traitement de la tuberculose, il conviendrait de ne débiter le traitement antirétroviral qu'une fois le traitement de la tuberculose achevé.

D. UTILISATEURS DE DROGUES INJECTABLES

Les critères cliniques et immunologiques pour mettre en place le traitement antirétroviral hautement actif chez les patients dépendants de produits stupéfiants ne diffèrent en rien des recommandations générales. C'est pourquoi 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, compte tenu, 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 (y compris la thérapie de remplacement des drogues) 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. Le nombre de traitements antirétroviraux qui sont approuvés ou en cours d'étude relatifs à une prise par jour s'étend progressivement et comprend les associations 3TC, FTC, ddl, d4T, TDF, ABC, EFZ, SQV/r, LPV/r et ATV.

La co-administration de méthadone avec l'EFZ, la NVP ou le RTV chez les individus contaminés par le VIH avec des antécédents d'utilisateurs de drogues injectables s'est traduite par une baisse des niveaux de plasma de méthadone et des signes de sevrage aux opiacés. Il faut surveiller chez les patients les signes de sevrage aux opiacés et augmenter leurs doses de méthadone selon un rythme de progression approprié, le cas échéant, pour pallier les effets du sevrage. Cela fournit une option importante pour les programmes de traitement s'adressant à cette population vulnérable.

IX. ADHÉSION AU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

L'adhésion au traitement antirétroviral s'avère être une composante essentielle du succès des traitements individuels comme des traitements dans le cadre d'un programme^{10,13,16,22,29,34,36,44,49,50,60,62,67}. Les études sur l'adhésion au médicament dans les pays développés ont montré qu'il est souhaitable d'atteindre des niveaux élevés d'adhésion à la prise des ARV, avec des résultats cliniques et virologiques améliorés de plus de 95%, si l'on veut optimiser les bénéfices des antirétroviraux. Il est également essentiel de parvenir à des taux élevés sur une longue période. De nombreuses démarches pour améliorer l'adhésion ont été lancées dans les pays développés et commencent à être explorées dans les pays en développement. Etant donné que la mesure de la charge virale ne sera pas introduite prochainement à grande échelle dans ces pays, en raison des coûts et de la technicité, il est d'autant plus important de se concentrer sur l'adhésion maximale pour éviter la résistance médicamenteuse et garantir la durée des effets des ARV.

L'éducation thérapeutique du patient, avant la mise en place du traitement, constitue une démarche capitale pour améliorer l'adhésion.. Cela comprend l'information de base sur le VIH et ses manifestations, les avantages et les effets secondaires des médicaments antirétroviraux, la manière dont ces médicaments doivent être pris et l'importance de ne manquer aucune dose. Des conseillers, faisant appel à des supports visuels, sont très utiles à cet effet. Le succès, une fois le traitement commencé, dépendra de la possibilité de réduire le nombre de comprimés à prendre (notamment grâce à l'emploi des combinaisons d'ARV dans un seul comprimé), du type de conditionnement des comprimés (emballages rigides si possible), de la fréquence de la posologie (pas plus de deux prises par jour) autant que des précautions alimentaires : le but est d'intégrer les antirétroviraux dans la vie quotidienne du patient et, en obtenant l'aide des membres de la famille, des amis et/ou des membres de sa communauté, de l'aider à adhérer au traitement.

Après le début du traitement, une aide continue est essentielle pour l'adhésion du patient. Cela comprend les évaluations de l'adhésion à chaque consultation au centre de soins, le renforcement des principes d'adhésion par des aides au traitement et l'implication continue des proches, des amis et/ou du personnel soignant dans la communauté. Bien que le nombre de patients traités par les antirétroviraux dans les pays en développement soit faible par rapport au nombre de malades, des leçons importantes ont déjà pu être tirées et peuvent être intégrées dans des programmes en développement qui viennent d'être lancés. Ceux-ci comprennent :

- La fourniture de médicaments gratuits pour ceux qui ne peuvent payer le traitement grâce à des subventions ou à d'autres stratégies de financement. Il a été suggéré que le partage des frais peut améliorer l'adhésion mais les expériences varient en fonction du contexte national. Des données récentes provenant du Sénégal et d'autres pays africains indiquent que le partage des

frais est néfaste à l'adhésion dans le long terme. Ces questions méritent une analyse supplémentaire ^{39,40}.

- L'engagement de la famille ou des membres de la communauté dans l'éducation pour l'adhésion et les programmes de soutien. Les visites à domicile peuvent être particulièrement utiles. Minimiser les stigmates par un soutien psychologique est essentiel.
- Les soins de toute la famille lorsque plusieurs membres de la famille sont contaminés par le VIH. Cela est particulièrement vrai lorsque la mère et son enfant sont contaminés.
- L'utilisation de boîtes pour les médicaments ou d'emballages rigides.
- Le traitement supervisé (DOT) ou les programmes de DOT modifiés. Cette approche nécessite de nombreuses ressources et sera difficile à introduire à grande échelle et pour toute la durée d'utilisation des antirétroviraux. Toutefois, pour certains groupes et pour une éducation précoce du patient, cette approche peut être utile.
- L'utilisation de camionnettes pour atteindre les communautés rurales.
- Au niveau du programme, la garantie d'un stock et de l'entreposage approprié des antirétroviraux et la fourniture des ressources nécessaires pour les programmes d'adhésion appropriés à la culture, sont essentiels.

L'adhésion peut être plus délicate chez les femmes enceintes ou immédiatement en post-partum que chez les autres femmes. Les nausées matinales liées à la grossesse et les dérangement intestinaux peuvent compliquer l'utilisation des antirétroviraux et peuvent être compliquées par les effets secondaires liés aux antirétroviraux ou en raison de l'effet du médicament sur le fœtus. Dans la période de post-partum, les transformations physiques et les demandes de soins des nouveaux-nés peuvent compromettre l'adhésion de la mère au médicament. Plus spécifiquement, un soutien à l'adhésion approprié à la culture doit être développé au niveau national pour faire face aux exigences particulières des femmes enceintes et en période de post-partum.

L'adhésion des enfants est un problème spécifique, notamment lorsque la famille est désunie par des questions économiques ou de santé. Les programmes de soins VIH basés sur la famille sont l'une des meilleures approches pour s'assurer que la santé des enfants est garantie. Il est également impératif que les formes pédiatriques soient améliorées et largement disponibles. Cela nécessite de surveiller les schémas thérapeutiques des adultes, lorsque c'est possible, pour s'assurer que des soins basés sur l'aide de la famille sont poursuivis avec efficacité et que les enfants reçoivent une dose adéquate.

X. SURVEILLANCE DE LA RÉSISTANCE AUX ARV

La résistance aux antirétroviraux est un problème majeur dans les programmes de traitement, que ce soit pour les pays développés ou pour les pays en développement. Actuellement, environ 10% des nouvelles infections par le VIH-1 aux Etats-Unis et en Europe présentent des souches virales existantes à au moins un médicament (cf. réf. ?). Les programmes d'amélioration dans les pays en développement peuvent tirer des bénéfices des leçons apprises dans les pays développés, à travers la mise en oeuvre correcte de schémas thérapeutiques fiables, la mise en place de programmes de formation et de soutien pour améliorer l'adhésion en tenant compte du contexte culturel, .La mise en place de la surveillance individuelle de la résistance aux ARV en coordination avec les programmes de surveillance de la résistance au niveau de la population doit également être anticipée.

L'étude de la résistance par la technique du génotype n'est pas disponible à moyen ou court terme pour la gestion individuelle des patients dans les pays à ressources limitées. Les programmes nationaux sont, en tout cas, encouragés à participer à la surveillance de la résistance et aux programmes de surveillance pour aider la planification au niveau de la population. Cela peut nécessiter de développer ou d'étendre les infrastructures de génotypage dans les centres nationaux ou régionaux d'excellence. Cette infrastructure pourra être considérée comme un outil public important qui peut être utilisé pour informer les programmes nationaux, régionaux et mondiaux d'amélioration de l'accès aux ARV, en ce qui concerne les tendances à la prévalence de la pharmacorésistance, de façon à prendre des décisions pour minimiser son impact.

L'OMS recommande que les pays qui envisagent la mise en oeuvre de programmes de traitement antirétroviral mettent simultanément en place un système 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. Pour commencer, l'approche pourrait prendre la forme d'une analyse des soins thérapeutiques adressés aux personnes qui n'ont jamais suivi de traitement, afin d'établir des taux de prévalence de la résistance dans la population contaminée et de prendre en charge de façon optimale les patients déjà pré-traités, notamment ceux pour lesquels un premier épisode d'échec thérapeutique a été diagnostiqué. Un réseau mondial de la surveillance de la résistance du VIH est mis en place par l'OMS en collaboration avec les organisations partenaires pour aider les Etats Membres 34.

XI. CONCLUSIONS

Les pays membres de l'OMS font face à un grand défi, tout en disposant d'une grande opportunité. La communauté mondiale est en position d'être finalement capable d'affronter la pandémie du SIDA dans les pays en développement grâce à l'outil le plus efficace de l'ensemble des soins contre le VIH pour la survie des personnes : les antirétroviraux. La conjonction actuelle entre l'engagement politique, les nouvelles sources de financement, la disponibilité des ARV et la baisse des prix des médicaments a permis à cette opportunité de voir le jour. L'OMS est impliquée dans l'aide aux pays à ressources limitées afin d'améliorer l'accès aux antirétroviraux grâce à son objectif global de « 3 millions d'ici 2005 ». Les présentes recommandations mises à jour relatives aux traitements antirétroviraux sont destinées à fournir des directives pour permettre aux programmes nationaux d'atteindre leurs objectifs en matière d'accès aux antirétroviraux pour tous les enfants et adultes contaminés qui nécessitent un tel traitement.

ANNEXE A : POSOLOGIE DES ANTIRÉTROVIRAUX CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT ⁽¹⁾

Famille thérapeutique/ médicaments	Posologie
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	
Abacavir (ABC)	300 mg, deux fois par jour
Didanosine (ddl)	400 mg, une fois par jour (250 mg, une fois par jour si < 60 kg) (250 mg, une fois par jour si administré avec le TDF)
Lamivudine (3TC)	150 mg, deux fois par jour ou 300 mg, une fois par jour
Stavudine (d4T)	40 mg, deux fois par jour (30 mg, deux fois par jour si < 60 kg)
Zidovudine (AZT)	300 mg, deux fois par jour
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse	
Ténofovir (TDF)	300 mg, une fois par jour (Note : l'interaction médicamenteuse avec le ddl nécessite de réduire la posologie de ce dernier.)
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	
Efavirenz (EFZ)	600 mg, une fois par jour ⁵
Névirapine (NVP)	200 mg, une fois par jour pendant 14 jours, puis 200 mg, deux fois par jour
Inhibiteurs de la protéase	
Indinavir/ritonavir (IDV/r)	800 mg/100, deux fois par jour ^{2,4}
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	400 mg/100, deux fois par jour (533 mg/133 mg, deux fois par jour quand combiné avec EFZ ou NVP)
Nelfinavir (NFV)	1250 mg, deux fois par jour
Saquinavir/ritonavir (SQV/r)	1000 mg/100, deux fois par jour ou 1600 mg/100, une fois par jour ^{3,4}

1 Les doses indiquées dans ce tableau ont été choisies en tenant compte des meilleures données cliniques disponibles. Les doses administrables en une ou deux prises quotidiennes ont été préférées 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 nécessaires de la posologie qui pourraient être indiqués en cas de dysfonctionnement rénal ou hépatique et d'interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments antirétroviraux ou non.

2 Cette dose est la dose utilisée habituellement en clinique. D'autres dosages de l'association IDV/r sont également utilisés en clinique : de 800 mg/200 mg, 2 fois/jour à 400 mg/100 mg, 2 fois/jour.

3 Les deux formes en gélule de gélatine souple ou dure peuvent être employées lorsque le SQV est associé au RTV.

4 En association avec un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, l'ajustement de la posologie est indiqué, bien qu'il soit impossible à l'heure actuelle de formuler une recommandation officielle. On pourra porter une dose de ritonavir

à 200 mg, 2 fois/jour quand on utilise EFZ ou NVP. D'autres données concernant les interactions médicamenteuses sont nécessaires.

5 Consulter la section relative à la tuberculose pour la posologie spécifique à la tuberculose.

Annexe B : SYSTÈME DE CLASSEMENT EN PÉDIATRIE DU DÉFICIT IMMUNITAIRE ASSOCIÉ AU VIH BASÉ SUR LA NUMÉRATION ET LE TAUX DE CD4+ EN FONCTION DE L'ÂGE *

	< 12 mois		1 à 5 ans		6 à 12 ans	
	No./mm ³	(%)	No./ mm ³	(%)	No./ mm ³	(%)
Catégorie 1 : Aucune suppression	≥ 1500	(≥25%)	≥ 1000	(≥ 25%)	≥ 500	(≥ 25 %)
Catégorie 2 : Suppression modérée	750–1499	(15%–24%)	500–999	(15%–24%)	200–499	(15%–24%)
Catégorie 3 : Suppression importante	<750	(<15%)	<500	(<15%)	<200	(<15%)

* Tableau modifié tiré de : CDC. 1994 « Système de classement révisé pour l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez les enfants de moins de 13 ans » (Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age). MMWR, 1994; 43 (n° RR-12): pp. 1–10.

Annexe C : RÉSUMÉ DES FORMES ET DOSES PÉDIATRIQUES DE MÉDICAMENTS

Nom du médicament	Forme	Données pharmacocinétiques disponibles
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Zidovudine (AZT)	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 fixe AZT plus 3TC	Pas de forme liquide disponible Comprimés : AZT 300 mg plus 3TC 150 mg	Adolescents et adultes

Age (poids), dose et posologie	Autres remarques
<p>< 4 semaines : 4 mg/kg/prise deux fois par jour</p> <p>4 semaines à 13 ans : 180 mg/m²/prise deux fois par jour</p> <p>Dose maximale : ≥ 13 ans : 300 mg/prise deux fois par jour</p>	<p>L'enfant d'un certain âge supporte mal des volumes importants de sirop</p> <p>Conservation du sirop nécessaire en flacon de verre et risque de photo-dégradation Prise indifférente (avec ou hors repas)</p> <p>En cas d'encéphalopathie à VIH : 600 mg/m²/par jour</p> <p>Les gélules peuvent être ouvertes et les granules gastro-résistants dispersés sur une petite quantité d'aliments ou d'eau pour une prise immédiate (solution stable à température ambiante) Ne pas administrer en même temps que la stavudine (effet antirétroviral antagoniste)</p>
<p>< 30 jours : 2 mg/kg/prise deux fois par jour</p> <p>≥ 30 jours ou < 60 kg : 4 mg/kg/prise deux fois par jour</p> <p>Dose maximale : > 60 kg : 150 mg/prise deux fois par jour</p>	<p>Bonne tolérance</p> <p>Prise indifférente (avec ou hors repas)</p> <p>Conserver la solution à température ambiante (utiliser dans le mois qui suit l'ouverture)</p> <p>Les gélules peuvent être ouvertes et les granules gastro-résistants dispersés sur une petite quantité d'aliments ou d'eau pour une prise immédiate.</p>
<p>Dose maximale : > 13 ans ou > 60 kg : 1 comprimé/prise deux fois par jour</p> <p>(ne devrait pas être prescrite si le poids de l'enfant est inférieur à 30 kg)</p>	<p>De préférence, le comprimé ne doit pas être coupé en deux</p> <p>Les gélules peuvent être ouvertes et les granules gastro-résistants dispersés sur une petite quantité d'aliments ou d'eau pour une prise immédiate</p> <p>Si le poids <30 kg, AZT et 3TC ne peuvent pas être dosés avec précision sous forme de comprimé</p>

Nom du médicament	Forme	Données pharmacocinétiques disponibles
Stavudine (d4T)	Solution buvable : 1 mg/ml Gélules : 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg	Indiqué quel que soit l'âge
Association fixe d4T plus 3TC	Pas de forme liquide disponible Comprimés : d4T 30 mg plus 3TC 150 mg; d4T 40 mg plus 3TC 150 mg	Adolescents et adultes
Didanosine (ddl, dideoxyinosine)	Poudre pédiatrique en suspension buvable : 10 mg/ml. Dans de nombreux pays, cette préparation doit être complétée par un antiacide à croquer Comprimés à mâcher : 25 mg; 50 mg; 100 mg; 150 mg; 200 mg Granules gastro-résistantes en gélules : 125 mg; 200 mg; 250 mg; 400 mg	Indiqué quel que soit l'âge

Age (poids), dose et posologie	Autres remarques
<p>< 30 kg: 1 mg/kg/prise deux fois par jour</p> <p>30 à 60 kg: 30 mg/prise deux fois par jour</p> <p>Dose maximale : > 60 kg: 40 mg/prise deux fois par jour</p>	<p>Volume de solution important</p> <p>Conserver la solution au réfrigérateur ; stable pendant 30 jours ; bien agiter avant emploi. Conservation nécessaire dans un flacon en verre</p> <p>Les gélules peuvent être ouvertes et leur contenu peut être mélangé à une petite quantité d'aliments ou d'eau (stable pendant 24 heures si conservé au réfrigérateur)</p> <p>Ne pas administrer en même temps que l'AZT (effet antirétroviral antagoniste)</p>
<p>Dose maximale : 30-60 kg: un comprimé d4T 30 mg, deux fois par jour</p> <p>≥ 60 kg: un comprimé d4T 40 mg, deux fois par jour</p>	<p>De préférence, le comprimé ne doit pas être coupé en deux</p> <p>Voir commentaires sur les composants individuels des médicaments</p>
<p>< 3 mois: 50 mg/m²/prise deux fois par jour</p> <p>3 mois à < 13 ans : 90-120 mg/m²/prise deux fois par jour ou 240 mg/m²/prise une fois par jour</p> <p>Dose maximale : ≥ 13 ans ou > 60 > kg : 200 mg/prise deux 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>Administrer l'estomac vide, au moins 30 minutes avant ou 2 heures après les repas</p> <p>Si les comprimés sont dispersés dans l'eau, au moins 2 comprimés de puissance égale doivent être dissous pour effet tampon adéquat</p> <p>Les granules gastro-résistants dans les gélules peuvent être ouverts et dispersés sur une petite quantité d'aliments</p>

Nom du médicament	Forme	Données pharmacocinétiques disponibles
Abacavir (ABC)	Solution buvable : 20 mg/ml Comprimés : 300 mg	Après 3 mois
Association fixe AZT plus 3TC plus ABC	Pas de forme liquide disponible Comprimés : AZT 300 mg plus 3TC 150 mg plus ABC 300 mg	Adolescents et adultes
Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Névirapine (NVP)	Suspension orale : 10 mg/ml Comprimés : 200 mg	Indiqué quel que soit l'âge

Age (poids), dose et posologie	Autres remarques
<p>< 16 ans ou < 37,5 kg: 8 mg/kg/prise deux fois par jour</p> <p>Dose maximale : > 16 ans ou ≥37,5 kg: 300 mg/prise deux fois par jour</p>	<p>Prise indifférente (avec ou hors repas)</p> <p>Les gélules peuvent être ouvertes et les granules gastro-résistants dispersés sur une petite quantité d'aliments ou d'eau pour être ingérés immédiatement</p> <p>MISE EN GARDE DES PARENTS CONTRE LA SURVENUE DE RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ</p> <p>Interrompre définitivement le traitement par ABC en cas d'hypersensibilité</p>
<p>Dose maximale : > 40 kg: 1 comprimé/prise deux fois par jour</p>	<p>De préférence, le comprimé ne doit pas être coupé en deux</p> <p>Si poids < 30 kg, l'association AZT/3TC/ABC ne peut pas être dosée avec précision sous forme de comprimé</p> <p>MISE EN GARDE DES PARENTS CONTRE LA SURVENUE DE RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ</p> <p>Interrompre définitivement le traitement par AZT plus 3TC plus ABC en cas d'hypersensibilité</p>
<p>15 à 30 jours : 5 mg/kg/prise une fois par jour pendant 2 semaines, puis 120 mg/m²/prise deux fois par jour x 2 semaines, puis 200 mg/m²/prise deux fois par jour</p> <p>> 30 jours à 13 ans : 120 mg/m²/prise une fois par jour pendant 2 semaines, puis 120 à 200 mg/m²/prise deux fois par jour</p> <p>Dose maximale : > 13 ans : 200 mg/prise une fois par jour pendant les deux 2 semaines, puis 200 mg/prise deux fois par jour</p>	<p>En co-administration avec la rifampicine, augmenter la dose (voir section tuberculose)</p> <p>Conserver la suspension à température ambiante ; bien agiter avant emploi</p> <p>Prise indifférente (avec ou hors repas)</p> <p>Les comprimés sont rainurés et peuvent être divisés en deux parties égales pour fournir une prise de 100 mg ; peuvent être écrasés et mélangés à une petite quantité d'aliments ou d'eau et immédiatement administrés</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>

Nom du médicament	Forme	Données pharmacocinétiques disponibles
Efavirenz (EFZ)	<p>Sirop : 30 mg/ml (note: le sirop nécessite des doses plus élevées que les gélules, voir la charte de dosage)</p> <p>Gélules : 50 mg, 100 mg, 200 mg</p>	Uniquement chez l'enfant de plus de 3 ans
Association fixe d4T plus 3TC plus NVP	<p>Pas de forme liquide disponible</p> <p>Comprimés : 30 mg d4T/150 mg 3TC/200 mg NVP; 40 mg d4T/150 mg 3TC/200 mg NVP</p>	Adultes et adolescents

Age (poids), dose et posologie	Autres remarques
<p>Gélule (liquide) posologie pour > 3 ans :</p> <p>10 à 15 kg: 200 mg (270 mg = 9 ml), une fois par jour</p> <p>15 à < 20 kg : 250 mg (300 mg = 10 ml), une fois par jour</p> <p>20 à < 25 kg : 300 mg (360 mg = 12 ml), une fois par jour</p> <p>25 à < 33 kg : 350 mg (450 mg = 15 ml), une fois par jour</p> <p>33 à < 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 (avec ou hors repas; 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>
<p>Dose maximale :</p> <p>30-60 kg: un comprimé d4T 30 mg, deux fois par jour</p> <p>≥60 kg : un comprimé d4T 40 mg, deux fois par jour</p>	<p>De préférence, le comprimé ne doit pas être coupé en deux</p> <p>Si poids <30 kg, l'association d4T/3TC/NVP ne peut pas être dosée avec précision sous forme de comprimé; si les comprimés sont coupés en deux, les exigences en dose de NVP seront inadéquates pour les très jeunes enfants et des NVP supplémentaires sont donnés pour obtenir un total de 200 mg/m²/prise deux fois par jour</p> <p>Puisqu'ils contiennent des NVP, il faut augmenter la dose (voir les recommandations de dosage des NVP)</p> <p>Voir commentaires sur les composants individuels des médicaments</p>

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

* Calcul de la surface corporelle en mètre carré : prendre la racine carrée de (hauteur par centimètre fois poids en kilogrammes divisé par 3600)

Age (poids), dose et posologie	Autres remarques
<p>< 1 an : 50 mg/kg/prise trois fois par jour ou 75 mg/kg/prise deux fois par jour</p> <p>> 1 an à < 13 ans : 55 à 65 mg/kg/ dose deux fois par jour</p> <p>Dose maximale : ≥ 13 ans : 1250 mg/prise deux 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 augmente l'amertume); solution stable pendant 6 heures</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 Interactions médicamenteuses (moindres qu'avec les inhibiteurs de protéase associés au ritonavir)</p>
<p>> 6 mois à 13 ans : 225 mg/m² LPV/ 57,5 mg/m² ritonavir, deux fois par jour</p> <p>ou dosage selon le poids : 7-15 kg: 12 mg/kg LPV / 3 mg/kg ritonavir/ prise deux fois par jour</p> <p>15-40 kg : 10 mg/kg lopinavir / 5 mg/kg ritonavir, deux fois par jour</p> <p>Dose maximale : > 40 kg : 400 mg LPV/100 mg ritonavir (3 gélules ou 5 ml), deux 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 (77°F) pendant 2 mois; à une température >25°C (77°F), le médicament se dégrade rapidement</p> <p>La présentation sous forme liquide représente un faible volume mais le goût est amer</p> <p>Les gélules sont grosses; elles ne doivent être ni écrasées ni ouvertes mais doivent être ingérées en entier</p> <p>A prendre au cours d'un repas Interactions médicamenteuses</p>

Annexe D : ASSOCIATIONS FIXES D'ANTIRÉTROVIRAUX DISPONIBLES POUR UTILISATION CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT CONTAMINÉS PAR LE VIH+ EN 2003 *

Associations fixes à trois médicaments	d4T (40 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg)
	d4T (30 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg)
	AZT (300 mg) + 3TC (150 mg) + ABC (300 mg)
	AZT (300 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg)
Associations fixes à deux médicaments	d4T (30 mg) + 3TC (150 mg)
	d4T (40 mg) + 3TC (150 mg)
	AZT (300 mg) + 3TC (150 mg)

(*) L'OMS encourage l'emploi d'associations à dose fixe quand on dispose de compositions de qualité garantie et de bioéquivalence prouvée qui offrent des avantages opérationnels certains. Toutes les associations à dose fixe figurant dans ce tableau n'ont pas encore été évaluées pour une préqualification par l'OMS. L'OMS opère un système de préqualification volontaire dans lequel, à compter du 1er décembre 2003, 3 fabricants ont préqualifié les associations ZDV/3TC, 2 autres les associations d4T/3TC/NVP et un dernier l'association ZDV/3TC/ABC. La liste des fabricants préqualifiés par l'OMS, actualisée en permanence, est accessible à l'adresse Internet suivante : <http://www.who.int/medicines>

Annexe E : CLASSIFICATION DE L'INFECTION ET LA MALADIE VIH CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT (STADES DE L'OMS)

Stade clinique I :

1. Asymptomatique
2. Lymphadénopathie généralisée

Echelle de performance 1: asymptomatique, activité normale

Stade clinique II :

3. Perte de poids, < 10% du poids corporel
4. Manifestations cutané-muqueuses mineures (dermatose séborrhéique, prurigo, infections fongiques de l'ongle, ulcérations buccales récurrentes, chéilite angulaire)
5. Zona dans les cinq dernières années
6. Infections des voies respiratoires supérieures récurrentes (c'est-à-dire sinusite bactérienne)

Et/ou échelle de performance 2 : symptomatique, activité normale

Stade clinique III :

7. Perte de poids, > 10 % du poids corporel
8. Diarrhée chronique inexpliquée, > 1 mois
9. Fièvre prolongée non expliquée (intermittente ou constante) , > 1 mois
10. Candidose buccale (muguet)
11. Leucoplasie chevelue de la cavité buccale
12. Tuberculose pulmonaire
13. Infections bactériennes graves (c'est-à-dire pneumonie, pyomyositis)

Et/ou échelle de performance 3 : alité < 50% du jour durant le dernier mois.

Stade clinique IV :

14. Syndrome cachectique dû au VIH ⁽¹⁾
15. Pneumopathie pneumocystis carinii
16. Toxoplasmose cérébrale
17. Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois
18. Cryptococcose, extrapulmonaire
19. Maladie cytomégalovirus d'un organe autre que foie, rate ou nodule lymphatique (ex: rénite)
20. Infection au virus Herpes simplex, mucocutanée (> 1 mois) ou viscérale
21. Leucoencéphalopathie multifocale progressive
22. Toute mycose endémique disséminée
23. Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches
24. Mycobactériose atypique, disséminée ou pulmonaire
25. Septicémie à salmonelle non-typhoïdique
26. Tuberculose extrapulmonaire
27. Lymphome
28. Sarcome de Kaposi
29. Encéphalopathie VIH ⁽²⁾

Et/ou échelle de performance 4 : alité < 50% de la journée durant le dernier mois.

(1) Syndrome cachectique dû au VIH : perte de poids > 10% du poids corporel, accompagnée soit de diarrhée chronique inexpliquée (> 1 mois) soit de faiblesse chronique et de fièvre prolongée inexpliquée (> 1 mois).

(2) Encéphalopathie VIH : les résultats cliniques des dysfonctionnements moteur et/ou cognitifs interférant avec les activités quotidiennes, progressant de semaines en mois, en l'absence de maladie ou état concurrent autre qu'une infection VIH qui pourrait expliquer ces résultats.

Annexe F : CLASSIFICATION DE L'INFECTION ET LA MALADIE VIH CHEZ L'ENFANT (STADES DE L'OMS)

Stade clinique I :

1. Asymptomatique
2. Lymphadénopathie généralisée

Stade clinique II :

3. Diarrhée chronique d'une durée > 30 jours en l'absence d'étiologie connue
4. Episodes de candidose récurrents ou persistants en dehors de la période néonatale
5. Perte de poids ou incapacité à guérir en l'absence d'étiologie connue
6. Fièvre persistante d'une durée > 30 jours en l'absence d'étiologie connue
7. Infections bactériennes graves récurrentes autres que la septicémie ou la méningite (ex. ostéomyélite, pneumonie bactérienne (non-tuberculeuse), abcès)

Stade clinique III :

8. Infections opportunistes définissant le SIDA
9. Grave incapacité à se développer («émaciation») en l'absence d'une étiologie connue (*)
10. Encéphalopathie progressive
11. Malignité
12. Septicémie ou méningite récurrente

(*) Perte de poids persistante supérieure à 10% du poids de base ou inférieure au 5ème centile du poids en fonction du tableau des tailles constatée à la suite de 2 séries de mesures consécutives, avec plus d'un mois d'écart, en l'absence d'une autre étiologie ou d'une maladie concurrente.

RÉFÉRENCES :

1. Palella FJ, Jr., Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE, Holmberg SD. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med.* 15 avril 2003; 138(8): 620-626.
2. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schechter M, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Volberding PA. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *Jama.* 10 juillet 2002; 288(2): 222-235.
- 2bis. Delfraissy JF. Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Rapport du Groupe d'Experts Français. Flammarion Médecine-Sciences, 1 vol 383p. Paris 2002.
3. DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Accessible à l'adresse suivante : <http://AIDSInfo.nih.gov/guidelines>.
4. Badri M, Wood R. Usefulness of total lymphocyte count in monitoring highly active antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Aids.* 7 mars 2003; 17(4) : 541-545.
5. Kumarasamy N, Mahajan AP, Flanigan TP, Hemalatha R, Mayer KH, Carpenter CC, Thyagarajan SP, Solomon S. Total lymphocyte count (TLC) is a useful tool for the timing of opportunistic infection prophylaxis in India and other resource-constrained countries. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1er décembre 2002; 31(4) : 378-383.
6. van der Ryst E, Kotze M, Joubert G, Steyn M, Pieters H, van der Westhuizen M, van Staden M, Venter C. Correlation among total lymphocyte count, absolute CD4+ count, and CD4+ percentage in a group of HIV-1-infected South African patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1er novembre 1998; 19(3) : 238-244.
7. Brettle RP. Correlation between total and CD4 lymphocyte counts in HIV infection. *Int J STD AIDS.* Septembre 1997; 8(9) : 597.
8. Beck EJ, Kupek EJ, Gompels MM, Pinching AJ. Correlation between total and CD4 lymphocyte counts in HIV infection: not making the good an enemy of the not so perfect. *Int J STD AIDS.* Octobre 1996; 7(6) : 422-428.
9. Fournier AM, Sosenko JM. The relationship of total lymphocyte count to CD4 lymphocyte counts in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med Sci.* Août 1992; 304(2) : 79-82.
10. Bang LM, Scott LJ. Emtricitabine: an antiretroviral agent for HIV infection. *Drugs.* 2003; 63(22) : 2413-2424; discussion 2425-2416.
11. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, Boggian K, Chave JP, Bernasconi E, Egger M, Opravil M, Rickenbach M, Francioli P, Telenti A. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 1er décembre 2001; 33(11) : 1931-1937.
12. Pollard RB, Tierney C, Havlir D, Tebas P, Fox L, Smeaton L, Richman D, Friedland GH. A phase II randomized study of the virologic and immunologic effect of zidovudine + stavudine versus stavudine alone and zidovudine + lamivudine in patients with >300 CD4 cells who were antiretroviral naive (ACTG 298). *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1er juillet 2002; 18(10) : 699-704.
13. Staszewski S GJ, Pozniak AL, Suleiman JMAH, DeJesus E, Lu B, Sayre J, Cheng A. Efficacy and safety of tenofovir DF versus stavudine when used in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral naive patients : 96-week preliminary interim results. Document présenté à la 10ème Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes; 10 au 14 février 2003; Boston, MA.
14. Gallant JE, Deresinski S. Tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Infect Dis.* 1er octobre 2003; 37(7) : 944-950.
15. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, Legendre C, Martinez F, Molina JM. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis.* 15 avril 2003; 36(8) : 1070-1073.
16. Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* 1er août 2003; 37(3) : e41-43.
17. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouquieray B, Mougnot B, Girard PM, Ronco P, Rossert J. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis.* Décembre 2002; 40(6) : 1331-1333.

18. Ena J, Amador C, Benito C, Fenoll V, Pasquau F. Risk and determinants of developing severe liver toxicity during therapy with nevirapine and efavirenz-containing regimens in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS*. Nov 2003; 14(11) : 776-781.
19. Keiser P, Nassar N, White C, Koen G, Moreno S. Comparison of nevirapine- and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve patients: a cohort study. *HIV Clin Trials*. Juillet-août 2002; 3(4) : 296-303.
20. Keiser P, Nassar N, Yazdani B, Armas L, Moreno S. Comparison of efficacy of efavirenz and nevirapine: lessons learned for cohort analysis in light of the 2NN Study. *HIV Clin Trials*. Septembre-octobre 2003; 4(5) : 358-360.
21. Law WP, Dore GJ, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, Lange JM, Phanuphak P, Cooper DA. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996-2001. *Aids*. 17 octobre 2003; 17(15) : 2191-2199.
22. Martin-Carbonero L, Nunez M, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials*. Mars-avril 2003; 4(2) : 115-120.
23. Moyle GJ. NNRTI choice: has 2NN changed our practice? *AIDS Read*. Juillet 2003; 13(7) : 325-328.
24. van Leth F HE, Phanuphak P, Miller S, Gazzard B, Cahn P, Wood R, Squires K, Katlama C, Santos B, Robinson P, van Leeuwen R, Wit F, Lange J. Results of the 2NN study: a randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone, or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. Document présenté à la 10ème Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes; 10 au 14 février 2003; Boston, MA.
25. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, Demeter LM, Hammer SM, Johnson VA, Loveday C, Mellors JW, Jacobsen DM, Richman DD. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis*. 1er juillet 2003; 37(1) : 113-128.
26. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, Johnson M, Johnson D, Lalonde R, Japour A, Brun S, Sun E. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 27 juin 2002; 346(26) : 2039-2046.
27. Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A, Schnittman S. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1er janvier 2003; 32(1) : 18-29.
28. Haas DW, Zala C, Schrader S, Piliero P, Jaeger H, Nunes D, Thiry A, Schnittman S, Sension M. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. *Aids*. 13 juin 2003; 17(9) : 1339-1349.
29. Piliero PJ. Atazanavir: a novel HIV-1 protease inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. Septembre 2002; 11(9) : 1295-1301.
30. Gulick RM, Shikuma CM, Lustgarten S, Meyer WA, Klingman K, Squires KE, Snyder S, Kuritzkes DR. ACTG 5095: a comparative study of 3 protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV infection. Document présenté à la 2nde Conférence de l'IAS sur la pathogenèse et le traitement du VIH; 13 au 16 juillet 2003; Paris, FR.
31. Gallant JE, Weinberg W, Young B, Berger D, Lim ML, Liao Q, Ross L, Johnson J, Shaefer MS. Early non-response to tenofovir DF and abacavir and lamivudine in a randomized trial compared to efavirenz + ABC and 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis. Document présenté à la 43ème Conférence Interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie; 14 au 17 septembre 2003; Chicago, IL.
32. Gilead. High rate of virologic failure in patients with HIV infection treated with once daily triple NRTI regimen containing didanosine, lamivudine, and tenofovir; 2003.
33. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, Pedersen C, Mathiesen L, Nielsen H, Katzenstein TL, Lundgren JD. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *Aids*. 26 septembre 2003; 17(14) : 2045-2052.
34. Havlir D, Vella S, Hammer S. The Global HIV Drug Resistance Surveillance Program: a partnership between WHO and IAS. *International AIDS Society*. *Aids*. 5 juillet 2002; 16(10) : 7-9.
35. UNAIDS. *AIDS Epidemic Update*: décembre 2003 (sous presse)
36. Adje-Toure CA, Cheingsong R, Garcia-Lerma JG, et al. Antiretroviral therapy in HIV-2-infected

- patients: changes in plasma viral load, CD4+ cell counts, and drug resistance profiles of patients treated in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2003 ; 17 (supplément 3) : pp. 49-54.
37. Van der Ende ME, Prins JM, Brinkman K, et al. Clinical, immunological and virological response to different antiretroviral regimens in a cohort of HIV-2-infected patients. *AIDS* 2003 ; 17 (suppl 3) : pp. 55-61.
38. Smith NA, Shaw T, Berry N, et al. Antiretroviral therapy for HIV-2-infected patients. *J Infect* 2001 ; 42 : 126-33.
39. Adherence to HAART and its principal determinants in a cohort of Senegalese adults. *AIDS* 2003, 17 (supplément 3) : pp. 103-108.
40. Access to antiretroviral drugs and AIDS management in Senegal. *AIDS* 2003, 17 (suppl 3) : pp. 95-101
41. Wade AM, Ades AE. Age-related reference ranges: significance tests for models and confidence intervals for centiles. *Stat Med* 1994 ; 13 : 2359-67.
42. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003, sous presse.
43. Embree J, Bwayo J, Nagelkerke N, et al. Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected children in Nairobi. *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; 20 : 397-403.
44. Mofenson LM, Harris DR, Moye J, et al. Alternatives to HIV-1 RNA concentration and CD4 count to predict mortality in HIV-1-infected children in resource-poor settings. *Lancet* 2003, sous presse.
45. European Collaborative Study. Gender and race do not alter early-life determinants of clinical disease progression in HIV-1 vertically infected children. *AIDS* 2003, sous presse.
46. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1522-8.
47. De Martino M, Tovo P-A, Balducci M, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *JAMA* 2000 ; 284 : 190-7.
48. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001 ; 184 : 914-7.
49. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001 ; 285 : 2083-93.
50. Lindsey JC, Hughes MD, McKinney RE, et al. Treatment mediated changes in human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA and CD4 cell counts as predictors of weight growth failure, cognitive decline, and survival in HIV-infected children. *J Infect Dis* 2000 ; 182 : 1385-93.
51. Verweel G, van Rossum AMC, Hartwig NG, et al. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics* 2002 ; 109 (2) : URL : <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/2/e25>.
52. Saulsbury FT. Resolution of organ-specific complications of human immunodeficiency virus infection in children with use of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 464-8
53. McCoig C, Castrejon MM, Castano E, et al. Effect of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA, HIV resistance, and clinical manifestations of encephalopathy. *J Pediatr* 2002 ; 141 : 36-44.
54. Stern JO, Love JT, Robinson PA, et al. Hepatic safety of nevirapine: Results of the Boehringer Ingelheim Viramune Hepatic Safety Project. 14ème Conférence internationale sur le SIDA. Barcelone, Espagne. 7 au 12 juillet 2002 (abrégé LBO15).
55. Imperiale SM, Stern JO, Love JT, et al. The VIRAMUNE (nevirapine) hepatic safety project: analysis of symptomatic hepatic events. 4ème Atelier international sur les événements indésirables et la lipodystrophie dans le VIH. San Diego, CA. 22 au 25 septembre 2002 (abrégé 87).
56. Stern JO, Robinson PA, Love JT, et al. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *JAIDS* 2003 ; 34 : pp. 21-33.
57. Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Viramune drug label. Révisé le 20 juin 2003.
58. Lyons F, Hopkins S, McGeary A et al. Nevirapine tolerability in HIV infected women in pregnancy – A word of caution. 2nde Conférence

- de l'IAS sur la pathogénèse et le traitement du VIH. Paris, France. 13 au 16 juillet 2003 (session « late breaker »).
59. Langlet P, Guillaume M-P, Devriendt J, et al. Fatal liver failure associated with nevirapine in a pregnant HIV patient: the first reported case. *Gastroenterol* 2000; 118 (supplément 2) : abrégé 6623 (101ème Rencontre annuelle de l'Association gastroentérologique américaine, San Diego, 21 au 24 mai 2000).
60. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001; 184 : 914-7.
61. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekecewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285 : 2083-93.
62. Sullivan J. South African Intrapartum Nevirapine Trial: selection of resistance mutations. 14^{ème} Conférence Internationale sur le SIDA. Barcelone, Espagne, 7 au 12 juillet 2002 (abrégé LbPeB9024).
63. Cunningham C,K, Chaix ML, Rackacewicz C, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a substudy of Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 316. *J Infect Dis* 2002; 186 : 181-8.
64. Chaowanachan T, Chotpitayasunondh T, Vanprapar N, et al. Resistance mutations following a single-dose intrapartum administration of nevirapine to HIV-infected Thai women and their infants receiving short-course zidovudine. 10^{ème} Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes. Boston, MA, 10 au 14 février 2003 (abrégé 855).
65. Giuliano M, Palmisano L, Galluzzo CM, et al. Selection of resistance mutations in pregnant women receiving zidovudine and lamivudine to prevent HIV perinatal transmission. *AIDS* 2003; 17 : 1570-1.
66. Santoro-Lopes G. de Pinho AM. Harrison LH. Schechter M. Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 34(4) : 543-6, 2002.
67. Giarardi E, Antonucci G, Vanacore P et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS*; 14 : 1985-91, 2000
68. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*; 359 : 2059-64, 2002
69. Harvard University. Consensus statement on antiretroviral treatment for AIDS in poor countries, Boston, Harvard University, 2001.
70. Burman WJ. Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 164(1) : 7-12, 2001.
71. Wagner KR. Bishai WR. Issues in the treatment of Mycobacterium tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *AIDS*. 15 Supplément 5 : pp. 203-12, 2001.
72. Havlir DV. Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine*. 340(5) : 367-73, 1999
73. Dean GL. Edwards SG. Ives NJ. Matthews G. Fox EF. Navaratne L. Fisher M. Taylor GP. Miller R. Taylor CB. de Ruiter A. Pozniak AL. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 16(1) : 75-83, 2002.
74. Lopez-Cortes L, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 : 681-690.
75. Patel A, Patel K, Patel J, et al. To study the safety and antiretroviral efficacy of rifampicin and efavirenz in antiretroviral-naïve tuberculosis co-infected HIV-1 patients in India. 10^{ème} Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes, Boston, MA. 2003 : abrégé 138.
76. Pedral-Samapio D, Alves C, Netto E, et al. Efficacy of efavirenz 600 mg dose in the ARV therapy regimen for HIV patients receiving rifampicin in the treatment of tuberculosis. 10^{ème} Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes, Boston, MA. 2003: abrégé 784.
77. Dean G, Back D, de Ruiter A. Effect of tuberculosis therapy on nevirapine trough plasma concentration (correspondance). *AIDS* 1999; 13 : 2489-2490.

78. Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Synr* 2001 ; 28 : 450-453.
79. Olivia J, Moreno S, Sanz J, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis (correspondance). *AIDS* 2003 ;17 : 637-642.
80. Ribera E., Azuaje C., Montero F. Saquinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once daily regimen for HIV infection in patients with rifampin-containing antituberculosis treatment. 14ème Conférence internationale sur le SIDA. Barcelone, Espagne 2002. Abrégé ThPeB7280
81. la Porte C, Colbers E, Bertz R, et al. Pharmacokinetics of two adjusted dose regimens of lopinavir/ritonavir in combination with rifampin in healthy volunteers. 42ème Conférence Interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie, San Diego, CA 2002 : abrégé #A-1823.
82. Narita M, Ashkin D, Hollander E, Pitchenik A. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 158 :157-161. 1998
83. Harries AD. Hargreaves NJ. Kemp J. Jindani A. Enarson DA. Maher D. Salaniponi FM. Deaths from tuberculosis in sub-Saharan African countries with a high prevalence of HIV-1. *Lancet.* 357 (9267) : 1519-23, 2001.
84. Kityo C. A randomised trial of monitoring practice and structured treatment interruptions in the management of antiretroviral therapy in adults with HIV infection in Africa: The DART trial. 13ème Conférence Internationale sur le Sida et les Maladies sexuellement transmissibles en Afrique (CISMA). Nairobi, Kenya 2003, abrégé 1098933.
85. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA.* 7 mars 2001 ; 285(9) : 1155-63.
86. Ibbotson T, Perry CM. Lamivudine/zidovudine/abacavir: triple combination tablet. *Drugs.* 2003 ; 63(11) : 1089-98; discussion 1099-1100.

